

Novinky ve specifické léčbě plicní arteriální hypertenze

David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

V rámci 8. symposia Pracovní skupiny Plicní cirkulace České kardiologické společnosti, které se konalo 17.–18. 1. 2014, byly v satelitním přednáškovém bloku pořádaném společností Actelion Pharmaceuticals prezentovány novinky ve specifické vazodilatační farmakoterapii plicní arteriální hypertenze (PAH).

V první přednášce tohoto bloku se prof. MUDr. A. Linhart, DrSc. věnoval posunu ve vnímání cílů léčby pacientů s PAH. I přes razantní pokroky v objasnění patofyziologických cest vzniku PAH, které byly následně využity ve farmakoterapii PAH, se naprostá většina klinických studií věnovaných léčbě PAH nezabývala vlivem na morbiditu a mortalitu. Cílové parametry klinických studií byly zatím vždy zaměřeny na průkaz zlepšení funkční zdatnosti, která byla hodnocena ve většině případů pomocí testu šestiminutové chůze (6MWT), dále zlepšení kvality života nemocných s PAH a také na ovlivnění hemodynamiky. Tyto studie byly krátkodobé, s placebem kontrolovanou fází 12–16 týdnů, s následnou různě dlouhou observační periodou. Proto bylo v nedávné minulosti provedeno několik metaanalýz s cílem zjistit, zda specifická farmakoterapie PAH je nejen účinná jako symptomatická terapie, ale zda ovlivňuje také morbiditu a/nebo mortalitu nemocných s PAH. Např. metaanalýza 21 farmakologických studií z let 1990–2008 prokázala efekt specifické farmakoterapie PAH jak na snížení morbidity, tak i mortality (1). Nicméně ani nejlépe koncipovaná metaanalýza nenahrazuje randomizovanou klinickou studii, jejímž primárním cílem je ovlivnění morbidity i mortality.

Právě první takto designované studii u nemocných s PAH se věnoval ve druhé přednášce doc. MUDr. P. Jansa, Ph.D. Jednalo se o studii SERAPHIN, která je průlomová zejména nově definovaným primárním cílem (mortalita ze všech příčin, nutnost další terapeutické intervence jako je balonová septostomie či léčba parenterálními prostanoidy a jiné zhoršení PAH, např. zhoršení

6MWT/třídy NYHA/srdečního selhání). Dalším důležitým aspektem byl i vysoký počet zařazených pacientů a velmi dlouhá doba sledování.

Studie SERAPHIN porovnávala účinnost macitentanu (tkáňově specifického duálního blokátoru receptorů pro endotelin 1) v dávce 3 mg a 10 mg oproti placebu u nemocných s PAH (2). Novými vlastnostmi tohoto blokátoru receptorů pro endotelin jsou vysoká lipofilita, která zajišťuje lepší průnik do tkání, a i nižší hepatotoxicita.

Studie prokázala, že ve skupinách léčebných macitentanem byl výrazně nižší výskyt klinických příhod oproti skupině nemocných na placebo. Dále byl prokázán statisticky významný nárůst vzdálenosti dosažené v 6MWT a zlepšení v hemodynamických parametrech. Úspěch macitentanu dále podtrhuje i vysoká bezpečnost této molekuly. Oproti placebu nedošlo k elevaci transamináz a ani k častějšímu výskytu městnavého srdečního selhání, což byly typické nežádoucí účinky u bosentanu.

Poslední přednáška byla věnována nové termostabilní variantě epoprostenolu sodného. Epoprostenol sodný je nejstarší ze skupiny specifické farmakoterapie plicní hypertenze, ale vzhledem ke stále nepřekonané vysoké účinnosti si zachovává své dominantní postavení v léčbě nemocných s pokročilou PAH ve funkční třídě NYHA IV. Bohužel vzhledem ke krátkému biologickému poločasu 3–5 minut a teplotní nestabilitě je nutné podávat ho kontinuálně cestou permanentního žilního katétru za stálého chlazení. Teplotní nestálost vede k nutnosti podat infuzi maximálně během 24 hodin a po naředění roztoku zahájit neprodleně jeho podávání bez možnosti infuze s epoprostenolem připravit předem. Dalším rizikem podávání epoprostenolu je výskyt sepse vzniklé při porušení aseptických podmínek při ředění roztoku.

Upravením pomocných látek a výměnou sacharózy za manitol a změny glycinového pufru na argininový je dosaženo při zachová-

ní farmakodynamických i farmakokinetických vlastností zvýšení termostability epoprostenolu (3). Nyní při pokojové teplotě je termostabilní epoprostenol účinný po dobu 48 hodin a po naředění, ponechá-li se v chladu při teplotě 2–6°C, je stabilní až 8 dní. To je pro nemocné velmi výhodné, protože např. v noci nemusí složitě za aseptických podmínek ředit lék, ale vymění v pumpě pouze již naplněný zásobník dopředu připraveným roztokem epoprostenolu.

Další výhodou teplotně stabilního epoprostenolu je daleko alkaličtější pH. Výměna pomocných látek vedla k posunu pH naředěného roztoku z 10,3–10,8 na 11–12, což může snížit výskyt život ohrožujících septických komplikací.

Účinnost a zejména bezpečnost teplotně stabilního epoprostenolu byla prověřena ve studii EPITOME-2, kdy tranzice z termolabilního epoprostenolu sodného za termostabilní variantu byla bezpečná, nevedla k nutnosti zvýšení dávky epoprostenolu a zlepšila kvalitu života nemocných (4).

Literatura

1. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension; Eur Heart J 2009; 30: 394–403.
2. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension; N. Engl J Med 2013; 369: 809–818.
3. Nicolas LB, Gutierrez MM, Dingemans J. Comparative pharmacokinetic, pharmacodynamic, safety, and tolerability profiles of 3 different formulations of epoprostenol sodium for injection in healthy men; Clin Ther 2013; 35: 440–449.
4. Sitbon O1, Delcroix M2, Bergot E3, et al. EPITOME-2; An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension; Am Heart J 2014; 167: 210–217.

MUDr. David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie
VFN a 1. LF UK, Praha
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
david.ambroz@vfn.cz