

Aktuální farmakoterapie chronické plicní hypertenze

MUDr. Pavel Jansa, prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

II. interní klinika kardiologie a angiologie, Centrum pro plicní hypertenzi

Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty UK, Praha, ČR

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením tlaku v plicnici. Specifická farmakoterapie se uplatňuje především u plicní arteriální hypertenze (PAH), která představuje primární onemocnění plicních arteriol. U ostatních typů plicní hypertenze (plicní hypertenze u onemocnění levého srdce, plic, chronická tromboembolická plicní hypertenze) je uplatnění farmakoterapie menší. Arbitrárně lze farmakoterapii PAH rozdělit na konvenční (léčba srdečního selhání, antikoagulační léčba) a specifickou (blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy-5). Pouze nemocní s pozitivním testem akutní vazoreaktivity jsou indikováni k léčbě vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. V případě negativního testu je vedle chronické antikoagulační léčby indikována specifická vazodilatační farmakoterapie jako monoterapie nebo jako kombinační léčba. K perspektivním léčebným možnostem u PAH patří agonisté receptorů pro prostacyclin, aktivátory a stimulatory solubilní guanylát cyklázy, statiny, antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru, inhibitory Rho-kinázy, vasoaktivní intestinální peptid nebo inhibitory tyrozin kinázy.

Klíčová slova: plicní arteriální hypertenze, konvenční léčba, specifická léčba, blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5.

Current pharmacotherapy for chronic pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension is a syndrome characterized by increased pressure in the pulmonary artery. Specific pharmacotherapy is mostly used in pulmonary arterial hypertension (PAH) which is a primary disease of the pulmonary arterioles. In other types of pulmonary hypertension (pulmonary hypertension in left-heart and lung disease and chronic thromboembolic pulmonary hypertension), pharmacotherapy is less often used. Pharmacotherapy for PAH can be arbitrarily divided into conventional (treatment for heart failure, anticoagulation treatment) and specific (calcium channel blockers, prostanoids, endothelium receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors). Treatment with high-dose calcium channel blockers is only indicated in patients with a positive acute vasoreactivity test. If the test is negative, specific vasodilator pharmacotherapy such as monotherapy or combination treatment is indicated in addition to chronic anticoagulation treatment. Perspective therapeutic options for PAH include prostacyclin receptor agonists, activators and stimulators of soluble guanylate cyclase, statins, serotonin receptor agonists and serotonin transporter blockers, Rho-kinase inhibitors, vasoactive intestinal peptide or tyrosine kinase inhibitors.

Key words: pulmonary arterial hypertension, conventional treatment, specific treatment, calcium channel blockers, prostanoids, endothelium receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors.

Prakt. lékař. 2011; 7(1): 13–15

Chronická plicní hypertenze – klasifikace a diagnostika

Plicní hypertenze není onemocnění samo o sobě, ale relativně často se vyskytující syndrom hemodynamicky charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg. Vzniká jako důsledek řady onemocnění plic, srdce nebo v souvislosti s poruchami regulace dýchání. Z hlediska **mechanismu vzniku** lze plicní hypertenzi rozdělit na prekapilární (při onemocněních plic, ale také plicních cév – plicní arteriální hypertenze, chronická tromboembolická plicní hypertenze), postkapilární (při onemocnění myokardu nebo chlopni levého srdce) a hyperkinetickou (při vysokém minutovém výdeji).

Klinická klasifikace rozeznává šest kategorií plicní hypertenze, které se podobají zejména

terapeutickou strategií: plicní arteriální hypertenze (PAH), plicní hypertenze při poškození venul a/nebo plicních kapilár, plicní hypertenze při srdečních onemocněních, plicní hypertenze při respiračních onemocněních, chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) a plicní hypertenze z neznámých příčin nebo multifaktoriálního původu (1). Problematika chronické plicní hypertenze byla po dlouhá desetiletí charakteristická terapeutickým nihilismem. Posledních 20 let je typických významnými pokroky v oblasti farmakoterapie PAH, zejména v oblasti tzv. specifické farmakoterapie. Její uplatnění u ostatních forem chronické plicní hypertenze je nesrovnatelně menší.

Cílem **diagnostiky** plicní hypertenze je její průkaz nebo vyloučení, určení její etiologie a zá-

važnosti. Pozdní diagnóza plicní hypertenze, zejména PAH a CTEPH, je i v zemích s bohatou tradicí péče o tyto nemocné stále smutnou realitou. Sami diagnostikujeme ve stadiu NYHA III–IV také většinu nemocných (75–80 %).

Echokardiografie je klíčovou neinvazivní vyšetřovací metodou. Slouží k posouzení velikosti, tvaru, hypertrofie, funkce pravé komory a k odhadu tlaku v plicnici. Echokardiografické vyšetření je také nezbytné k vyloučení zkratové vady a poškození chlopenního aparátu a myokardu levého srdce jako příčiny plicní hypertenze.

