

Medikamentózní léčba plicní arteriální hypertenze v roce 2014

Michael Aschermann, Pavel Jansa

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriál, které je charakterizováno progresivním zvyšováním plicní vaskulární rezistence a tlaku v plicním oběhu. Postupně vede k hypertrofii pravé komory srdeční, dále pak bez léčby k jejímu selhávání a k úmrtí nemocného. Etiologie plicní hypertenze (PH) byla opakovaně reklasifikována, naposledy na 4. světovém sympoziu plicní hypertenze v roce 2008 [1]. V první skupině je právě PAH, která vzniká buď z neznámé příčiny, nebo je asociována se známou vyvolávající příčinou (systémová onemocnění pojiva, jaterní onemocnění, vrozené zkratové srdeční vady, HIV infekce, abúzus některých anorektik). Současnou medikamentózní léčbu PAH rozdělujeme na konvenční (antikoagulační léčba, blokátory kalciových kanálů, léčba srdečního selhání) a specifickou (prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5). Nemocní s pozitivním vazodilatačním testem jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. U nemocných s negativním vazodilatačním testem je indikována chronická antikoagulační léčba a specifická farmakoterapie používaná buď jako monoterapie nebo jako léčba kombinací. Poslední roky přinesly celou řadu zcela nových léčebných postupů, především v oblasti farmakoterapie, zkoušejí se však také postupy jiné, např. využití kmenových buněk. Ke zkoušeným farmakům patří několik skupin látek: 1. vazodilatacia: fasudil, adrenomedullin, aktivátory a stimulatory guanylátcyklázy, vazoaktivní intestinální peptid (VIP); 2. látky protizánětlivě působící: inhibitor elastázy, antagonist B buněk, imunosupresiva, inhibitor HDAC1; 3. látky ovlivňující metabolismus: nitrity, antagonisté PPAR, antioxidanty, antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru, statiny, inhibitory Rho-kinázy; 4. induktory apoptózy buněk hladkého svalstva: inhibitory tyrozinkinázy, inhibitory elastázy; 5. ovlivnění regenerace cév: apelin, léčba cílená na buňky endotelu, náhrada BMPR2.

Klíčová slova: antagonisté endotelinových receptorů – experimentální léčebné možnosti – inhibitory fosfodiesterázy 5 – konvenční a specifická léčba – plicní arteriální hypertenze – prostanoidy

Drug therapy of pulmonary arterial hypertension in 2014

Summary

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a primary pulmonary arteriolar disease, characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance and pressure in the pulmonary circulation. It progressively leads to hypertrophy of the right ventricle and with no treatment to its failure and patient's death. Etiology of pulmonary hypertension (PH) has been reclassified repeatedly, most recently during the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension held in 2008 [1]. Currently, the first group contains PAH with either unknown or known cause (systemic connective tissue disease, liver disease, congenital heart disease, HIV infection, abuse of anorexic agents). Current drug therapy of PAH is divided into conventional (anticoagulant therapy, calcium channel blockers, therapy of chronic heart failure) and specific (prostanoids, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors). Patients with positive vasodilator test are indicated for the high doses treatment of calcium channel blockers. Patients with negative vasodilator test are indicated for chronic anticoagulant therapy and specific drug therapy either as mono-therapy, or as combined therapy. Recent years have brought a wide range of new treatments modalities, especially in the field of pharmacotherapy. In addition, other treatment modalities have been tested, for example application of stem cells. Drugs in research include several groups: 1. vasodilators: fasudil, adrenomedullin, activators and stimulators of guanylate cyclase, vasoactive intestinal peptide (VIP); 2. Anti-inflammatory agents: inhibitor of elastase, antagonist of B cells, immunosuppressive agents, inhibitor of HDAC1; 3. agents affecting metabolism: nitrites, PPAR antagonists, antioxidants, serotonin receptor antagonist and serotonin transporter blockers, statins, inhibitors of Rho-kinase; 4. apoptosis inducers of smooth muscle cells: tyrosine-kinase inhibitors, elastase inhibitors; 5. agents influencing vascular regeneration: apelin, treatment targeted to endothelial cells, replacement of BMPR2.

