

Plicní arteriální hypertenze – současné možnosti diagnostiky a léčby

Martin Hutyra, Jan Přeček

1. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriol, které je charakterizováno vaskulární proliferací a remodelací. Následně dochází vlivem progredujícího onemocnění ke zvýšení plicní cévní rezistence, selhání pravé komory a v krajním případě úmrtí. I přes konvenční a symptomatickou léčbu PAH se jedná o dosud nevyléčitelné onemocnění. Nicméně všechny pokroky dosažené ve farmakologické a nefarmakologické léčbě v posledních dekádách umožňují u nemocných s PAH významné zlepšení kvality života a jeho prodloužení.

Klíčová slova: plicní arteriální hypertenze, antagonisté endotelinových receptorů, léky ovlivňující biologickou dostupnost oxidu dusnatého, analoga prostacyklinu, transplantace plic, atriální balonková septostomie.

Pulmonary arterial hypertension – diagnosis and treatment

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a disease of the small pulmonary arteries that is characterized by vascular proliferation and remodeling. It results in a progressive increase in pulmonary vascular resistance and, ultimately, right ventricular failure and death. Despite recent major improvements in symptomatic treatments, no current treatment cures this devastating condition. However, during the past 25 years, treatment options for patients with the disease have evolved to help prolong their survival and improve their quality of life.

Key words: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin analogues, lung transplant, atrial septostomy.

Úvod

Plicní hypertenze je klinický syndrom – nikoliv nozologická jednotka, který vzniká v důsledku působení známých nebo dosud neidentifikovaných rizikových faktorů v terénu genetické predispozice na cévní řečiště malého krevního oběhu. Následně dochází vlivem základních patogenetických faktorů (vazokonstrikce, in-situ trombózy, proliferace a zánět) ke komplexní remodelaci vaskulatury plicního řečiště s celou řadou nepříznivých důsledků ovlivňujících kvalitu života a jeho délku.

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je primární onemocnění plicních arteriol, které vzniká buď z neznámé příčiny (idiopatická a hereditární PAH), nebo je jeho vznik asociovaný se známou vyvolávající příčinou (systémová onemocnění pojiva,

jaterní onemocnění,rozené zkratové srdeční vady, HIV infekce, abúzus některých anorektik).

Plicní hypertenze je **definována** hemodynamicky zvýšením středního tlaku v plicnici ≥ 25 mmHg v klidu. Z hlediska volby optimální terapeutické strategie je zásadní odlišení prekapilární a postkapilární formy plicní hypertenze změřením tlaku v zaklínění plicnice (hemodynamický korelat plnicích tlaků levé komory). Hodnota tlaku v zaklínění plicnici – pulmonary artery wedge pressure (PAWP) diskriminující tyto dvě formy plicní hypertenze je arbitrárně definována 15 mmHg (1).

Epidemiologická data derivovaná ze studií regionu Olmsted prokazují, že v populaci náhodně vybraných 1 413 dospělých jedinců, u kterých byl proveden echokardiografický screening za-

měřený na detekci plicní hypertenze (PH), je možná PH (odhadovaný systolický tlak v plicnici – PASP nad 36 mmHg) diagnostikovaná u 6,6% vyšetřených subjektů a tento fenomén má poměrně silný negativní prognostický dopad. Prevalence (počet pacientů s diagnostikovaným syndromem) PAH, je ve všeobecné populaci udávána v rozmezí 15–50 případů na 1 milion obyvatel (0,0014–0,005 %). Z hlediska screeningu aktivit je nutné si uvědomit, že v některých specifických populacích je výskyt plicní hypertenze četnější (rozené srdeční vady – 4–15 %, systémová sklerodermie – 8–10 %, portální hypertenze – 0,5–10 %, HIV – 0,5 %, srpkovitá anémie – 2 %, nositelé mutace BMPR2 – 20 %).

Průběh neléčeného onemocnění spojeného s plicní arteriální hypertenzí je zpravidla velmi

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Hutyra, Ph.D., martin.hutyra@seznam.cz

1. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2017; 16(2): 63–68

Článek přijat redakcí: 13. 3. 2017

Článek přijat k publikaci: 10. 4. 2017

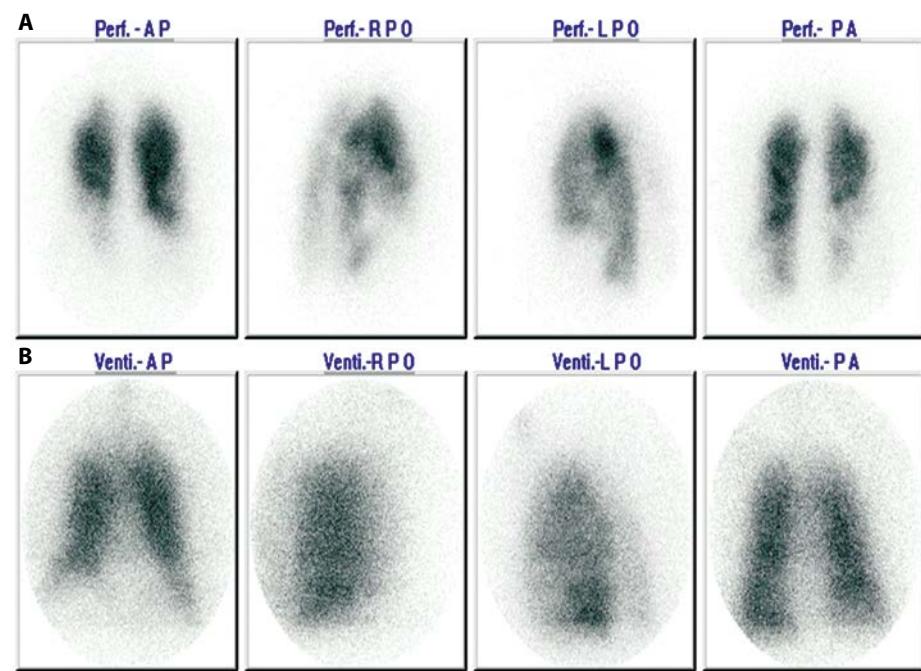
PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE – SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Tab. 1. Terapeutické cíle

Funkční třídy	WHO/NYHA I, II
Vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí	> 380–440 m
Morfologie a funkce pravé komory (ECHO, MR)	normální
Hemodynamika	tlak v pravé síně < 8 mmHg srdeční index > 2,5–3 l/min/m ²
Natriuretické peptidy	normální

Obr. 1. **Ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie.** Vícečetné segmentární defekty perfuze (A) bez adekvátního ventilačního korelu (B). Nálezy konzistentní s klinickou diagnózou chronické tromboembolické plicní hypertenze



rychle progresivně fatální a z historických registrů vyplývá, že medián **přežívání pacientů** ve funkčním stadiu NYHA/WHO III je 2,8 let, ve funkčním stadiu NYHA/WHO IV 6 měsíců. Jeden rok od stanovení diagnózy přežívalo 68 %, 3 roky 48 % a 5 let pouze 34 % jedinců (1, 2).

V současné éře specifické léčby je na základě výsledků registrů a metaanalýz evidentní pozitivní vliv na prognózu pacientů a jejich přežívání, které dosahuje v 1. roce 87 % a ve 3 letech 67 %.

Diagnostické aspekty

Základní screeningovou vyšetřovací metodou pacienta s námahovou dušností je ultrazvukové vyšetření srdce – **echokardiografie**, která je považována za neinvazivní zobrazovací metodu, která velmi přesně zobrazuje aktuální srdeční morfologii a funkci jednotlivých srdečních oddílů v celém spektru klinických situací. Na rozdíl od invazivních (plicnicový katétr) metod monitorace hemodynamiky představuje echokardiografie základní screeningovou metodu v detekci plicní hypertenze, která navíc reálně zobrazuje aktuální stav kardiovaskulárního aparátu a poskytuje

další cenné informace o jeho funkci. Na základě klinické suspekce by výsledek echokardiografie zahrnující komplexní hodnocení morfologie a funkce komor a hemodynamiky měl být optimálně interpretován ve třech kategoriích odpovídajících plicní hypertenzi – nepravděpodobné, možné a pravděpodobné. Tyto kategorie jsou primárně definovány odhadem systolického tlaku v plicnici pomocí měření rychlosti a gradientu trikuspidální regurgitace. V diagnostice je nutno vyloučit častější příčiny plicní hypertenze (onemocnění levého srdce, plic, chronickou tromboembolickou plicní hypertenzi). Pokud je u pacienta s jinak nevysvětlitelnými symptomy stanovena střední a vysoká echokardiografická pravděpodobnost prekapilární plicní hypertenze, je indikována pravostranná srdeční katetrizace k verifikaci nálezu (1).

Ventilačně-perfuzní plicní scintigrafie slouží zejména k vyloučení CTEPH jako příčiny symptomatické prekapilární plicní hypertenze. Normální nález prakticky vylučuje přítomnost této nozologické jednotky se senzitivitou limitně se blížící 100%, což je diametrálně odlišné

v porovnání s CT angiografií plicnice, která v konvenčním způsobu hodnocení typickém pro akutní plicní embolii dosahuje významně nižší senzitivity. Odlišení CTEPH od dalších forem plicní hypertenze je důležité zejména v kontextu dostupnosti relativně kauzální léčby, která spočívá v provedení endarterektomie plicnice. Dále je nutné si uvědomit, že výskyt CTEPH je v porovnání s ostatními formami plicní arteriální hypertenze řádově vyšší, tedy screening tohoto onemocnění je zásadní ve volně optimální terapeutické strategii (obrázek 1).