K dalším vyšetřením používaným při diagnostice plicní hypertenze patří EKG, ze zobrazovacích metod rtg hrudníku, CT, případně CT s podáním kontrastní látky.

Ventilační a perfuzní scintigrafie plic je indikována k vyloučení CTEPH.

Funkční vyšetření plic je zásadní k odlišení podílu onemocnění dýchacích cest nebo plicního intersticia na rozvoji plicní hypertenze.

Polysomnografie by měla být provedena u pacientů s podezřením na syndrom obstrukční spánkové apnoe.

Pravostranná srdeční katetrizace s hemodynamickým vyšetřením slouží k definitivnímu stanovení plicní hypertenze, k její přesné kvantifikaci, k určení srdečního výdeje, plicního cévního odporu a k měření vazodilatační odpovědi při testu akutní plicní vazodilatace.

Test šestiminutovou chůzí je často používaným zátěžovým testem. Spočívá v měření vzdálenosti ušlé usilovnou chůzí za 6 minut a v semikvantitativním určení závažnosti dušnosti na vrcholu zátěže.

Laboratorní vyšetření zahrnuje stanovení biomarkerů, které korelují s pokročilostí onemocnění (natriuretické peptidy, kyselina močová, srdeční troponiny).

Farmakoterapie PAH

Prognóza PAH před érou moderní farmakoterapie byla velmi nepříznivá (tabulka 1). K jejím prediktorům náleží výše tlaku v plicnici a plicní cévní odpor, vazodilatační odpověď plicních cév, anamnéza pravostranného srdečního selhání, saturace smíšené žilní krve kyslíkem a funkční zdatnost. Při neléčeném onemocnění se jako průměrná doba přežití od stanovení diagnózy uvádí 2,8 roku (2).

Vedle **režimových opatření** (kontraindikace gravidity, šetrná fyzická zátěž, očkování proti chřipce, vystřihání se pobytu ve vysokých nadmořských výškách) lze současné terapeutické možnosti PAH rozdělit na **léčbu podpůrnou** (antikoagulace, léčba srdečního selhání, oxygenoterapie), **léčbu specifickou** (vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, antagonisté endotelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy-5) a léčbu nefarmakologickou (balonková atriální septostomie, transplantace plic) (tabulka 2).

Podpůrná léčba PAH

S výjimkou antikoagulační léčby nevede podpůrná léčba ke zlepšení prognózy nemocných, ale pouze ke zlepšení symptomatologie v souvislosti s městnáním při srdečním selhání.

Specifická léčba PAH

Léčba vysokými dávkami **blokátorů kalciových kanálů** (retardovaný nifedipin, diltiazem, amlodipin) je indikována pouze v případě záchvalé vazoreaktivity (3). Pozitivní vazodilatační test

Tabulka 1. Vývoj farmakoterapie PAH

1950–1980	Empirické užití vazodilataancií (tolazolin, acetylcholin, diazoxid, hydralazin, fentolamin, izoproterenol, nitráty, verapamil, nifedipin, diltiazem)
1970–1980	Nekontrolované studie s dlouhodobým podáním vazodilataancií
1980–dosud	Antikoagulační léčba Vysoké dávky blokátorů vápníkových kanálů
1990–dosud	Intravenózní léčba epoprostenolem
2000–dosud	Další analoga prostacyklinu, antagonisté receptorů pro endothelin, inhibitory fosfodiesterázy 5

Tabulka 2. Specifická vazodilatační léčba u plicní arteriální hypertenze

Přípravek	Dávkování
Bosentan (Tracleer)	per os 2x denně 62,5 mg po dobu 4 týdnů, pak 2x denně 125 mg
Ambrisentan (Volibris)	per os 1x denně 5 mg po dobu 1 měsíce, pak lze zvýšit na 1x denně 10 mg
Sitaxsentan (Thelin)	per os 100 mg 1x denně
Sildenafil (Revatio)	per os 20 mg 3x denně
Tadalafil (Adcirca)	per os 40 mg 1x denně
Beraprost	per os 20 µg 4x denně iniciálně, lze zvýšit podle tolerance
Iloprost (Ventavis)	inhalačně 2,5 µg 6–9x denně, lze zvýšit podle tolerance na 5 µg 9x denně
Epoprostenol (Flolan)	kontinuální nitrožilní infuzí od 2 ng/kg/min postupnou titrací podle individuální tolerance
Treprostinil (Remodulin)	kontinuální subkutánní infuzí od 1,25 ng/kg/min se zvyšováním podle individuální tolerance

pozorujeme u necelých 11 % nemocných s idiopatickou PAH a podstatně méně často u PAH asociované s ostatními stavy. Dlouhodobé odpovědi na vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, dosáhneme pouze asi u poloviny akutních respondérů. Při selhání léčby blokátory kalciových kanálů je nezbytná farmakoterapie prostanoidy, antagonisty receptorů pro endothelin nebo inhibitory fosfodiesterázy-5.