Keywords: conventional and specific treatment – endothelin receptor antagonists – experimental treatment options – pulmonary arterial hypertension – phosphodiesterase 5 inhibitors – prostanoids

Úvod

Klinická klasifikace, nově upravená v roce 2008, rozznává 5 základních skupin chronické plicní hypertenze. V první skupině je plicní arteriální hypertenze (PAH), rozdělená do skupin hereditární a familiární, a dále PAH sdružená s dalšími onemocněními, dále perzistující plicní hypertenze novorozenců, plicní venookluzivní nemoc a plicní kapilární hemangiomatóza. Druhá skupina představuje plicní hypertenze při srdečních onemocněních, třetí skupina zahrnuje plicní hypertenze při plicních onemocněních nebo hypoxii. Ve čtvrté skupině je chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH), v páté skupině pak chronická plicní hypertenze z jiných nebo nejasných příčin (při některých hematologických, systémových a metabolických chorobách a dále při vrozených srdečních vadách jiných než s levo-pravým zkratem) [1].

Plicní arteriální hypertenze je hemodynamicky definována středním tlakem v plicnici > 25 mm Hg a normálním tlakem v zaklínění. Neléčená je PAH potenciálně fatální onemocnění plicního oběhu vedoucí k selhání pravé komory srdeční. Vzniká buď z neznámé příčiny (idiopatická PAH), nebo při mutaci některých genů (hereditární PAH), případně při expozici některým farmakům a toxickým látkám. Jinou příčinou PAH mohou být známé vyvolávající stavy, jako jsou systémová onemocnění pojiva, HIV infekce, portální hypertenze, vrozené srdeční vady s levo-pravým zkratem, schistosomioza, chronické hemolytické anémie (asociovaná PAH).

Léčba PAH byla až do roku 1980 pouze **nespecifická** – byly používány léky s vazodilatačním účinkem, prokazovaným předtím v systémovém oběhu. Částečný efekt léčby byl pouze u blokátorů kalciových kanálů, a to u nemocných s jasnou pozitivní reakcí při vazodilatačním testu [2]. K dosažení účinku pak bylo nutné použití vyšších dávek těchto léků. Druhou skupinou farmak používaných v léčbě nemocných s PAH byla v té době perorální antikoagulační. Je zajímavé, že **specifická** léčba, zahrnující prostanoidy, inhibitory endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5, využívá látek vyvinutých pro jiné indikace. Specifická léčba vede ke zlepšení symptomatologie, ovlivňuje příznivě i prognózu nemocných, neovlivňuje však základní strukturální změny plicního řečiště u tohoto onemocnění. V 90. letech minulého století byly publikovány výsledky prvních 3 nerandomizovaných studií, využívajících intravenózní podávání epoprostenolu. Autoři těchto studií uváděli, že epoprostenol vedl ke zlepšení symptomů a k zlepšení tolerance zátěže při současném zlepšení hemodynamických parametrů [3]. Bylo prokázáno lepší přežívání nemocných s idiopatickou PAH, v té době označované jako primární plicní hypertenze. Z této doby pocházejí první práce, které prokazují příznivý vliv atriální septostomie a transplantace plic u nemocných s PAH [4,5]. Specifická léčba epoprostenolem byla pak do klinické praxe zavedena v roce 1995, od té doby se spektrum dostupné farmakoterapie rozšiřovalo relativně rychle. V současnosti jsou k dispozici 3 hlavní

skupiny farmak používaných v léčbě nemocných s PAH. První skupina jsou prostacykliny a jejich analoga, 2. skupinu tvoří látky ovlivňující působení oxidu dusnatého a ve 3. skupině jsou inhibitory receptorů pro endotelin. Stále častěji je nyní používána léčba kombinací, využívající synergický vliv 2 nebo 3 farmak, nebo aditivního vlivu přidávání jednoho nebo dvou farmak k léčbě základní. Do roku 2009 bylo realizováno 20 randomizovaných klinických studií používajících v monoterapii 9 nových léků a 6 studií s léčbou kombinací [6]. Ve všech studiích bylo léčeno více než 5 000 nemocných s PAH, výsledky přinesly dostatečné podklady pro standardizaci léčby nemocných s PAH v klinické praxi. Vzhledem k finanční náročnosti léčby je nutné, aby podávání farmak bylo probíhalo v expertních centrech, dlouhodobě je pak možné nemocné sledovat na spolupracujících pracovištích, kde se péčí o nemocné s PAH věnují školení lékaři.

