

Léčba plicní arteriální hypertenze

Martin Šurda, Hikmet Al-Hiti, Jiří Kettner, Josef Kautzner

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

Šurda M, Al-Hiti H, Kettner J, Kautzner J. **Léčba plicní arteriální hypertenze.** *Cor Vasa* 2011;53:68–71.

Plicní arteriální hypertenze je vzácné a závažné onemocnění, při kterém dochází k poruše regulace vasodilatačních a antiproliferačních mechanismů v plicním cévním řečišti. Následkem je vzestup plicní cévní rezistence s rozvojem dysfunkce pravé srdeční komory. Onemocnění bez léčby rychle progreduje a má vysokou mortalitu. Tento článek přináší přehled současných možností farmakoterapie, včetně stručného popisu zkušeností s léčbou v Centru pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze IKEM.

Klíčová slova: Plicní arteriální hypertenze – Farmakoterapie – Prostanoidy – Endotelin – Inhibitory PDE-5

Šurda M, Al-Hiti H, Kettner J, Kautzner J. **Treatment of pulmonary arterial hypertension.** *Cor Vasa* 2011;53:68–71.

Pulmonary arterial hypertension is a rare orphan disease caused by impaired regulation of vasodilator and antiproliferative mechanisms in the pulmonary vascular bed, resulting in an increase in pulmonary vascular resistance and right ventricular dysfunction. If untreated, the disease leads to rapid progression and early death. This article provides an overview of contemporary pharmacological treatment options, followed by a short summary of experience from the Center for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension at the Prague-based Institute for Clinical and Experimental Medicine (Institut klinické a experimentální medicíny, IKEM in Czech).

Key words: Pulmonary arterial hypertension – Pharmacological therapy – Prostanoids – Endothelin – PDE5 inhibitors

Adresa: MUDr. Martin Šurda, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: martin.surda@ikem.cz

Úvod

Plicní hypertenze je stav definovaný jako zvýšení středního tlaku v plicnici nad 25 mm Hg v klidu.¹ Plicní arteriální hypertenze (PAH) je klinickou jednotkou, která je podle poslední revize klasifikace plicní hypertenze řazena do 1. skupiny (viz *tabulku 1*). Plicní arteriální hypertenze je závažné a progresivní onemocnění, při kterém je bez léčby medián přežití 2,8 roku.² Prevalence PAH se odhaduje na 15 případů na jeden milion obyvatel, přičemž 5,9 případů na 1 milion obyvatel připadá na idiopatickou formu PAH.³ Roční incidence PAH je odhadována na více než 2,4 případů na milion dospělých. Epidemiologická data pro Českou republiku budou k dispozici v nejbližších měsících.

Onemocnění postihuje především ženy (65 %) a průměrný věk v době stanovení diagnózy je 50 ± 15 let.³ Nezřídka je diagnóza PAH zjištěna i u starších pacientů – 9,1 % nemocných je starších než 70 let. Z jednotlivých typů PAH se nejčastěji vyskytuje forma idiopatická (39,2 %), méně často se vyskytuje PAH sdružená s onemocněními pojiva (15,3 %), vrozenými srdečními vadami (11,3 %) či portální hypertenzí (10,4 %). Vzácně se vyskytuje forma familiární, PAH při abúzu anorektik a PAH při HIV infekci.

Patofyziologie

Mechanismus rozvoje PAH není ještě zcela znám. Jde však o multifaktoriální proces, na němž se významně podílí tzv.

endoteliální dysfunkce, která vede v důsledku nepoměru vasoaktivních mediátorů (oxidu dusnatého, prostacyklinu, tromboxanu a endotelinu-1) k postupnému zvyšování plicní cévní rezistence (PVR) s následnou remodelací cévního řečiště.⁴ Postiženy jsou distální plicní arterie s průměrem do 500 μ m, ve kterých nacházíme hypertrofii medie, proliferaci intimy s fibrózními změnami a ztlustění adventicie se zánětlivým infiltrátem, někdy i tzv. plexiformní léze nebo trombózy *in situ*.⁵ Zejména postupná redukce průsvitu plicních cév vede k progresivnímu vzestupu PVR s následným selháním pravé srdeční komory.

V plicním cévním řečišti pacientů s PAH je vlivem snížené exprese endoteliální NO-syntázy 3 (NOS-3) významně omezena vasodilatační, antiproliferační a antiagregační funkce oxidu dusnatého (NO).⁶ Obdobné účinky má prostacyklin, jehož syntéza je taktéž snížena.⁷ Naproti tomu dochází ke zvýšené aktivaci endotelinového systému s produkcí endotelinu-1 – peptidu syntetizovaného v endotelu, který je nejmocnějším endogenním vazokonstriktorem a má proliferativní účinky.⁸ Zvýšená tvorba tromboxanu vede k další konstrikci plicních cév a ke zvýšené agregaci destiček.

