

Novinky ve farmakoterapii plicní arteriální hypertenze

Lucie Miksová, Pavel Jansa

Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je vzácné, progresivní a život ohrožující onemocnění charakterizované patologickou remodelací plicního cévního řečiště, vedoucí k rozvoji pravostranného srdečního selhání. Přestože v posledních dekádách došlo k významnému pokroku v diagnostice i léčbě, zůstává prognóza pacientů s PAH nepříznivá a u značné části nemocných se nedaří dosáhnout dlouhodobě nízkorizikového profilu ani při terapii dle aktuálních doporučených postupů. Dosavadní specifická farmakoterapie PAH cílí především na endotelinovou, prostacyklinovou a oxid dusnatý – cGMP signální dráhu s dominantním vazodilatačním účinkem a jen mírným účinkem antiremodelačním. Recentně však došlo k rozšíření terapeutických možností o léčbu zasahující další patofyziologické mechanismy onemocnění. Tento přehledový článek shrnuje aktuální poznatky v oblasti farmakoterapie PAH se zaměřením na recentní klinické studie a změnu doporučeného terapeutického algoritmu pro léčbu PAH. Zvláštní pozornost je věnována inhibitoru aktivinové signální dráhy sotaterceptu, který obnovuje rovnováhu mezi proliferačními a antiproliferačními procesy v plicní cévní stěně. Klinické studie prokázaly jeho přínos v kombinaci se standardní terapií, a to zlepšení funkčních a hemodynamických parametrů i snížení rizika závažných klinických událostí napříč všemi rizikovými skupinami již léčených pacientů s PAH. Dále jsou diskutovány výsledky studií A DUE a AFFILIATE.

Klíčová slova: inhibitor aktivinové signální dráhy, plicní arteriální hypertenze, sotatercept, specifická farmakoterapie.

Recent advances in the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, progressive, and life-threatening disease characterized by pathological remodeling of the pulmonary vasculature, ultimately leading to right ventricular failure. Despite substantial advances in diagnostic strategies and therapeutic options over recent decades, the prognosis of patients with PAH remains unfavorable, and a sustained low-risk profile cannot be achieved in a considerable proportion of patients even when treated according to current guideline recommendations. Current PAH-specific pharmacotherapy primarily targets the endothelin, prostacyclin, and nitric oxide-cGMP signaling pathways, with predominantly vasodilatory effects and only a limited impact on vascular remodeling. More recently, therapeutic options have expanded to include agents targeting additional pathophysiological mechanisms of the disease.

This state-of-the-art review summarizes current concepts in PAH pharmacotherapy, with a focus on recent clinical trials and the resulting changes in the recommended treatment algorithm. Particular attention is paid to sotatercept, an activin signaling pathway inhibitor that restores the balance between proliferative and antiproliferative processes in the pulmonary vascular wall. Clinical studies have demonstrated its benefit when added to standard therapy, including improvements in functional and hemodynamic parameters as well as a reduction in the risk of major clinical events across all risk categories pretreated PAH patients. In addition, the results of the A DUE and AFFILIATE trials are discussed.

Key words: activin signaling pathway inhibitor, specific pharmacotherapy, pulmonary arterial hypertension, sotatercept.

Úvod

Plicní arteriální hypertenze (PAH) patří mezi vzácná, nicméně progresivní a život ohrožující onemocnění, které tvoří zhruba 1 % ze všech pacientů s chronickou plicní hypertenzí. Největší podíl nemocných s plicní hypertenzí tvoří pacienti s onemocněním levého srdce, následovaní pacienti s chorobami plicního parenchymu (1, 2).

V roce 2018 na 6. světovém sympoziu plicní hypertenze v Nice ve Francii bylo navrženo snížení hemodynamické hranice středního tlaku v plicnici z původních 25 mm Hg na 20 mm Hg. To bylo následně implementováno do aktuálních doporučených postupů Evropské kardiologické a respirační společnosti v roce 2022 (1, 2). Hemodynamicky je tak plicní arteriální hypertenze definovaná jako zvýšení středního tlaku v plicnici nad 20 mm Hg spolu s normálním tlakem v zaklínění a zvýšenou plicní cévní rezistencí nad 2 Woodovy jednotky (2). Základním vyšetřením při podezření na plicní hypertenzi, které slouží i jako skríninogový nástroj, zůstává echokardiografie, která určuje pravděpodobnost přítomnosti plicní hypertenze a zároveň umožňuje identifikovat výše zmiňovanou skupinu pacientů s onemocněním levého srdce. Potvrzení diagnózy a přesné hemodynamické zhodnocení je nicméně možné pouze pomocí pravostranné srdeční katetrizace prováděné v centru se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou plicní hypertenze (2).