Konvenční farmakoterapie PAH

Pod pojmem konvenční terapie zahrnujeme podávání antikoagulačních a blokátorů kalciových kanálů. Kromě toho jsou používány u nemocných s PAH běžné postupy používané v léčbě chronického pravostranného srdečního selhání (diuretika, oxygenoterapie, případně digitalis). Chronická antikoagulační léčba warfarinem je u PAH indikována při středním tlaku v plicnici $> 30\text{--}35$ mm Hg. Dosažené INR se má pohybovat kolem 2, pokud jsou pozitivní antifosfolipidové protilátky, tak kolem 3 [2]. Podávání vysokých dávek blokátorů kalciových kanálů (nifedipinu, diltiazemu) je indikováno výhradně u nemocných se zachovalou vazoreaktivitou. Pozitivní vazodilatační test je nalézán nejvýše u 10 % nemocných s idiopatickou PAH a ještě méně často u PAH asociované s ostatními stavy. Dlouhodobé příznivé reakce na vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů je dosaženo pouze asi u 1/2 akutních respondentů [4]. Pozitivní odpověď je charakterizována především zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II. Při nedostatečném efektu léčby blokátory kalciových kanálů je nezbytné zahájení specifické farmakoterapie.

Specifická léčba PAH – monoterapie

Poslední upravená guidelines Evropské kardiologické společnosti z roku 2009 uvádějí, že lék první volby u PAH je závislý na průkazu přítomnosti onemocnění a jeho závažnosti podle klasifikace WHO [7].

Prostanoidy a agonisté receptorů pro prostacyklin

Prostacyklin a deriváty prostaglandinu I₂ jsou syntetizovány v endotelu a mají velmi silný vazodilatační efekt jak na systémové, tak na plicní tepny, kromě toho mají i významný inhibiční potenciál na agregaci destiček. Mechanismus působení je velmi komplexní – je zahájen vazbou na receptory vázané na G protein s následnou aktivací adenylcyklázy a zvýšením intracelulárního cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Výsledkem

je pak pokles hladiny intracelulárního kalcia a snížení senzitivity myofilament buněk hladkého svalstva stěny cévní na kalcium. U nemocných s idiopatickou PAH je snížená produkce prostacyklinsyntázy (PS), v léčbě používaná stabilní analoga PS představuje první epoprostenol, dále pak iloprost, treprostinil, beraprost a nověji silexipag.

Epoprostenol, treprostinil, iloprost

Syntetický analog prostacyklinu **epoprostenol** zůstává i v současné době jediným lékem používaným u PAH, který zejména u pacientů v klinickém stádiu NYHA IV zlepšuje prognózu již během několika měsíců léčby [8]. Vzhledem k velmi krátkému biologickému poločas preparátu (přibližně 6 min v krvi) vyžaduje kontinuální infuzi do centrální žíly, tímto způsobem je možné podávat také iloprost a treprostinil. Obě tato analoga prostacyklinu mají ve srovnání s epoprostenolem větší stabilitu a delší biologický poločas. Dosud však chybí srovnání efektu s epoprostenolem při jejich dlouhodobém podávání. **Treprostinil** kromě toho umožňuje díky své stabilitě aplikaci subkutánní, hlavní nevýhodou je však lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. Vyskytuje se až u 85 % léčených a v řadě případů vede k přerušení léčby. Pokud je podkožní podávání možné, je dlouhodobý efekt takto podávaného treprostinilu srovnatelný s léčbou intravenózním prostanoidem [9].

Inhalační léčba PAH je použitelná u iloprostu a treprostinilu, hemodynamický účinek obou přípravků je však po inhalaci velmi krátký, 30–45 min u iloprostu a 60–120 min u treprostinilu. Je tedy nezbytné inhalovat vícekrát denně, udává se, že u iloprostu je to 6–12krát denně, u treprostinilu alespoň 4krát denně. I přesto zůstává část dne léčbou nepokryta v dostatečné míře, což je pravděpodobně vysvětlení malého dlouhodobého účinku inhalačně podávaných prostanoidů [10].