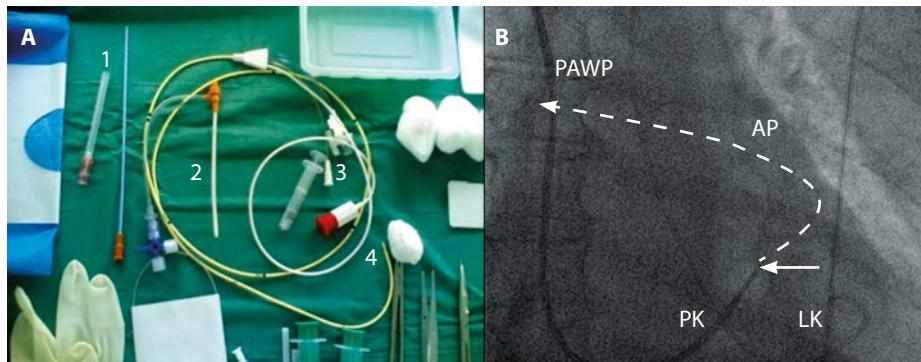
Pokud je u pacienta s jinak nevysvětlitelnými symptomy diagnostikována možná nebo pravděpodobná prekapilární plicní hypertenze, pak je indikována **pravostranná srdeční katetrizace** k hemodynamické verifikaci nálezu a dalšímu zhodnocení zaměřenému na testování akutní vazoreaktivity nebo diagnostice chronické tromboembolické plicní hypertenze (obr. 2). Negativní výsledek testu vazoreaktivity u pacientů s prekapilární plicní hypertenzí je zpravidla důvodem indikace specifické léčby plicní hypertenze. Pozitivní výsledek indikuje konvenční léčbu plicní hypertenze zpravidla blokátory kalciových kanálů (1).

Standardní součástí diagnostiky plicní hypertenze je **testování akutní vazodilatační odpovědi**. Tento test vazoreaktivity se provádí za obligátní monitorace arteriálního krevního tlaku aplikací dobré titrovatelného vazodilatancia s preferenčním působením na plicní vaskulaturu s ultrakrátkým poločasem účinku (syntetická analoga prostacyklinu, adenozin nebo oxid dusnatý). Negativní výsledek testu u pacientů s prekapilární plicní hypertenzí je zpravidla důvodem indikace specifické léčby plicní hypertenze. Pozitivní výsledek indikuje konvenční léčbu plicní hypertenze blokátory kalciových kanálů. Za kritéria pozitivity testu se považuje pokles středního tlaku v plicnici (MPAP) alespoň o 10 mmHg vstupních hodnot, ale zároveň na hodnotu ≤ 40 mmHg bez současného zhoršení srdečního výdeje. Test je nutno ukončit při dosažení hemodynamických kritérií pozitivity, při dosažení maximální dávky testovaného léku, při manifestaci nežádoucích účinků testovaného vazodilatancia a poklesu systémového tlaku pod 90 mmHg. U nemocných s plicní hypertenzí při levostranném srdečním selhání před zvažovanou transplantací srdce je nutné prokázat také vazoreaktivitu s poklesem plicní cévní rezistence.

Obr. 2. Hemodynamické vyšetření

A. Swan-Ganzův katétr k pravostranné srdeční katetrizaci (kanylační jehla – 1, zaváděcí pouzdro – 2, distální port k měření tlaku a proximální port k měření srdečního výdeje – 3, plicnicový katétr v distální části opatřený nafukovacím balonkem – 4)

B. Skiaskopický obraz plovoucího plicnicového katétru s nafouklým balonkem (šipka) zavedeného do dutiny pravé komory (PK) a pig-tail katétru zavedeného do dutiny levé komory (LK) v ověření hodnoty endiastolického tlaku v LK. Arteria pulmonalis (AP) a pulmonary artery wedge pressure (tlak v zaklínění plicnice – PAWP): schematické znázornění poloh katétru při zavedení v distálnější pozici



Simultánní měření tlaků v pravé a levé komoře s testováním reakce na respirační manévr je diagnostickým testem v odlišení perikardiální konstrikce od restriktivní kardiomyopatie

Cíle léčby

Cílem terapeutických snah je zlepšení symptomů, prognózy a kvality života. Sledované klinické parametry a prognostické prediktory používané v rutinní praxi jsou shrnutы в tabulce 1. Pokud nedojde do 3 měsíců od zahájení specifické léčby PAH k výraznému zlepšení symptomů, výkonnosti pacienta, echokardiografických markerů morfologie a funkce pravé komory a přetrvávají nízký srdeční výdej, vysoký tlak v pravé síni, vysoká hladina natriuretických peptidů, je nutné zvažovat eskalaci léčby (1, 8).