Z patofyziologického pohledu dochází v plicní mikrovaskulatuře iniciálně k vazokonstrikci, následované remodelací plicních arteriol na podkladě endoteliální dysfunkce s proliferací intimy, hypertrofií medie i adventicie a tvorbou plexiformních lézí. Tyto změny vedou k postupnému zvyšování tlaku v plicních cévách, společně s rostoucí plicní cévní rezistencí. Pokud zůstane choroba neléčená, postupně dochází k chronickému tlakovému přetížení pravé komory srdeční s hypertrofií jejích stěn a následně s další progresí do terminálního stadia srdečního selhávání s dilatací a dysfunkcí pravé komory (3, 4).

Demografie

V posledních dekádách pozorujeme dle evropských registrů změnu v demografii pacientů s PAH, a to s posunem věkové hranice při diagnostice choroby z dříve průměrných 36 let na aktuálních 65 let (5). V minulosti byly s diagnózou PAH spojovány zejména ženy v mladším věku. Tento fakt je dnes typický hlavně pro hereditární formy PAH. Nezanedbatelný trend je patrný také v nárůstu komorbidit – kardiovaskulární či plicní, které dále negativně ovlivňují další terapeutické možnosti, a tím i prognózu pacientů (5).

Terapie PAH

Základním pilířem léčby PAH je farmakoterapie. U pacientů s idiopatickou, hereditární PAH či PAH při abúzu návykových látek je v rámci diagnostické pravostranné srdeční katetrizace prováděn test akutní vazoreaktivity. Test se provádí pomocí inhalačního oxidu dusnatého nebo iloprostu, či intravenózně podávaného epoprostenolu s měřením poklesu středního tlaku v plicnici (PAMP) a změny minutového srdečního výdeje. Nemocní s pozitivním vazodilatačním testem (pokles PAMP minimálně o 10 mm Hg a zároveň pod 40 mm Hg při zvýšeném či stacionárním srdečním výdeji), kterých je však pouze malé množství, jsou indikováni k terapii vysoce dávkovanými blokátory kalciového kanálu.

U pacientů s negativním vazodilatačním testem je esenciální specifická farmakoterapie, která doposud cílila na tři dnes dobře prozkoumané signální cesty – endothelinovou cestu, cestu metabolismu oxidu dusnatého s ovlivněním buď na úrovni solubilní guanylát cyklázy, nebo zásahem do přeměny cGMP na inaktivní GMP, a poslední, nejdéle využívanou, cestu prostacyklinovou. Kromě této specifické farmakoterapie je důležitá také léčba podpůrná (oxygenoterapie, výjimečně antikoagulační terapie, léčba pravostranného srdečního selhání, rehabilitace) a léčba nefarmakologická (balonková septostomie, transplantace plic) (2, 6).