První perorální látkou v léčbě PAH byl beraprost, v současné době je zkoušen i treprostinil. Účinek beraprostu hodnocený zlepšením vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí je prokázán po 3 a 6 měsících léčby [11]. Při monoterapii trvající více než 18 měsíců není efekt léčby dostatečný, v současné době je beraprost schválen k používání pouze v Japonsku.

Selexipag

Novou látku představuje **selexipag**, perorální prostacyklinový analog působící vysoce selektivně na prostaglandin- I_2 receptory (IP receptory) [12]. Jeho aktivní metabolit má biologický poločas kolem 6 hod a předpokládá se, že jeho podávání bude provázeno nižším výskytem nežádoucích účinků charakteristických pro prostanoidy (flush, bolesti hlavy, bolesti čelistí, nauzea, průjem). Při použití mikrodávky 100 μ g 2krát denně vedlo podávání silexipagu k poklesu PVR a zlepšení testu 6minutové chůze. V současné době probíhají 2 randomizované studie – jedna u nemocných s PAH (GRIPHON), druhá je připravována u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH). Pokud budou vý-

sledky příznivé, měli bychom k dispozici novou možnou kombinační léčbu 3 perorálních látek – inhibitorů endotelinových receptorů, inhibitorů fosfodiesterázy V a selexipagu.

Antagonisté receptorů pro endotelin

U nemocných s PAH byla v plicním řečišti prokázána významně zvýšená exprese endotelinu 1 (ET1), látky působící silně vazokonstrikčně. ET1 vede také k proliferaci fibroblastů ve stěně cévní, ke zvýšené produkci extracelulární matrix, aktivuje mechanismy zánětlivé reakce. Působení ET1 je zprostředkováno vazbou na receptory pro endotelin označované jako ET_A a ET_B . Receptor ET_A se nachází především na buňkách hladkého svalstva a na fibroblastech. Endotelinový receptor ET_B je vedle buněk endotelálních také exprimován na buňkách hladkého svalstva, na makrofázích a na fibroblastech. Aktivace receptoru ET_A vede k vazokonstrikci a k proliferaci. Aktivace receptoru ET_B vede u zdravých jedinců především k vazodilataci cestou stimulace tvorby NO a prostacyklinu. Kromě toho má inhibiční vliv na apoptózu, blokuje expresi endotelin-konvertujícího enzymu. Vzhledem k tomu, že receptory ET_B jsou jak na buňkách hladkého svalstva, tak na fibroblastech, může vést jeho aktivace k vazokonstrikci, proliferaci fibroblastů a ke vzniku fibrotických změn ve stěně cévní.

Inhibici endotelinového systému u nemocných s PAH je možné dosáhnout buď působením na oba typy receptorů, nebo selektivní blokadou endotelinových receptorů [13]. Při použití neselektivního blokátoru dochází stimulací receptorů ET_B jak k vazodilataci (vliv na buňky hladkého svalstva), u nemocných však také k vazokonstrikci při zvýšení hladiny cirkulujícího ET. Selektivní blokáda receptoru ET_A pak snižuje hladinu cirkulujícího ET1, neovlivní však vazodilatační účinky ET1 zprostředkované aktivací receptoru ET_B . U nemocných s PAH jsou v léčbě používány obě strategie ovlivnění endotelinového systému.

Bosentan, ambrisentan

Bosentan je duální antagonist ET_A a ET_B receptorů, první látka schválená k perorální léčbě PAH, ambrisentan je zatím jediný schválený selektivní ET_A inhibitor, srovnatelně účinný s bosentanem. Bosentan byl hodnocen u PAH (idiopatické, u nemocí pojiva a u Eisenmengerova syndromu) v 5 randomizovaných klinických studiích (Study-351, BREATHE 1, 2 a 5, a studie EARLY) [14–16]. Bylo prokázáno zlepšení hemodynamických parametrů a funkční třídy, stejně tak prodloužení vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí a echo-kardiografických parametrů, prodloužila se i doba do klinického zhoršení. Patologické hodnoty jaterních testů se vyskytovaly až v 10 % případů.