Terapie

S rozkrýváním patofyziologických mechanismů rozvoje PAH se do praxe zavádějí nové skupiny léčiv – tzv. specifická léčba PAH. Všechny současné terapeutické postupy mají

Tabulka 1 Klasifikace plicní hypertenze (Dana Point, 2008)

- 1 Plicní arteriální hypertenze (PAH)
 - 1.1 Idiopatická
 - 1.2 Hereditární (BMP2, ALK1, endoglin, neznámé příčiny)
 - 1.3 Indukovaná léky a toxiny
 - 1.4 Asociovaná (APAH)
(s onemocněním pojivové tkáně, HIV infekcí, portální hypertenzí, vrozenými srdečními vadami, schistosomózou, chronickou hemolytickou anémií)
 - 1.5 Perzistující plicní hypertenze novorozenců
- 2 Plicní venookluzivní nemoc anebo plicní kapilární hemangiomatóza
- 3 Plicní hypertenze při jednostranném srdečním onemocnění
- 4 Plicní hypertenze při onemocnění plicního parenchymu a hypoxická plicní hypertenze
- 5 Chronická tromboembolická plicní hypertenze
- 6 Multifaktoriální plicní hypertenze

společné cíle: zlepšit funkční třídu pacienta, zlepšit toleranci zátěže (hodnoceno šestiminutovým testem chůze – 6MWT), zlepšit hemodynamické parametry, zabránit vzniku či progresi dysfunkce pravé komory a v neposlední řadě snížit mortalitu.

Blokátory kalciových kanálů

První naději pro pacienty s PAH přinesla léčba blokátory kalciových kanálů. V 90. letech publikovali Rich a spol. studii, v níž měli pacienti s idiopatickou PAH při podávání vysokých dávek blokátoru kalciového kanálu pětileté přežití až 95 %.⁹ Šlo však o velmi selektovanou skupinu pacientů s pozitivním vasodilatačním testem (26 %), zbylých 74 % však nezaznamenalo dostatečnou léčebnou odpověď a jejich prognóza byla i nadále tristní. V dalších studiích byla pozitivita vasodilatačních testů ještě nižší – např. 12,6 % Sitbone a spol.¹⁰ O skutečné specifické léčbě PAH hovoříme až v souvislosti s následujícími skupinami.

Prostanoidy

Epoprostenol je intravenózní analog prostacyklinu s krátkým biologickým poločasem 3–5 minut. V roce 1996 byla publikována studie, v níž během tříměsíčního podávání i.v. epoprostenolu došlo ke zlepšení tolerance zátěže (6MWT + 32 m vs. –15 m u neléčených) a dále ke zlepšení hemodynamiky a kvality života.¹¹ Již tato studie naznačovala příznivý vliv i na přežívání pacientů. Epoprostenol se podává kontinuálně intravenózní infuzí, což podmiňuje riziko komplikací spojených s použitím katetru, z nichž nejzávažnější jsou komplikace infekční a obávaný „rebound“ fenomén s možnou alterací stavu při poruše infuzní pumpy.

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu většinou k inhalacnímu podání (šest- až devětkrát denně). Podávání zlepšuje toleranci zátěže, symptomy, plicní vaskulární rezistenci a snižuje četnost zhoršení stavu u pacientů s PAH a chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí.¹² Treprostinil je stabilní analog prostacyklinu ke kontinuálnímu subkutánnímu podání s biologickým poločasem 3–4 hodiny. Je vyhrazen pro pacienty ve funkční třídě NYHA III a IV. Léčba treprostinilem vedla ke zlepšení 6MWT, hemodynamiky i symptomů, přičemž největší

zlepšení v toleranci zátěže bylo pozorováno u výrazně symptomatických pacientů, kteří tolerovali vyšší dávky léku.¹³ Někteří pacienti při aplikaci léku trpí bolestí v místě subkutánní linky, což může bránit navyšování dávek léku a v 8 % případů vede až k přerušení léčby. Dobrá termostabilita treprostinilu umožnila v nedávné době vznik implantabilního zařízení k jeho kontinuálnímu intravenóznímu podání. Již několik pacientů tak má úspěch z terapeutické úspěšnosti prostanoиду bez nutnosti každodenní péče o lékovou pumpu.