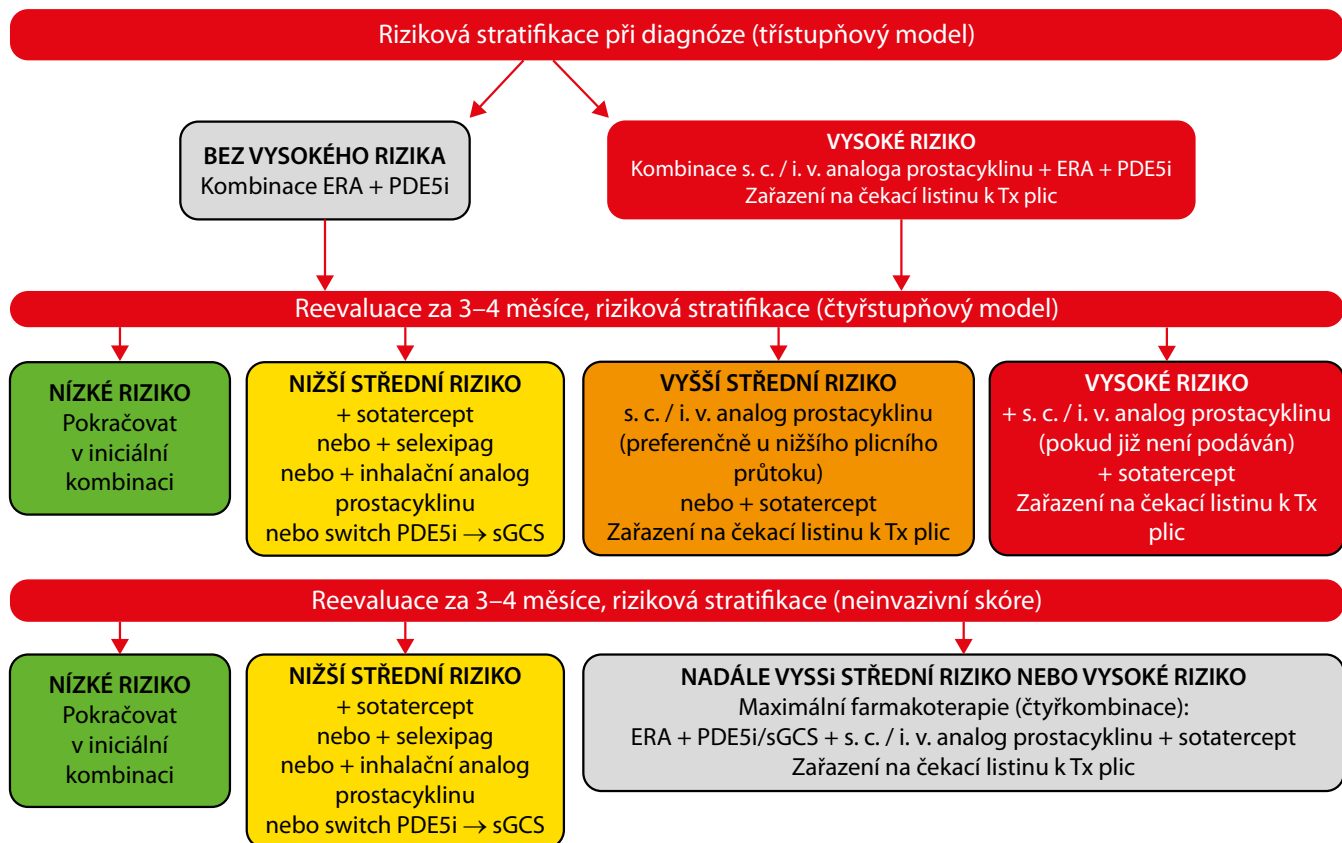
Od posledních doporučení ESC/ERS pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze z roku 2022 došlo k posunu terapeutických možností, a tím i k nutnosti aktualizace terapeutického algoritmu, která proběhla v roce 2024 se zahrnutím nově dostupného léku sotaterceptu (Obr. 1). Sotatercept ovlivňuje odlišnou signální dráhu než zbylé, doposud užívané léky, a to konkrétně aktivinovou signální dráhu, u které obnovuje rovnováhu mezi proliferací a antiproliferací mechanismy. Právě svým dominantně antiproliferacím účinkem se sotatercept liší od ostatních léků cílících zejména na vazokonstrikční složku choroby (6). Dále byla dokumentována účinnost a bezpečnost titrace sildenafilu až do dávek 80 mg třikrát denně ve studii AFFILIATE (7) a jako první v terapii PAH byla úspěšně otestována také fixní kombinace macitentanu a tadafilu v jedné tabletě ve studii A DUE (8). Výzkum však nadále pokračuje a jednou ze slibných molekul, u které aktuálně probíhá studie třetí fáze, je inhalační serralutinib, tyrozinkinázový inhibitor receptorů pro růstový faktor destiček (PDGF) a kolonie stimulující faktor (CSF-1) (6).

Při volbě adekvátní léčby současná doporučení vyčleňují pacienty s kardiopulmonálními komorbiditami – obezita, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, onemocnění plicního parenchymu, u kterých je doporučována pouze monoterapie inhibitory fosfodiesterázy 5 nebo antagonisty receptorů pro endotelin. Nezbytně nutné je však důsledné sledování a individualizace léčby s ohledem na vyšší riziko latentní postkapilární komponenty a nižší tolerabilitu specifické farmakoterapie u těchto pacientů. Avšak u pacientů s dobrou tolerancí a významným klinickým efektem léčby je po individuálním zvážení možná další eskalace do kombinační léčby (2, 6).