Ambrisentan je selektivní antagonist endotelinového receptoru A, který byl hodnocen ve 2 větších randomizovaných studiích ARIES 1 a 2. Byl prokázán příznivý efekt na symptomy, toleranci zátěže, hemodynamiku i na dobu do klinického zhoršení [17]. Výskyt

abnormálních hodnot jaterních testů byl 0,8–3 %. Jednoleté přežívání nemocných s PAH je při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin srovnatelné a pohybuje se kolem 95 %.

Sitaxsentan, třetí z ET1 antagonistů, které byly použity v léčbě PAH, byl po významných nežádoucích účincích z klinického používání stažen.

Významné rozdíly mezi jednotlivými antagonisty receptorů pro endotelin jsou prokázány v jejich bezpečnostním profilu a v interakci s dalšími přípravky podávanými současně. Hepatopatie je významně častější při léčbě bosentanem (až 10 % nemocných), méně častá při léčbě sitaxsentanem a ambrisentanem. Retence tekutin se vyskytuje stejně často při léčbě bosentanem i ambrisentanem. Chronické podávání bosentanu vede k nadměrné expresi CYP3A4 a CYP2C9, což při současném podávání sildenafilu nebo tadalafilu snižuje jejich plazmatickou koncentraci [18,19]. Lékové interakce mezi ambrisentanem, sildenafilem a warfarinem nebyly zatím prokázány.

Macitentan

Nový nepeptidový, neselektivní inhibitor receptorů pro endotelin, je macitentan. Při srovnání s bosentanem vykazuje vynikající tkáňovou specifitu a distribuci, jeho vazebná kapacita na receptor je vyšší a má méně lékových interakcí [20]. Účinky macitentanu byly sledovány u nemocných s PAH v multicentrické klinické studii SERAPHINE [21]. Macitentan byl podáván v dávce 3 mg a 10 mg a jeho účinky byly srovnávány s placebem u téměř 750 nemocných se symptomatickou PAH. Cíl byl kombinovaný a zahrnoval mortalitu, nutnost provedení transplantace nebo septostomie, dále vynucené podávání prostanoidů a klinické zhoršení PAH. Macitentan významně příznivě ovlivnil všechny sledované parametry, v dávce 3 mg o 30 %, v dávce 10 mg o 45 % ($p < 0,01$). Nejčastější dosažený cíl bylo klinické zlepšení, celkově bylo dosažení primárního cíle 46,4 % u placeba, 38,0 % u nižší dávky a 31,4 % u vyšší dávky macitentanu ($p < 0,001$). Také mortalita byla ovlivněna statisticky významně, a to jak u dávky 3 mg ($p < 0,01$), tak u dávky 10 mg ($p < 0,001$). Z vedlejších účinků byly nejčastější bolesti hlavy, anémie a nazofaryngitida. Výsledky této studie jsou hodnoceny velmi pozitivně.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Sildenafil

Sildenafil je inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE-5), specifické k cyklickému guanosinmonofosfátu (cGMP). U pacientů s PAH v klinickém stádiu NYHA II a III při dávkování 3krát denně 20, 40 nebo 80 mg zlepšil v multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry [22]. Akutní vazodilatační efekt sildenafilu není závislý na dávce, dlouhodobě je však účinnější dávka vyšší. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících, většinou při dávce 80 mg 3krát denně. Při použití vyšší dávky je také zřejmý příznivý vliv sildenafilu na přežívání

nemocných s PAH. Sildenafil, na rozdíl od níže zmíněného tadalafilu, inhibuje i PDE1, která se podílí také na proliferaci buněk hladkého svalstva v cévní stěně.

Tadalafil

Další inhibitor PDE5 tadalafil byl zaregistrován pro léčbu PAH po realizaci studie PHIRST [23]. Tadalafil má delší poločas (17–18 hod), což umožňuje podávání pouze v jedné denní dávce 20–40 mg. Přímé srovnání účinku sildenafilu a tadalafilu, kromě srovnání akutního hemodynamického efektu, nebylo zatím provedeno.