Blokátory receptorů endotelinu-1

Příznivý vliv prvního syntetizovaného duálního blokátoru endotelinových receptorů bosentanu doložila v roce 2001 publikovaná menší randomizovaná, zaslepená, placebem kontrolovaná studie, ve které byl pacientům s idiopatickou PAH a PAH při systémové sklerodermii po dobu tří měsíců podáván bosentan. Během sledování došlo u léčených pacientů ke zlepšení 6MWT o 70 m (ze 360 ± 19 m na 430 ± 14 m), u pacientů na placebo došlo k poklesu 6MWT o 6 m.¹⁴ Pozitivní vliv bosentanu u pacientů s Eisenmengerovým syndromem ve funkční třídě NYHA III prokázala studie BREATHE-5.¹⁵ Studie EARLY prokázala příznivý vliv léčby bosentanem již ve funkční třídě NYHA II.¹⁶ Přibližně u 10 % pacientů může při léčbě bosentanem dojít k reverzibilní hepatopatii se vzestupem aminotransferáz.

K dispozici jsou již také selektivní blokátory endotelinových receptorů A – např. ambrisentan, který ve studiích ARIES 1 a 2 prokázal příznivé a trvalé ovlivnění PAH.¹⁷ Navíc je u ambrisentanu méně častá reverzibilní alterace jaterních aminotransferáz (0,8–3 %).

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (inhibitory PDE-5) Při snížené syntéze NO u pacientů s PAH vede podávání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 ke zvýšení intracelulární koncentrace sekundárního posla cyklického guanosinmonofosfátu a k relaxaci hladkých svalových buněk s následnou vasodilatací. Ve studii SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension) publikované v roce 2005 byl podáván sildenafil 278 pacientům s idiopatickou PAH, PAH při onemocněním pojivové tkáně a PAH s korigovanými vrozenými systémově-plicními zkratovými vadami.¹⁸ U léčených pacientů došlo ke zlepšení tolerance zátěže, poklesu středního tlaku v plicnici a zlepšení funkční třídy. Po jednom roce sledování trvalo u 222 pacientů zlepšení v 6MWT o 51 metrů.

Kombinovaná léčba

Se zdokonalováním specifické farmakoterapie je logickým krokem snaha současně ovlivnit více patofyziologických systémů, které k rozvoji PAH přispívají. V rámci kombinované terapie pacient užívá léky ze dvou a někdy i více skupin léků (inhibitory PDE-5, antiendoteliny [ERA], analoga prostacyklinu).¹⁹ Přechod na kombinovanou léčbu je zpravidla vynucen zhoršením klinického stavu nemocného, objevují se však i studie deklarující lepší průběh onemocnění v případě jejího zahájení již v časně fázi onemocnění.

U pacientů s PAH je však indikována i tzv. podpůrná léčba. Přestože je k dispozici relativně méně dat, je všeobecně doporučována antikoagulační léčba, zejména u pokročilých stadií onemocnění a u pacientů s kontinuální intravenózní infuzí. Diuretika jsou podávána k odlehčení pravé komory při objemovém přetížení, jež se manifestuje pravostranným městnáním. Digoxin se spíše než ke zvýšení srdečního výdeje užívá ke zpomalení komorové odpovědi u fibrilace síní.

Transplantace plic

Tato metoda byla v minulosti metodou volby pro vybrané pacienty v terminálním stadiu onemocnění. S nastoupením specifické farmakoterapie došlo k rapidnímu zlepšení přežívání pacientů s PAH a k jejímu odsunutí do pozadí (pětileté přežívání po transplantaci plic 47 %).²⁰ Dnes je oboustranná transplantace plic možností pro pacienty, u nichž i přes maximální farmakoterapii dochází k progresi stavu. Nezbytné je o transplantaci uvažovat ještě dříve, než dojde k pokročilé alteraci stavu, což bývá provázeno zvýšenou perioperační mortalitou.

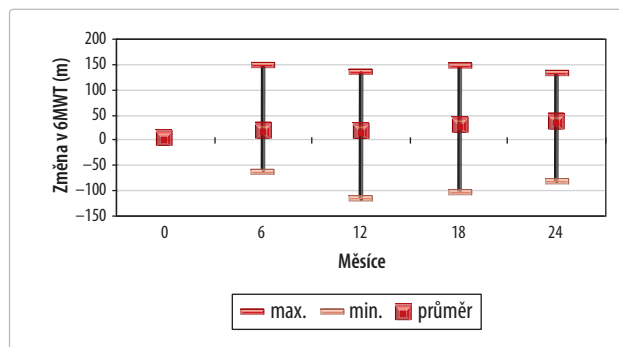
Zkušenosti v IKEM

V registru Centra pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze IKEM je pro PAH sledováno 96 pacientů, diagnostikovaných mezi lety 2001 a 2010. Poměr mužů a žen je 1 : 1,7 a průměrný věk při stanovení diagnózy byl 54 ± 7 let (23 % pacientů ve věku nad 70 let). Do skupiny idiopatické PAH bylo zařazeno 68 % nemocných. Z ostatních příčin PAH jsou nejčastější vrozené srdeční vady (16 %) a onemocnění pojivové tkáně (9 %).