Pacienti s PAH bez kardiopulmonálních komorbidit jsou v době diagnózy stratifikováni pomocí multiparametrického modelu do tří rizikových skupin s různou roční mortalitou (nízké riziko – do 5 %, střední riziko – 5–20 %, vysoké riziko nad 20 %). Rizikové skóre dále slouží jako pomoc při nastavení optimální specifické farmakoterapie. U pacientů ve středním a nízkém riziku je doporučena iniciální perorální dvojkombinační terapie (nejčastěji inhibitory fosfodiesterázy 5 a antagonisty endotelinových receptorů). U pacientů s vysokým rizikem platí nadále nutnost co nejčasnějšího nastavení trojkombinační terapie, včetně parenterálních protanoidů (2, 6).

Pacienti by měli být reevaluováni – za 3–4 měsíce po zahájení specifické léčby, a poté dále v pravidelných intervalech, s provedením neinvazivní, rizikové stratifikace založené na hodnotě kardiomarkerů (N-terminálního fragmentu natriuretického peptidu typu B (NT-proBNP)), 6minutového testu chůze (6MWD) a funkční třídě do 4 rizikových skupin – nízké riziko, nižší střední riziko, vyšší střední riziko a vysoké riziko ročního úmrtí. Cílem terapie je dlouhodobé udržení nízkorizikového

Obr. 1. Navržený terapeutický algoritmus PAH



ERA – antagonisté receptorů pro endotelin, PDE5i – inhibitory fosfodiesterázy 5, sGCS – stimulant solubilní guanylátcyklázy, Tx – transplantace.

Upraveno podle Jansa P, Ambrož D, Felšöci M, Miksová L, Přeček J, et al. Current treatment options of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic, its limitations and perspectives, update of the therapeutic algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Cor et Vasa*. 2025;67(2):295-300.

profilu pacienta. V případě, že je pacient v nižším středním riziku při první reevaluaci, je dle nového doporučeného terapeutického algoritmu navrženého na 7. světovém sympoziu pro plicní hypertenzi v Barceloně z roku 2024 doporučeno přidání nově dostupného léku na evropském a americkém trhu – inhibitoru aktivinové signální dráhy (sotaterceptu) nebo přidání perorálního či inhalačního prostacyklinu. Dále může být v této situaci zvážena výměna inhibitoru fosfodiesterázy 5 za stimulanty solubilní guanylát cyklázy. Zásadní je pak eskalace terapie zejména u pacientů ve vyšším středním nebo vysokém riziku, kteří by měli být léčeni parenterálními prostanoidy s eventuální kombinací již zmiňovaného inhibitoru aktivinové signální dráhy, sotaterceptu, a při perzistenci vysokého rizika by měli být zváženi a následně referováni k transplantaci plic (Obr. 1) (9).

I přes dosavadní terapeutický pokrok a aktuálně dostupné léčebné možnosti zůstává PAH chorobou se špatnou prognózou, na což poukazují data z dostupných registrů. Americký REVEAL registr sbíral data z celkem 55 center ve Spojených státech amerických mezi lety 2006 a 2009. Demonstraval pětileté přežití pacientů s PAH 61,2 % u nově diagnostikovaných, respektive 65,4 % pro již dříve diagnostikované pacienty (10). Podobná data byla zjištěna také z evropského registru COMPERA, kde bylo tříleté přežití nově diagnostikovaných pacientů s PAH mezi lety 2015 a 2019 70,5 % i přes léčbu dle v té době platných doporučení (11). Obdobné výsledky byly publikovány také z francouzského registru, kde tříleté přežití pacientů s PAH bylo pouhých 67 % (12). Nutnost dalších

terapeutických inovací a časnější diagnostiku choroby také podporují data z Francie, podle kterých u pacientů s diagnostikovanou PAH mezi lety 2009–2020 pouze 69 % pacientů dosáhlo nízkorizikového profilu při iniciální léčbě dle aktuálních doporučených postupů (13).

Jak již bylo zmíněno, specifická farmakoterapie PAH se dlouhou dobu opírala pouze o kombinaci inhibitorů fosfodiesterázy 5 (sildenafil, tadalafil), stimulantu solubilní guanylátcyklázy (riociguat), antagonistů endothelinových receptorů (bosentan, ambrisentan, macitentan) a analog prostacyklinu – v parenterální formě (treprostinil, epoprostenol, zřídka iloprost) či agonistů prostacyklinového receptoru (selexipag) (2). Aktuální výzkum pokrývá široké pole mechanismů účinků odkazující se na komplexní patofyziologickou problematiku choroby. Mezi ně patří látky působící na hormonální dysregulaci přítomnou u PAH, na iontové kanály, mitochondriální dysfunkci, metabolické a zánětlivé procesy a v neposlední řadě také na epigenetické mechanismy. Velká pozornost je nyní upřena na ovlivnění receptorů růstových faktorů, kam spadají, v mechanismu PAH velmi významné, inhibitory tyrozinkinázových receptorů a již zmiňovaná superrodina transformujícího růstového faktoru β (TGF- β) (14).