Test šestiminutovou chůzí (6minute walk test – 6MWT) představuje jednoduché, reproducibilné a snadno opakovatelné vyšetření funkčního stavu/zátěžové kapacity, které reflekтуje aktuální výkonnost a je realizováno u pacientů s PAH v době stanovení diagnózy respektive během léčby. Určitými nevýhodami testu jsou jednak závislost na tělesné konstituci, a také tzv. fenomén „stropu“ – relativně malý prostor pro pozitivní ovlivnění výsledku testu léčbou zejména u méně pokročilých stadií onemocnění PAH.

Všechny zásadní specifické léky používané v terapii PAH (prostanoidy, antagonisté receptorů pro endothelin, inhibitory fosfodiesterázy 5) byly zaregistrovány především díky potenciálu zlepšit funkční zdatnost při testu šestiminutovou chůzí během 12–16 týdnů o 3–17 % (průměrně

o 40 m) výchozích hodnot v přísně selektované populaci. Ačkoliv změna ve vzdálenosti dosažené v 6MWT byla tradičně akceptována regulačními autoritami jako primární endpoint v klinických placebem kontrolovaných studiích zaměřených na hodnocení efektu specifické léčby PAH, tak zlepšení dosažené v 6MWT nebylo testováno v predikci klinických morbiditně/mortalitních parametrů, které reálně reflekují progresi onemocnění.

Absolutní hodnota 6MWT v době diagnózy přináší poměrně konzistentní prognostickou informaci, která je zohledněna při indikaci typu specifické léčby PAH. Publikované literární údaje dále naznačují, že absolutní hodnota 6MWT při zahájení a v průběhu specifické léčby PAH reflekují prognózu a klinický stav pacienta. Nicméně neexistuje spolehlivý průkaz o tom, že **relativní změna** ve vzdálenosti dosažené v 6MWT v průběhu specifické léčby PAH je spolehlivým prediktorem dlouhodobé prognózy a markerem efektu nasazené specifické léčby plicní hypertenze na klinicky významné parametry, jako je mortalita nebo hospitalizace související s plicní hypertenzí.

Tento fakt potvrzují i výsledky metaanalýzy 22 randomizovaných studií realizovaných u 3 112 pacientů s PAH, která nepotvrdila statisticky relevantní vztah mezi změnou ve vzdálenosti dosažené v 6MWT a mortalitou, počtem hospitalizací, nutností escalací léčby PAH respektive dobou do klinického zhoršení. Úvodní změna v 6MWT v průběhu léčby PAH navíc není příliš senzitivní na terapeutickou intervenci – reflektouje pouze 22 % terapeutick-

kého efektu a nepredikuje také dlouhodobou mortalitu těchto pacientů.

Otázka pozitivního ovlivnění zejména dlouhodobé prognózy a reálného klinického stavu pacientů s PAH je klinicky relevantní zejména v současné době, kdy jsou k dispozici léčebné postupy, které významně modifikují skeptický náhled na osud pacientů s PAH, který panoval v širší lékařské populaci až do nedávné minulosti. Protože výsledek 6MWT není považován za validní marker průběhu onemocnění PAH, měly by být preferenčně používány morbiditně/mortalitní endpointy (1, 3–7).

S tím souvisí nově kladený důraz na **design cílových ukazatelů (endpointů)** klinických hodnocení, které jsou zaměřeny nikoliv na výsledky testu 6minutovou chůzí nebo hemodynamických parametrů, ale na klinicky relevantní ukazatele nemocnosti a úmrtnosti. Klíčovými rozlišujícími faktory mezi endpointy ve smyslu nemocnosti a úmrtnosti na jedné straně a dobou do klinického zhoršení (time to clinical worsening – TTCW) na straně druhé jsou způsob definování těchto ukazatelů a uspořádání studií, v nichž byly zkoumány. Ačkoliv parametr TTCW byl hodnocen prakticky ve všech studiích zaměřených na specifickou léčbu PAH, byl v těchto projektech TTCW hodnocen jako sekundární endpoint. Limitace TTCW hodnoceného v minulosti spočívá také v délce trvání klinických hodnocení, nedostatečné standardizaci (jednotná definice) a nezávislé hodnocení výskytu jednotlivých komponent parametru TTCW, který je tedy mezi jednotlivými projekty velmi obtížně srovnatelný. Proto nelze jednoduše provést extrapolaci výsledků TTCW a odhadnout vliv na skutečné dlouhodobé výsledky léčby. Tento krok reflektouje reálnou situaci na poli medicínské evidence a klinických hodnocení provedených v problematice plicní arteriální hypertenze (1).