Léčba **prostanoidy** vychází z prokázané nedostatečné produkce prostaglandinu I₂ (prostacyklin), který je hlavní produkt metabolismu kyseliny arachidonové v cévním endotelu.

Epoprostenol je syntetický analog prostacyklinu. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu je nutno jej podávat formou dlouhodobé kontinuální infuze do centrálního žilního katétru. Roztok epoprostenolu je termolabilní, proto je nezbytné jej během aplikace chladit. V důsledku tachyfyaxe je nezbytné postupné zvyšování dávky léčiva. Vedle vlastních nežádoucích účinků epoprostenolu (bolesti čelistí, flush, bolesti hlavy, nauzea, hypotenze, tachykardie, bolesti na hrudi, trombocytopenie) jsou hlavním rizikem léčby lokální a systémové infekční komplikace v důsledku permanentního centrálního žilního katétru a dále riziko poruchy infuzní pumpy s vyvoláním rebound fenoménu při přerušení léčby (4). Intravenózní epoprostenol je lékem volby u nemocných v nejpokročilejším klinickém stadiu NYHA IV.

Treprostinil je analog prostacyklinu stabilní za pokojové teploty. Podává se jako subkutánní

infuze z malé přenosné pumpy (5). Nejčastějším nežádoucím účinkem je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. V případě intolerance podkožního podání lze treprostinil rovněž podávat alternativně intravenózně. Ve srovnání s epoprostenolem odpadá nutnost chlazení infuzní soustavy a zejména riziko plynoucí z náhlého přerušení infuze. Subkutánní treprostinil je v Evropské unii registrován pro léčbu PAH ve stadiu NYHA III.

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu s poločasem 20–30 minut, schválený pro inhalační léčbu idiopatické PAH (6). Pro navození dostatečného efektu na plicní cirkulaci je zapotřebí minimálně 6–12 inhalační dávky 2,5–5 µg denně. Inhalační iloprost je v Evropské unii registrován pro léčbu nemocných ve stadiu NYHA III.

Beraprost je perorální stabilní analog prostacyklinu s poločasem 35–40 minut. V EU není registrován. V současné době je testován beraprost s prodlouženým uvolňováním.

Aktivovaný endotelinový systém u PAH lze ovlivnit duální nebo selektivní **blokádou endotelinových receptorů**. Otázka superiority jedné ze strategií je nadále předmětem diskuzí.

Bosentan je duální antagonist receptorů pro endothelin s výraznější afinitou k receptoru ET_A. Působí antiproliferačně a vazodilatačně. Bosentan se dává 62,5 mg 2x denně po dobu prvních čtyř týdnů, dále 125 mg 2x denně (7). K hlavním nežádoucím účinkům patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie (vyskytne se asi u 10 % léčených nemocných), riziko kongesce

a teratogenní působení. Bosentan je indikován u pacientů s PAH ve stadiu NYHA II a III.

Sitaxsentan je prakticky selektivní antagonist endotelinového receptoru ET_A (8). Spektrum nežádoucích účinků je obdobné jako u bosentanu. K elevaci transamináz nad trojnásobek normy dochází u 3–5 % pacientů léčených 100 mg sitaxsentanu 1× denně. Aktuálně je přípravek z bezpečnostních důvodů stahován z trhu.

Ambrisentan je vysoce selektivní nesulfonamidový antagonist endotelinového receptoru ET_A (9). Je indikován u nemocných s PAH ve funkční třídě NYHA II a III. Léčba je zahajována dávkou 5 mg 1× denně a v případě snášenlivosti lze dávku zvýšit na 10 mg 1× denně. Elevace transamináz nad trojnásobek normy se vyskytuje zhruba u 0,8–3 % léčených nemocných.

Inhibitory fosfodiesterázy-5 (PDE-5) snižují degradaci cyklického guanosin monofosfátu (cGMP) jako druhého posla v regulační kaskádě NO a zesilují tak relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci navozenou cGMP.

Sildenafil je prakticky selektivní inhibitor PDE-5 specifické k cGMP (10). Pro léčbu PAH ve funkčním stadiu NYHA II a III je zaregistrován v dávce 20 mg 3× denně. K hlavním nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, flush, dyspepsie a epistaxe.

Tadalafil, rovněž prakticky selektivní inhibitor PDE-5, je k léčbě PAH registrován v dávce 40 mg 1× denně (11).