Sotatercept

Nerovnováha v signální dráze TGF- β /BMP (transforming growth factor- β / bone morphogenetic protein) je již dlouho známým a velmi důležitým patofyziologickým mechanismem podílejícím se na rozvoji

PAH. Tato signální dráha udržuje rovnováhu mezi proliferací a diferenciací buněk cévních stěn. Zahrnuje několik skupin multifunkčních proteinů a je rozdělena na dvě hlavní větve – proliferativní a antiproliferativní. Proliferativní větev TGF- β -aktivin-nodal kromě proliferace navíc podporuje fibrotizaci. Ochrannou, antiproliferativní větví je BMP–GDF (bone morphogenetic protein – growth differentiation factor) větev, která za fyziologických podmínek potlačuje nadměrný růst buněk. Sotatercept je rekombinantní fúzní protein složený z extracelulární domény ActRIIA (activin receptor type IIA) a Fc fragmentu lidského imunoglobulinu IgG1. Selektivně váže a vychytává ligandy z rodiny TGF- β (aktivin a GDF), čímž blokuje jejich působení na receptor typu IIA. Tím dochází k obnovení rovnováhy mezi proliferativní (TGF- β) a antiproliferativní (BMP) větví, s následným potlačením patologické remodelace buněk cévní stěny a navozením její reverzní remodelace (6, 14, 15, 16).

Zásadní roli v zavedení sotaterceptu do klinické praxe a v jeho ukotvení v terapeutickém algoritmu prezentovaném na 7. světovém sympoziu plicní hypertenze v Barceloně v roce 2024 sehrála velká randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze tři **STELLAR**. Zařazeno bylo celkem 323 pacientů s diagnózou PAH, symptomatických ve funkční třídě II nebo III, s ušlou vzdáleností v 6MWD mezi 150 a 500 metry a plicní cévní rezistencí (PVR) $> 400 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$. Podstatným rysem studie bylo zařazení pacientů již léčených specifickou terapií PAH, která byla stabilní alespoň 90 dní před randomizací, s průměrnou dobou od stanovení diagnózy devět let. Zavedená léčba sestávala ve 34,7 % případů z dvojkombinační terapie a v 61,3 % z léčby trojkombinační, přičemž 39,9 % pacientů bylo léčeno parenterálními prostanoidy. Sotatercept byl podáván subkutánně každé tři týdny ve startovací dávce 0,3 mg/kg s následnou eskalací dávky až na 0,7 mg/kg, ve srovnání s placebem. Významný pozitivní efekt léčby sotaterceptem byl patrný ve 24. týdnu sledování, a to napříč několika klinicky relevantními parametry. Došlo k výraznému zlepšení primárního cílového ukazatele – prodloužení ušlé vzdálenosti v 6MWD o 40,8 metrů (Obr. 2). Dále došlo ke zlepšení hemodynamických parametrů, charakterizovaných poklesem PVR o $254,8 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, ke zlepšení funkční třídy podle New York Heart Association (NYHA), ke snížení hladiny NT-proBNP a k prodloužení doby do klinického zhoršení. Z hlediska hemodynamického profilu pacientů je zásadní, že snížení PVR bylo docíleno snížením tlaku v plicním řečišti (pokles středního tlaku v plicnici o 13,6 mm Hg), bez významného zvýšení srdečního výdeje. Tento mechanismus se odlišuje od účinku dosavadní specifické terapie PAH, která je typicky spojena především se zvýšením srdečního výdeje. Dle post hoc analýzy došlo dále ke zlepšení compliance plicního řečiště, couplingu mezi pravou komorou a plicnicí a zlepšení řady echokardiografických parametrů odrážejících funkci pravé komory (17).