Konvenční, podpůrná a specifická farmakoterapie PAH

Současné **terapeutické možnosti PAH** lze rozdělit na režimová opatření, podpůrnou léčbu (antikoagulace, léčba srdečního selhání, dlouhodobá domácí oxygenoterapie), specifickou léčbu (vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5) a nefarmakologickou léčbu (balonková atriální septostomie, transplantace plic).

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

PLOCNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE – SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů je indikována u pacientů s pozitivním testem akutní plicní vazodilatace, pokud při této terapii zůstávají nemocní dlouhodobě ve funkčním stadiu NYHA I nebo II.

V ostatních případech je indikována léčba specifickými léky, jejichž účinky jsou nejen vazodilatační, ale také antiremodelační. U nemocných ve funkční třídě NYHA II jsou základem léčby antagonisté receptorů pro endotelin (ambrisentan a bosentan) nebo inhibitory fosfodiesterázy 5 (sildenafil a tadalafil). Obdobně je tomu u pacientů ve funkční třídě NYHA III, alternativu zde představují parenterální prostanoidy.

Ve funkčním stadiu NYHA IV je lékem volby intravenózní epoprostenol, případně další analoga prostacyklinu, antagonisté receptorů pro endotelin a inhibitory fosfodiesterázy 5. V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je indikována kombinační léčba nebo zvážení provedení balonkové atriální septostomie a zejména transplantace plic.

Stávající spektrum léků používaných při specifické léčbě PAH (blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5) se recentně rozšířilo o riociguat (perorální stimulátor solubilní guanylátyklázy) a macitentan (duální tkáňově specifický antagonistá receptorů pro endotelin). V blízké budoucnosti se v léčbě PAH zřejmě také uplatní selexipag (perorální agonista prostacyklinového receptoru).

Iniciální léčba specifickými léky PAH je zahajována ve funkčním stadiu NYHA/WHO I–III zpravidla v monoterapii nebo u rizikových forem iniciální kombinační léčbou. Specifické léky cílí na jednu ze tří signálních cest podílejících se na patogenezi PAH – endotelinovou cestu, oxidu dusnatého a prostacyklinu, které ovlivňuje a působí zpravidla vazodilatačně, antiproliferačně a remodelačně (1, 8).

Antagonisté endotelinových receptorů (ERA)

Endotelin působí jako velmi potentní vazkonstriktor s mitogenním účinkem zprostředkovaný vazbou na 2 odlišné izoformy receptorů (typ A a B) buněk hladkého svalstva zejména plicních arterií. Receptory pro endotelin B jsou také přítomny v endotelu a jejich aktivace vede k uvolnění látka s vazodilatačním a antiproliferativním efektem, jako je oxid dusnatý (NO)

a prostacyklin. I přes případné rozdíly v inhibici aktivity jednotlivých izoforem endotelinových receptorů, účinnost konvenčních antagonistů endotelinových receptorů se zdají být srovnatelné (1, 8).

Ambrisentan

Ambrisentan je zástupcem ERA, který je selektivní pro endotelinový receptor A. Ambrisentan byl hodnocen v pilotní studii a ve 2 velkých randomizovaných studiích ARIES (*Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, Efficacy Study 1, 2*), které prokázaly účinnost na symptomy, zátěžovou kapacitu, hemodynamiku a dobu do klinického zhoršení – TTCW u pacientů s idiopatickou PAH a PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojivové tkáně respektive HIV. Jeho použití je schváleno pro léčbu ve funkčním stadiu NYHA/WHO II–III.

Typický výskyt indukované hepatopatie je udáván v rozmezí 0,8–3 % a je mírně nižší v porovnání s bosentanem. Dále lze vzácně očekávat zvýšený výskyt periferních otoček vzniklých v souvislosti s léčbou ambrisentanem.

Bosentan

Bosentan je další perorální duální antagonistá endotelinových receptorů A a B. Bosentan byl hodnocen v 5 velkých randomizovaných studiích BREATHE (*Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THerapy*) a EARLY (*Endothelin Antagonist tRial in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients*) provedených u pacientů s idiopatickou PAH, PAH asociovanou se systémovými onemocněními pojiva a s Eisenmengerovým syndromem, ve kterých byla prokázána jeho účinnost na zlepšení symptomů, funkční třídy, hemodynamiky, echokardiografických parametrů a doby do klinického zhoršení – TTCW.

K elevaci jaterních aminotransferáz dochází u přibližně 10 % subjektů, ale bylo prokázáno, že tato hepatopatie je závislá na dávce a reverzibilní po snížení dávky nebo vysazení léku. Z těchto důvodů, by u pacientů užívajících bosentan měly být jaterní testy prováděny v měsíčních intervalech.