Kombinační léčba PAH

Monoterapie PAH nevede u řady nemocných k dlouhodobému příznivému efektu, tedy k dosažení funkční třídy NYHA I-II, vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí nad 400 metrů, lépe nad 500 metrů, a udržení kompenzace pravostranného srdečního selhání. Při použití kombinační léčby dochází k ovlivnění více patogene-
tických mechanismů, které se podílejí na rozvoji onemocnění. Při nedostatečném účinku monoterapie je proto v současné době užívána stále častěji. V současné době existují u PAH údaje z nekontrolovaných studií i z několika randomizovaných klinických studií, užívajících různé kombinace farmakoterapie, ve většině z nich došlo k hraničně významnému zlepšení vzdálenosti při testu 6minutovou chůzí a hemodynamických parametrů. Nejlepších výsledků bylo dosaženo ve studii s 267 pacienty léčenými stabilní dávkou intravenózního epoprostenolu, kterým byl přidán sildenafil v dávce 20, 40, 80 mg 3krát denně, nebo placebo [24]. U nemocných léčených oběma látkami se ve srovnání s monoterapií epoprostenolem významně zlepšily výsledky testů funkční zdatnosti, hemodynamika, doba do klinického zhoršení, došlo i k příznivému ovlivnění prognózy. Další probíhající studií, která sleduje kombinaci sildenafilu s bosentanem, je studie COMPASS-2, která má jako cílové ukazatele rovněž morbiditu a mortalitu.

Látky ve fázi klinického a preklinického výzkumu

Stimulátory a aktivátory solubilní guanylátcyklázy

Solubilní guanylátcykláza má významnou úlohu v aktivaci cGMP v signální cestě NO. Stimulátory guanylátcyklázy potencují účinek NO na guanylátcyklázu (účinek tzv. NO dependentní), její aktivátory mohou indukovat vazodilataci i bez působení oxidu dusnatého (NO independentní). U nemocných s PAH a CTEPH je ve fázi klinického výzkumu perorální stimulátor solubilní guanylátcyklázy – **riociguat** [25]. S touto látkou byly již realizovány 2 klinické studie – jedna u nemocných s PAH (PATENT-1), druhá u nemocných s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH, CHEST-1) [26,27]. Ve studii PATENT-1 bylo randomizováno celkem 443 nemocných s PAH, 126 z nich dostávalo placebo, 245 riociguat s dávkou do maxima 3krát 2,5 mg denně a 63 nemocných pak užívalo riociguat do maximální dávky

1,5 mg 3krát denně. Primárním sledovaným cílem byla změna vzdálenosti, kterou nemocní ušli při testu 6minutové chůze (6 minute walking test – 6MWT) po 12 týdnech léčby, dále byla sledována řada dalších parametrů (plicní vaskulární rezistence, N-terminální pro-brain natriuretický peptid, WHO funkční třída, doba ke klinickému zhoršení, Borgovo skóre, kvalita života a bezpečnost podávání riociguatu). V 6MWT došlo při podávání 2,5 mg 3krát denně k statisticky významnému zlepšení (+30 m, $p < 0,001$), ve skupině s placebem došlo ke zkrácení vzdálenosti o 6 m. Také ve všech dalších parametrech bylo prokázáno statisticky významné zlepšení u aktivní léčby riociguatem, z vedlejších účinků byl častější pouze výskyt synkop v aktivně léčené skupině nemocných (4 % vs 1 % na placebo). Ve studii CHEST-1 bylo zařazeno 261 nemocných s inoperabilní CTEPH, případně s přetrvávající PH po chirurgické endarterektomii plicnice. Randomizováni byli do skupiny s podáváním placebem nebo riociguatem v maximální dávce 2,5 mg 3krát denně, po 16 týdnech byly sledovány stejné cíle jako ve studii výše uvedené. U nemocných s aktivní léčbou došlo k prodloužení vzdálenosti 6MWT o 39 m, ve skupině s placebem se vzdálenost zkrátila o 6 m. Také v ostatních sledovaných parametrech byly výsledky při podávání riociguatu pozitivní, z vedlejších účinků bylo nejčastější selhání pravé komory srdeční (3 % v obou skupinách) a synkopy (2 % riociguat, 3 % placebo). Obě studie tedy prokázaly významné zlepšení při léčbě riociguatem jak u PAH, tak u CTEPH.