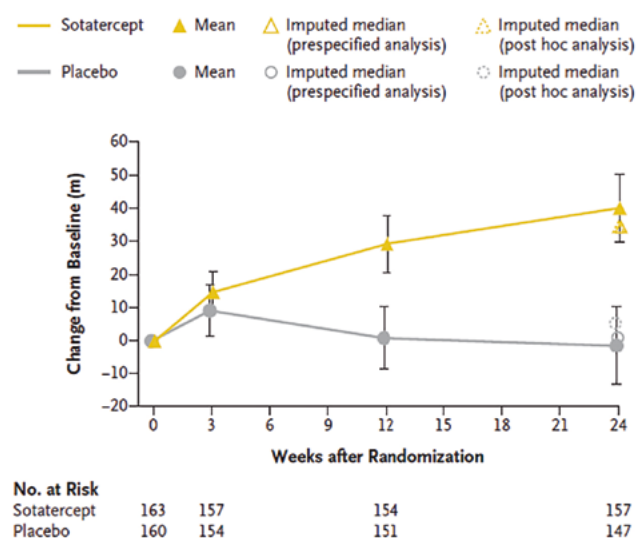
Dlouhodobý efekt sotaterceptu a jeho bezpečnostní profil je sledován ve studii SOTERIA, která představuje otevřené prodloužení předchozích studií druhé a třetí fáze se sotaterceptem. Celkem bylo zařazeno 426 pacientů s průměrnou dobou sledování $448,6 \pm 172,9$ dne. Nejčastějšími nežádoucími účinky byla epistaxe ve 22,1 %, teleangiektázie v 16,9 % pacientů a u 5,2 % pacientů došlo k rozvoji závažné krvácivé komplikace. Otevřená fáze studie potvrdila přetrvávající pozitivní efekt sotaterceptu na laboratorní i funkční parametry léčených pacientů (18).

Studie **ZENITH** se od registrační studie **STELLAR** odlišovala především volbou primárního kompozitního cílového ukazatele, který zahrnoval výhradně závažné klinické události, konkrétně úmrtí, transplantaci plic, hospitalizaci trvající ≥ 24 hodin z důvodu zhoršení PAH. Tento cílový ukazatel byl hodnocen u populace pacientů s vysokým ročním rizikem mortality, definovaným funkční třídou III a IV, hodnotou REVEAL Lite 2 skóre ≥ 9 , což představuje v oblasti klinického hodnocení léčby PAH unikátní přístup. Do studie byli zařazeni opět pacienti s maximální tolerovanou specifickou farmakoterapií PAH, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 do placebové větve a větve léčené sotaterceptem. Celkem bylo zařazeno 172 pacientů. U nemocných léčených sotaterceptem došlo k významnému snížení rizika dosažení primárního kompozitního cílového ukazatele o 76 % (HR 0,24; 95% CI 0,13–0,43; $P < 0,001$) (Obr. 3). Na základě výsledků předem plánované interim analýzy, která již v této fázi splnila předem definovaný cílový ukazatel, byla studie předčasně ukončena. Jednalo se tak o historicky první studii v oblasti léčby PAH, v níž bylo dosaženo statisticky významné změny primárního cílového ukazatele již při interim analýze. Bezpečnostní profil byl konzistentní s předchozími studii. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly epistaxe a teleangiektázie (19, 20).

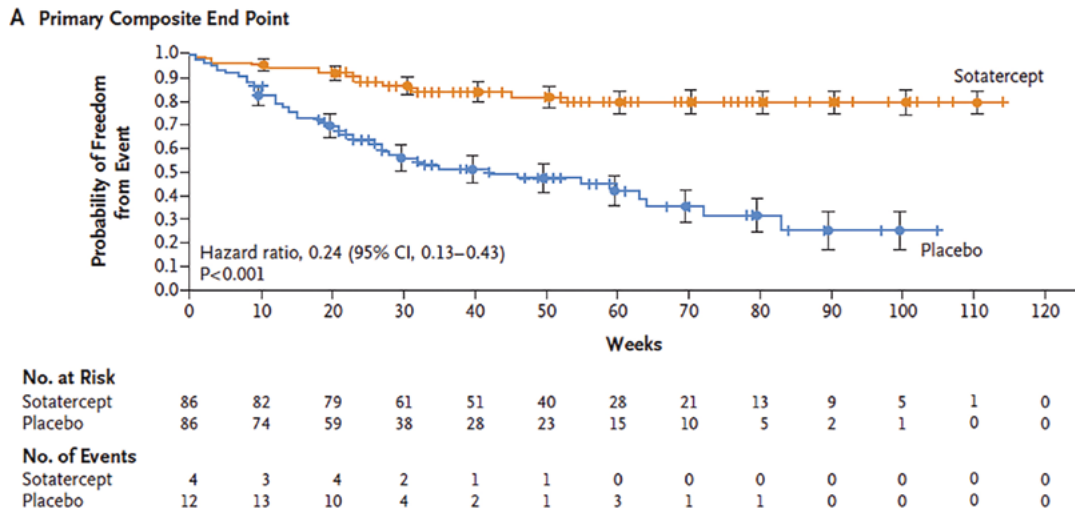
Všechny výše uvedené klinické studie hodnotily účinek sotaterceptu u pacientů s již zavedenou specifickou farmakoterapií PAH a s delší dobou trvání onemocnění. Naproti tomu placeboem kontrovaná studie fáze 3 **HYPERION** se zaměřila na populaci pacientů s dobou od stanovení diagnózy < 1 rok před zařazením do studie. Hlavním cílem studie bylo zhodnotit vliv časného zahájení léčby sotaterceptem na dobu do klinického zhoršení.