Macitentan

Vliv nového duálního antagonisty endotelinových receptorů macitentanu posuzovala

multicentrická studie SERAPHIN (*Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome*), která se zaměřila na jednoznačně definovaný složený primární výsledný ukazatel zahrnující nemocnost/úmrtnost hodnocený nezávislou komisí u pacientů s PAH. Výsledný kompozitní endpoint týkající se nemocnosti a úmrtnosti ve studii SERAPHIN odráží progresi PAH. Definice „jiného zhoršení PAH“ použitá v této studii zahrnovala následující doplňková kritéria: zhoršení výsledku 6MWT nejméně o 15 % potvrzené dvěma testy; zhoršení příznaků PAH, které musí zahrnovat buď nárůst funkční třídy, nebo objevení se či zhoršení příznaků pravostranného srdečního selhání; a posledním kritériem byla potřeba eskalace léčby PAH.

Studie SERAPHIN byla realizována na populaci pacientů s relativně raritně se vyskytujícím onemocněním PAH a její jedinečnost spočívá v tom, že srovnala nejen pouze vliv studijní medikace na hemodynamické parametry, kvalitu života a výkonnost pacientů hodnocenou 6MWT, ale že se zaměřila také na klinicky relevantní parametry morbidity a mortality, na které byla primárně navržena.

Ve studii bylo sledováno celkem 742 pacientů ve funkčním stadiu PAH NYHA/WHO II–IV (1,9 % NYHA IV), s průměrnými vstupními hodnotami středního tlaku v plicnici 54 mmHg, kteří byli randomizováni ve 3 větvích – placebo (n = 250), macitentan 3 mg (n = 250), macitentan 10 mg (n = 242).

Studie byla komparativní vůči placebo, nicméně byla umožněna medikace specifickými perorálně aplikovanými léky PAH (inhibitory fosfodiesterázy 5, inhalační/perorální prostanoidy). Na základě statistického modelování designu studie bylo dosaženo primárního endpointu studie u 287 pacientů po mediánu léčebné periody 115 týdnů.

Macitentan v dávce 10 mg statisticky významně redukoval relativní riziko primárního kompozitního endpointu studie o 45 % (97,5 % CI: 24–61%; p < 0,001). V porovnání vlivu macitentanu a placebo na mortalitu z jakýchkoli příčin nebo asociovanou s PAH byl evidentní pozitivní trend ve prospěch macitentanem léčené větve, nicméně je nutné podotknout, že studie SERAPHIN nebyla navržena jako primárně mortalitní.

Výsledky studie SERAPHIN také potvrzily, že vzdálenost dosažená v 6MWT sice reflektouje výkonnost a funkční stav pacienta, ale ne-

lze jej využít jako spolehlivý prediktor efektu specifické terapie. Studie SERAPHIN je první randomizovanou multicentrickou studií, která byla provedena s primárně morbiditně/mortalitními endpointy u velmi specifické populace pacientů s PAH, proto ji lze považovat skutečně za průlomovou (9).

Léky ovlivňující biologickou dostupnost oxidu dusnatého (NO)

Snížení biologické dostupnosti NO způsobené jednak snížením jeho syntézy nebo snížením aktivity cyklické guanylátyklyazy vedoucí ke snížené produkci cyklického guanozinmonofosfátu (cGMP) se významným způsobem podílejí na patogenezi plícní arteriální hypertenze (1, 8).

Tyto dva mechanismy ovlivňují jednak inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE-5), které zpomalují degradaci cGMP a také stimulátory solubilní cyklické guanylátyklyazy, které naopak navozují zvýšení produkce cGMP a působí i v prostředí deplece NO.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Sildenafil

Sildenafil je perorálně aktivní, potentní a selektivní inhibitor PDE-5. Pět RCT u pacientů s PAH léčených sildenafilem potvrдили příznivé výsledky použití sildenafilu na parametry zátěžové kapacity, symptomy a/nebo hemodynamiku. Studie PACES (*Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil*) prokázala příznivý efekt přidání sildenafilu k bazální terapii epoprostenolem na zlepšení výsledku 6MWT a prodloužení doby do klinického zhoršení. Sildenafil je schválen pro pacienty s PAH v dávkovacím schématu 20 mg třikrát denně. Většina nežádoucích účinků sildenafilu jsou mírné až středně závažné a souvisí především s vazodilatací (bolest hlavy, návaly, epistaxe).

Tadalafil

Tadalafil je dalším zástupcem skupiny inhibitorů PDE-5 a je dávkován jednou denně. Jeho účinnost a bezpečnost byla hodnocena v randomizované studii PHIRST (*Pulmonary arterial Hypertension and ReResponse to Tadalafil*), která prokázala u pacientů s PAH příznivé výsled-

ky tadalafilu na parametry zátěžové kapacity, symptomy, hemodynamiku a prodloužení doby do klinického zhoršení v dávce 40 mg denně. Profil vedlejších účinků byl podobný sildenafilemu.