Vazoaktivní intestinální peptid

Vazoaktivní intestinální peptid (VIP) je látka, která inhibuje agregaci trombocytů, proliferaci buněk hladkého svalstva, kromě toho působí také vazodilatačně. Na malé skupině nemocných s PAH bylo prokázáno zlepšení funkčních a hemodynamických parametrů po podání 4krát 50 µg VIP denně. Byl testován i akutní hemodynamický účinek inhalace 100 µg VIP [28].

Antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru

Ve výzkumu je v současné době několik látek ovlivňujících serotoninový receptor, žádný z nich však zatím není testován v klinické studii. V léčbě PAH se také zkouší selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (**fluoxetin**).

Statiny

Vysoká dávka simvastatinu vedla v experimentu k příznivému ovlivnění remodelace v plicních cévách. V klinice by tak bylo možné od léčby statiny očekávat spíše zpomalení progresu onemocnění než zlepšení hemodynamiky a funkční kapacity.

Inhibitory tyrozinkinázy

Inhibitory tyrozinkinázy (TK) vedou k pozitivnímu ovlivnění již přítomné remodelace stěny plicních arteriál u pacientů s PAH, především ovlivněním apoptózy.

Imatinib

Imatinib byl dosud užíván v léčbě chronické myeloidní leukemie, inhibuje mimo jiné také tyrozinkinázu receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGF). Nemá sice efekt vazodilatační, ale ovlivňuje proliferaci buněk hladkého svalstva v cévní stěně, indukuje apoptózu a vede k částečné reverzi cévní remodelace, u nemocných s pokročilou PAH byl prokázán příznivý vliv na hemodynamiku [29].

Nové látky k léčbě plicní arteriální hypertenze [30]

Sorafenib

Další látkou ze skupiny inhibitorů TK je sorafenib, který je používán také v protinádorové léčbě – také u něj byly prokázány příznivé účinky u nemocných s PAH. Má širší spektrum účinku na řadu kináz, blokuje VEGF, v experimentu však vedl k poklesu srdečního výdeje. Je u něj zřejmě riziko kardiotoxicity, což jeho využití zřejmě vyloučí.

Nilotinib

Další látka blokující tyrozinkinázy, užívaná u chronické myeloidní leukemie (CML), označuje se jako inhibitor TK 2. generace. U PAH nilotinib v experimentu příznivě ovlivnil hemodynamiku a remodelaci stěny cévní.

Dasatinib

Působí na řadu tyrozinkináz, je schválen pro léčbu CML při rezistenci na imatinib, byl po něm pozorován vznik plicní hypertenze, je tedy dále v tomto směru studován.

Inhibitory Rho-kinázy

Rho-kináza ovlivňuje regulaci cévního tonu proliferaci buněk hladkého svalstva stěny cévní. **Fasudil** je inhibitor Rho-kinázy, u kterého byl v experimentu prokázán příznivý efekt u plicní hypertenze, v klinickém využití bude zřejmě zásadním problémem jeho nefrotoxicita.

Adrenomedullin (ADM)

Vazodilatačně působící peptid s řadou účinků: protizánětlivý, inhibuje proliferaci buněk hladkého svalstva, angiogenní. Efekt je zprostředkován přes kalcitoninu podobné receptory, hladina ADM je u nemocných s PH zvýšena v přímé závislosti na závažnosti PH. V experimentu bylo prokázáno, že podávání ADM snižuje PVR a tlak v plicnici. V klinickém použití zatím není.

Apelin

Také apelin je vazodilatačně působící endogenní peptid, zřejmě uvolňovaný z BMPR2 receptoru s účinkem v homeostáze plicní cirkulace – akutně podaný mírně snižuje tlak v plicnici. Jeho uplatnění v klinické medicíně je v současné době sledováno v 1. fázi studií, zaměřených na změny hemodynamiky plicní cirkulace při intravenózním podávání.

eNOS „couplers“

Význam endoteliální dysfunkce při rozvoji PH je jistý, tvorba NO působením endoteliální nitrikoxidsyntázy

(eNOS) je kritická pro udržení normálního vaskulárního tonu. Při „odpojení“ eNOS (uncoupling) dochází k poklesu produkce NO a k převážení vlivu vazokonstrikčně působících peroxynitritu a superoxidu. Dosud jsou známy 2 látky, které mají potenciál obnovy spojení eNOS – zatím v preklinickém výzkumu: tetrahydrobiopterin a cicletanin hydrochlorid. Zatím není jisté, že tyto látky najdou využití v klinické praxi.