Klinické zhoršení bylo definováno jako kompozitní cílový ukazatel zahrnující úmrtí ze všech příčin, neplánovanou hospitalizaci související s PAH, atriální septostomií, transplantaci plic či progresi PAH. Zařazení pacienti, kterých bylo celkem 320, byli ve středním či vysokém riziku roční mortality. Oproti předešlým studiím byl v tomto případě vyšší

Obr. 2. Studie **STELLAR**, změna primárního cílového ukazatele – 6MWD ve 24. týdnu u pacientů léčených sotaterceptem vs. placebem



Upraveno podle Humbert M, McLaughlin VV, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2023;388:1478–1490. doi:10.1056/NEJMoa2213558

Obr. 3. Změna primárního kompozitního cílového bodu u pacientů ve studii ZENITH

Upraveno podle Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSr et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *New England Journal of Medicine*. 2025;392(20):1987–2000. doi:10.1056/NEJMoa2415160.

podíl nemocných léčených dvojkombinační terapií, konkrétně 72,2 %. Vzhledem k výrazně pozitivním výsledkům studie ZENITH byla studie HYPERION předčasně ukončena z etických důvodů. I přes kratší dobu trvání studie, než bylo původně plánováno, byl také prokázán pozitivní účinek sotaterceptu, čímž došlo k dalšímu rozšíření důkazů podporujících přínos časného zahájení léčby sotaterceptem v kombinaci s ostatní farmakoterapií PAH s cílem zpomalit progresi choroby (21, 22).

Jednotlivé studie se sotaterceptem nebyly primárně navrženy ani statisticky dimenzovány k hodnocení mortality. Post-hoc souhrnná analýza studií PULSAR, STELLAR a ZENITH však ukázala snížení rizika kombinovaného morbidity-mortalitního cílového ukazatele, zlepšení přežití bez transplantace i celkového přežití oproti placebo. Tyto výsledky je však nutné interpretovat obezřetně, neboť vycházejí z post-hoc poolované analýzy, a nikoli ze studií primárně zaměřených na mortalitu (23).

Navzdory narůstajícímu množství klinických dat v současnosti stále chybí dostatečné důkazy podporující použití sotaterceptu jako léčby první linie u nově diagnostikovaných pacientů s PAH. Z tohoto důvodu je sotatercept indikován dle aktuálního návrhu terapeutického algoritmu ze Světového sympozia pro plicní hypertenzi z roku 2024 především při eskalaci léčby v rámci časných a opakovaných reevaluací pacientů. Účinnost léku byla prokázána jak u pacientů s krátkou dobou trvání onemocnění, tak u prevalentních pacientů a jedinců vysoce rizikových. V kombinaci se standardní specifickou terapií PAH tak představuje významný posun v možnostech léčby, s potenciálem dále zlepšit prognózu i kvalitu života pacientů napříč všemi rizikovými kategoriemi. Bezpečnostní profil sotaterceptu je obecně příznivý, nelze však opomenout možná rizika spojená s léčbou. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří krvácivé komplikace, zejména epistaxe a rozvoj teleangiectázií. Kontraindikací k podání léčby je trombocytopenie s počtem trombocytů pod $50 \times 10^9/l$, polyglobulie a gravidita. Zvýšená

opatrnost a pečlivý dohled jsou nezbytné zejména u polymorbidních pacientů, u nichž je riziko rozvoje komplikací vyšší (6). Stejně jako stávající specifická léčba patří sotatercept do rukou specializovaného centra pro plicní hypertenzi. Sotatercept byl schválen k léčbě PAH v Evropské unii v roce 2024. V České republice byla otázka úhrady přípravku z veřejného zdravotního pojištění vyřešena v roce 2025. V době přípravy tohoto článku je lék hrazen z veřejného zdravotního pojištění u dospělých pacientů s PAH ve funkční třídě NYHA II nebo III, kteří jsou na stabilní specifické terapii.