Stimulátory solubilní cyklické guanylátyklyazy

Riociguat

Riociguat je perorální stimulátor solubilní guanylátyklyazy. Ta hraje klíčovou roli v aktivaci cGMP v signální cestě NO. Stimulátory zesilují účinek NO na guanylátyklyazu, zatímco aktivátory mohou indukovat vazodilataci i bez působení NO. V experimentu stimulátory i aktivátory příznivě ovlivňují remodelaci.

Riociguat byl zkoušen v prospektivní plázebem kontrolované randomizované klinické studii PATENT (*Pulmonary Arterial Hypertension sGC-Stimulator Trial*) u 443 pacientů s PAH ve funkční třídě zejména NYHA II a III, kteří dosud nedostávali specifickou léčbu, nebo byli předléčeni antagonisty receptorů pro endotelin nebo prostanoidy (neparenterálními). Během iniciální titrační fáze bylo dosaženo tolerované dávky riociguatu v rozmezí 0,5–2,5 mg 3x denně, většina pacientů tolerovala nejvyšší dávku. Po 12 týdnech se u léčené skupiny prodloužila vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí o 36 m proti placebo. Nebyl významný rozdíl mezi pacienty dosud neléčenými a předléčenými specifickou léčbou. V léčené skupině také klesla plícní vaskulární rezistence, hladina NT-proBNP, zlepšila se funkční třída a prodloužila se doba do klinického zhoršení.

Riociguat má silné vazodilatační účinky, proto k častým nežádoucím účinkům patří hypotenze. Častá je také dyspepsie.

Přípravek je indikován pro léčbu PAH ve funkční třídě NYHA II a III v monoterapii nebo v kombinaci s antagonisty receptorů pro endotelin. Současné podání s inhibitory PDE-5 je kontraindikováno (10).

Prostacyklinová signální cesta

Prostacyklin je syntetizován převážně v buňkách endotelu a indukuje silnou vazodilataci, je potentním inhibitorem agregace krevních destiček a velmi pravděpodobně pozitivně ovlivňuje průběh onemocnění díky svým antiproliferativním účinkům (1, 8, 11).

Epoprostenol

Epoprostenol (syntetický analog prostacyklinu), má krátký biologický poločas (3–5 min) a je stabilní při pokojové teplotě po dobu až 8 hodin. Jeho termolabilní forma vyžaduje chlazení, kontinuální podávání pomocí infuzní pumpy prostřednictvím do žilního řečiště tunelizovaného katétru. V současnosti je komerčně dostupná i termostabilní forma epoprostenolu, což významně zvyšuje komfort léčeného pacienta.

Epoprostenol aplikovaný kontinuálně intravenózně je velmi potentním lékem PAH a ve 3 randomizovaných klinických studiích zlepšoval symptomy, fyzickou zdatnost a hemodynamiku. V metaanalýze těchto 3 randomizovaných studií sledující vliv epoprostenolu na celkovou mortalitu bylo prokázáno snížení relativního rizika úmrtnosti o 70 %. Závažné nežádoucí účinky spojené s aplikací epoprostenolu patří porucha aplikační pumpy, lokální infekce, obstrukce katétru a sepse. Intravenózní epoprostenol je schválen pro pacienty s PAH.

Iloprost

Iloprost je chemicky stabilní syntetický analog prostacyklinu, který je v rutinní praxi aplikován inhalačně. Jeho účinnost a bezpečnost byla hodnocena v randomizované studii AIR (*Aerosolized Iloprost Randomized*), která prokázala u pacientů s PAH příznivé výsledky iloprostu na parametry zátěžové kapacity, symptomy, plícní vaskulární rezistence a klinického stavu v dávce aplikací 6–9× denně, medián dávky iloprostu 30 mikrogramů denně.

Léčba iloprostem byla velmi dobře tolerována a návaly horka s bolestmi v oblasti čelistí byly nejčastějšími vedlejšími účinky.

Treprostinil

Treprostinil je chemicky a teplotně stabilní syntetický analog epoprostenolu. Tyto charakteristiky umožňují jeho aplikaci jak podkožní, tak i intravenózní cestou. Bolest v místě subkutánní aplikace byla nejčastějším nežádoucím účinkem treprostinilu, což vede k přerušení léčby až u 8 % případů a také k omezení aplikované dávky s nepříznivým prognostickým dopadem. Pokud jsou tyto nežádoucí účinky markantní, je možné pacienta převést na intravenózně aplikovanou formu treprostinilu.