Blokátory endoteliálního růstového faktoru

V experimentu je používáno několik nových látek inhibujících endoteliální růstový faktor – **gefitimib**, **erlotimib**, **lapatimid**. Všechny příznivě ovlivňují remodelaci stěny cévní a aktivují apoptózu buněk hladkého svalstva. U kryšního modelu PH vedlo jejich podávání k poklesu tlaku v plicnici a k lepšímu přežívání.

Léčba cílená na aktivaci apoptózy

U plicní hypertenze dochází zřejmě k částečné inhibici apoptózy působením proteinu **survivinu**. Expres tohoto proteinu byla nejprve prokázána v buňkách některých nádorů, nověji pak byl nalezen také v buňkách stěny plicnice u PH. Inhibitor survivinu vedl v experimentu k indukci apoptózy v buňkách hladkého svalstva stěny cévní. Jeho využití v klinických studiích je teprve očekáváno.

Závěry

Medikamentózní léčba PAH v současné době vychází z ověřených látek: prostanoidů, antagonistů receptorů pro endotelin a inhibitorů fosfodiesterázy 5. Přestože se nejedná o léčbu kauzální, daří se při jejím použití příznivě ovlivňovat symptomy i prognózu nemocných. Základem jakéhokoli terapeutického úspěchu u plicní hypertenze je správně a včas stanovená diagnóza a co nejčasnější terapeutická intervence, která by měla být vždy zahájena na pracovišti s dostatečnou zkušeností s diagnostikou i s léčbou onemocnění. Můžeme očekávat, že v léčebných schématech bude stále častěji používána léčba kombinací, využívající látek z všech 3 dosud používaných skupin. Cílem léčby musí být vždy také dysfunkce pravé komory srdeční, která je rozhodující pro osud nemocných. U plicní hypertenze je výzkum nových látek ovlivněn i tím, že se jedná o onemocnění relativně vzácné, shromáždění dat o farmaku, jeho účinnosti a současně bezpečnosti je velmi obtížné. V současné době je ve stadiu experimentálních studií řada nových látek zaměřených na různé mechanismy patofyziologie, které se na vzniku PH podílejí, především pak na některé cirkulující biomarkery. Jejich klinické využití můžeme však očekávat pouze u některých z nich.

Literatura

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl 1): S43-S54.

2. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111(23): 3105–3111.

3. 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(5): 296–301.

4. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielicki D et al. Atrial septostomy in treatment of end stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131(4): 977–983.

5. de Perrot M, Chaparro C, McRae H et al. Twenty years experience of lung transplantation at a single center: influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(5): 1493–1501.

6. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2): 191–207.

7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493–2537.

8. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: (Suppl 1): S78-S84.

9. 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(6): 1195–1203.

10. Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26(18): 1895–1902.

11. Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2119–2125.

12. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 874–880.

13. Nishida M, Eshiro K, Okada Y et al. Roles of endothelin ETA and ETB receptors in the pathogenesis of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(2): 187–191.

14. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896–903.

15. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 353–359.

16. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9630): 2093–2100.

17. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010–3019.

18. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AE et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 107–112.

19. Wriskho RE, Dingemans J, Yu A et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48(5): 610–618.

20. Iglarz M, Binkert C, Morrison K et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327(3): 736–745.

21. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809–818.

22. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148–2157.

23. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119(22): 2894–2903.
24. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(8): 521–530.
25. Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(4): 785–792.
26. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330–340.
27. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 319–329.
28. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32(5): 1289–1294.

29. Souza R, Sitbon O, Parent F et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006; 61(8): 736.
30. Wilkins MR. Developing treatments for pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3(1): 156–159.

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., FESC, FACC
✉ Aschermann@seznam.cz

II. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK
a VFN, Praha
www.vfn.cz

Doručeno do redakce: 27. 1. 2014