Závěr

PAH i přes významný pokrok v diagnostice a léčbě nadále zůstává onemocněním se závažnou prognózou, což dokládají data z evropských i amerických registrů. Současná specifická farmakoterapie, založená na kombinaci léků ovlivňujících endotelinovou, NO a prostacyklinovou signální dráhu, vedla ke zlepšení symptomů i přežívání pacientů, u významné části nemocných se však stále nedaří dosáhnout dlouhodobě nízkorizikového profilu a mortalita těchto pacientů zůstává i přes dostupnou léčbu vysoká.

Zásadní posun v léčbě PAH představuje zavedení sotaterceptu, prvního zástupce inhibitorů aktivinové signální dráhy, který je první dominantně antiremodelační terapií PAH s přesvědčivou evidencí o významném zlepšení hemodynamiky a morbi-mortalitních cílových ukazatelů u pacientů již léčených mnohdy maximální terapií PAH.

K dalším významným novinkám posledních let patří rovněž dostupnost první fixní kombinace macitentanu a tadalafilu pro léčbu PAH a evidence o účinnosti a bezpečnosti vyšších dávek perorálního sildenafilu.

Pokroky ve farmakoterapii spolu se snahou o časnou diagnostiku PAH jsou zásadní pro další zlepšení stále neuspokojivé prognózy tohoto závažného onemocnění.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. [Internet]. 2019 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02148-2018>.
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. [Internet]. 2022 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.
3. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. *JAMA*. [Internet]. 2022 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>
4. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2017 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>.
5. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. [Internet]. 2013 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>.
6. Jansa P, Ambrož D, Felšóci M, et al. Current treatment options of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic, its limitations and perspectives, update of the therapeutic algorithm for pulmonary arterial hypertension. Expert consensus statement of the Working Group on Pulmonary Circulation of the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa*. [Internet]. 2025 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.33678/cor.2025.046>.
7. Hoeper MM, Ewert R, Jansa P, et al. Randomized, Multicenter Study to Assess the Effects of Different Doses of Sildenafil on Mortality in Adults With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. [Internet]. 2024 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.123.068107>.
8. Grünig E, Jansa P, Fan F, et al. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2024 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.045>.
9. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. [Internet]. 2024 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>.
10. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. [Internet]. 2015 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.15-0300>.
11. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. [Internet]. 2021 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02024-2021>.
12. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. [Internet]. 2010 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.00057010>.
13. Boucly A, Beurnier A, Turquier S, et al. Risk stratification refinements with inclusion of haemodynamic variables at follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. [Internet]. 2024 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00197-2024>.
14. Sommer N, Ghofrani HA, Pak O, et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol*. [Internet]. 2020 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1111/bph.15016>.
15. Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. [Internet]. 2020 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02341-2020>.
16. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. [Internet]. 2021 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024277>.
17. Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of the STELLAR trial. *Eur Respir J*. [Internet]. 2023 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01107-2023>.
18. Preston IR, Badesch D, Ghofrani H-A, et al. A long-term follow-up study of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension: interim results of SOTERIA. *Eur Respir J*. [Internet]. 2025 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01435-2024>.
19. Merck. Merck Announces Pivotal Phase 3 ZENITH Trial Evaluating WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) Met Primary Endpoint at Interim Analysis. Merck.com. [Internet]. Merck [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-announces-pivotal-phase-3-zenith-trial-evaluating-winrevair-sotatercept-csrk-met-primary-endpoint-at-interim-analysis/>.
20. Humbert M, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Sotatercept in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension at High Risk for Death. *N Engl J Med*. [Internet]. 2025 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2415160>.
21. Merck. Merck Announces Decision to Stop Phase 3 HYPERION Trial Evaluating WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) Early and Move to Final Analysis. Merck.com. [Internet]. Merck [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://www.merck.com/news/merck-announces-decision-to-stop-phase-3-hyperion-trial-evaluating-winrevair-sotatercept-csrk-early-and-move-to-final-analysis/>.
22. McLaughlin VV, Hoeper MM, Badesch DB, et al. Sotatercept for Pulmonary Arterial Hypertension within the First Year after Diagnosis. *N Engl J Med*. [Internet]. 2025 [cit. 2026–01–10]. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2508170>.
23. McLaughlin VV. Sotatercept in Pulmonary Arterial Hypertension (STELLAR). *American College of Cardiology*. [Internet]. American College of Cardiology; 2023 [cited 2026 Feb 28]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2023/03/01/23/49/stellar>.

INZERCE