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE – SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY A LÉČBY

Selexipag

Z hlediska perspektivy použití nově vyvíjených léků lze očekávat novou skupinu – perorální agonisty prostacyklinového receptoru, jejímž reprezentantem je **selexipag**. Jeho účinnost a bezpečnost u pacientů s PAH posuzovala multicentrická studie GRIPHON (*Prostacyclin (PGI₂) Receptor agonist in pulmonary arterial hypertension*), která hodnotila vliv selexipagu na složený morbiditně/mortalitní endpoint u pacientů s PAH. Do studie fáze III bylo randomizováno 1 156 pacientů, kteří byli exponováni aktivní léčbě v eskalovaném dávkovacím schématu (n = 582) a placebo (n = 574), přičemž 20 % zařazených pacientů nemělo žádnou specifickou léčbu PAH, 47 % bylo léčeno monoterapií a 33 % mělo kombinační léčbu PAH. Průměrná délka expozice studijní medikace byla 4,3 let, pro selexipag 76,4 ± 50,45 týdnů, respektive pro placebo 71,2 ± 48,32 týdnů. Studie GRIPHON prokázala příznivý efekt selexipagu v porovnání s placebem v redukci relativního rizika kombinovaného primárního endpointu o 39 % (HR = 0,61; p < 0,0001) při zachování příznivého bezpečnostního profilu. Nežádoucí účinky se vyskytují relativně vzácně (do 3 %) a spektrum je podobné jako u prostanoidů (bolesti hlavy,

nauzea, průjem, bolesti čelistí, končetin, flush, bolesti kloubů).

Srovnáním iniciální kombinační léčby

PAH (ambrisentam a tadalafil) s monoterapií se zabývala randomizovaná dvojitě zaslepená studie AMBITION (*AMBIsentan and Tadalafil in patients with pulmonary arterial hypertension*), ve které bylo randomizováno přes 500 pacientů s PAH (2 : 1 : 1), jejíž výsledky byly prezentovány na konci roku 2014. Tato studie prokázala příznivý efekt iniciálně nasazené kombinační terapie v porovnání s monoterapií spočívající v redukci kombinovaného primárního endpointu – úmrtí z jakékoliv příčiny, hospitalizace pro zhoršení PAH, progrese onemocnění a neuspokojivá odpověď na léčbu (hazard ratio – HR = 0,502; p = 0,0002) při zachování příznivého bezpečnostního profilu. Příznivý efekt byl zejména způsoben významným poklesem hospitalizací pro zhoršení PAH (HR = 0,372; p = 0,0002). Statisticky významné zlepšení bylo zaznamenáno i v sekundárních cílových ukazatelích studie ve prospěch iniciální kombinační léčby – změna N-terminální frakce prohormonu natriuretického peptidu B (-67,4 % vs. -49,7%; p < 0,0001), podíl pacientů s příznivou odpovědí na zavedenou léčbu ve 24. týdnu (39 % vs. 29%; p = 0,026), změna ve

vzdálenosti dosažené v testu 6minutovou chůzí (49,0 m vs. 23,8 m; p < 0,0001) (12).

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologická léčba PAH (balonková atriální septostomie, transplantace plic) je indikována zpravidla u pacientů s progredujícím onemocněním PAH, kteří nereagují na kombinovanou a optimalizovanou specifickou léčbu PAH zahrnující parenterální prostanoidy v maximalizovaných dávkách.

Shrnutí

Poslední dekáda přinesla zásadní poznatky o patofyziologii syndromu plícní arteriální hypertenze a paralelně byly vyvíjeny nové léky, které cílí na klíčové signální dráhy zahrnující zejména analoga prostacyklinu respektive agonisty prostacyklinových receptorů, antagonisty endotelinových receptorů a inhibitory fosodiesterázy III.

Zatímco ještě v nedávné minulosti v souvislosti s tímto onemocněním převládal v široké lékařské populaci skeptický terapeutický nihilismus, tak v současné době jsou k dispozici léčebné postupy, které modifikují tento pesimistický náhled.

LITERATURA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016; 37(1): 67–119. doi: 10.1093/euroheartj/ehv317.
2. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation 2010; 122: 164–172.
3. Rich S. The 6-minute walk test as a primary endpoint in clinical trials for pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1192–1201.
4. Farber HW. Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square PEG into a round hole? Circulation 2012; 126: 258–260.
5. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up six minute walk distance and BNP predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. Chest 2013; 143: 315–323.
6. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation 2010; 122: 156–163.
7. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 1192–1201.
8. Galiè N, Corris PA, Frost A. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60–D72.
9. Pulido T, Adzerikh I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013; 369: 809–818.
10. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013, 369(4): 319–329.
11. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 780–788.
12. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015; 373(9): 834–844.