Terapeutická strategie PAH

Nemocní s PAH jsou indikováni k chronické antikoagulační léčbě. V případě zachovalé vazoreaktivity je indikována léčba blokátory kalciových kanálů. U nemocných bez vazodilatačního potenciálu (90–95 % pacientů) je ve stadiu NYHA II léčba zahajována perorálními antagonisty receptorů pro endotelin nebo inhibitory fosfodiesterázy-5. U nemocných ve funkčním stadiu NYHA III je indikována léčba antagonisty receptorů pro endotelin nebo inhibitory fosfodiesterázy-5, případně prostanoidy. Mnohdy je nezbytná kombináční léčba. Ve funkčním stadiu NYHA IV jsou základním léčebným postupem prostanoidy podávané kontinuální nitrožilní infuzí, často v kombinaci s perorálními přípravky (12).

Nefarmakologické léčebné postupy (balonková atriální septostomie, transplantace plic) jsou většinou indikovány při vyčerpání farmakoterapie nebo při její nedostupnosti.

Farmakoterapie non-PAH

Plicní hypertenze u onemocnění levého srdce je nejčastější plicní hypertenzí v populaci. Je typicky postkapilární a pokud není fixována,

může být ve většině případů ovlivnitelná zvyklou léčbou srdečního selhání (diuretika, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, beta blokátory, digitalis). U pacientů s plicní hypertenzí, jejíž závažnost neodpovídá základnímu onemocnění a má reaktivní komponentu (smíšená plicní hypertenze), se zkouší někdy specifická vazodilatační léčba, např. sildenafilem, zejména u kandidátů transplantace srdce. Nejedná se však o postup zatím obecně doporučený (13).

Plicní hypertenze u respiračních onemocnění je druhou nejčastější plicní hypertenzí po plicní hypertenzi u srdečních onemocnění. Typicky se jedná o prekapilární plicní hypertenzi, která je u většiny pacientů lehká. Naděje vkládané do specifické vazodilatační terapie užívané v léčbě PAH zůstávají u nemocných s plicní hypertenzí u respiračních chorob nenaplněny, pokud ovšem nekoinciduje jiná a terapeuticky ovlivnitelná plicní hypertenze (PAH, CTEPH).

CTEPH je chronickým důsledkem akutní plicní embolie u nemocných, u nichž nedojde při trombolytické a/nebo antikoagulační léčbě k rozpuštění embolizovaných trombotických hmot. Většina pacientů s CTEPH je léčitelná a mnohdy vyléčitelná chirurgickou endarterektomií plicnice (PEA) po alespoň tříměsíční léčbě antikoagulační. V posledních letech se u CTEPH studuje účinek specifické vazodilatační terapie užívané k léčbě PAH u nemocných, kteří nejsou vhodnými kandidáty k PEA, nebo u nich plicní hypertenze přetrvává po operaci (14). Efekt specifické farmakoterapie je však naprosto nesrovnatelný s efektem chirurgické léčby a navíc dosud není doložen žádnou randomizovanou klinickou studií.

Závěr

Ještě před 20 lety byla plicní hypertenze, zejména měla-li vaskulární původ (PAH, CTEPH), považována prakticky za terapeuticky neovlivnitelnou. Výrazný posun v poznání patofyziologie ovlivnil rozvoj terapie. Specifická farmakoterapie se uplatňuje zejména v léčbě PAH, u ostatních typů chronické plicní hypertenze výrazně méně. Nejedná se sice o léčbu kauzální, přesto však významně ovlivňující nejen symptomy, ale také prognózu nemocných.

Perspektivně se velké naděje vkládají nejen do kombináčních schémat a nových forem podávání již známých léků, ale také do vývoje nových přípravků. Cílem terapeutických snah je také ovlivnění dysfunkce pravé komory srdeční, která je rozhodující pro osud nemocných. V současné době je v různém stadiu klinického testování zhruba 10 perspektivních léků (agonisté receptorů pro prostacyklin, aktivátory

a stimulatory solubilní guanylát cyklázy, statiny, antagonisté receptorů pro serotonin a blokátory serotoninového transportéru, inhibitory Rho-kinázy, vazoaktivní intestinální peptid nebo inhibitory tyrozin kinázy). Část z nich jistě změní algoritmus léčby v průběhu příštího desetiletí.

Literatura

- 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 the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30(20): 2493–2537.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–349.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111.
- 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: 296–301.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- Barst RJ, Langenbleb D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049–2056.
- Galie 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: 3010–3019.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
- Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S78–84.
- Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: to transplant or not to transplant. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1770–1773.
- Bresser P, Pepke-Zaba J, Jais X, et al. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 594–600.

MUDr. Pavel Jansa

II. interní klinika kardiologie
a angiologie VFV a 1. LF UK
Centrum pro plicní hypertenzi
U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2
jansapavel@yahoo.com