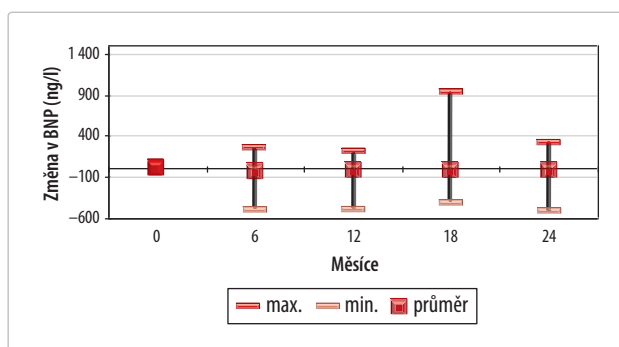
V souladu s aktuálními doporučeními Evropské kardiologické společnosti je dle výchozí funkční třídy zahájena léčba jednotlivými léčivy – ERA, inhibitory PDE-5 či analogy prostacyklinu. V první linii preferujeme perorální léčbu – bosentan, sildenafil, popřípadě léčbu inhalační – iloprost. V pokročilých fázích onemocnění indikujeme léčbu kombinovanou či kontinuální subkutánní léčbu analogem prostacyklinu – treprostinilem. Kombinovaná léčba byla v našem souboru zahájena u 34 % pacientů, kteří měli již vstupně nižší toleranci zátěže a vyšší hodnotu BNP.

Velmi dobrou terapeutickou odezvu mají především pacienti s idiopatickou PAH ve funkční třídě NYHA II, u kterých specifická léčba vedla během dvou let k setrvalému vzestupu 6MWT o 35 m a k mírnému poklesu BNP (obrázky 1 a 2) a pacienti ve funkční třídě NYHA III–IV si udrželi po dvou letech téměř stejnou toleranci zátěže při lehkém vzestupu BNP (obrázky 3 a 4). Také ve skupině PAH asociovaná s jinými onemocněními bylo patrné zlepšení v 6MWT, avšak hodnota BNP zaznamenala jen dočasné zlepšení a po jednom roce léčby opět vzrůstá. Z našich dostupných dat je dvouletá mortalita u idiopatické formy PAH 6,4 % a 18,8 % u pacientů s asociovanou PAH.

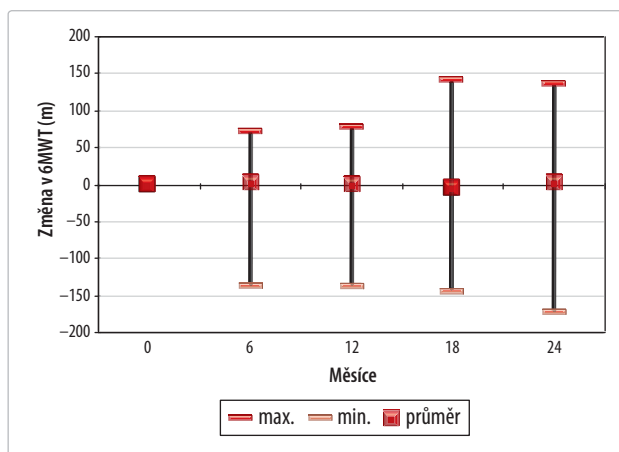
Kardiocentrum IKEM je zatím jediným pracovištěm v České republice, kde byla v listopadu 2007 provedena úspěšná transplantace srdce a plic u 48leté pacientky s vro-



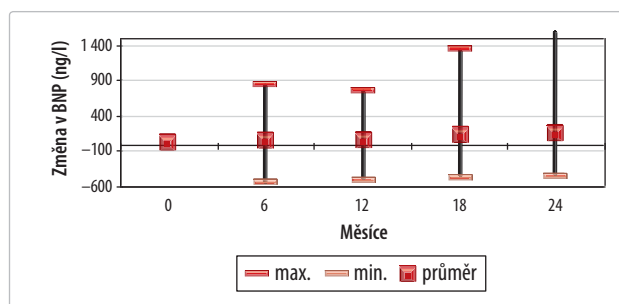
Obrázek 1 Změna 6MWT v průběhu 24 měsíců (IPAH, NYHA II)
6MWT – šestiminutový test chůze, IPAH – idiopatická plicní arteriální hypertenze, NYHA – funkční třída dle New York Heart Association



Obrázek 2 Změna BNP v průběhu 24 měsíců (IPAH, NYHA II)



Obrázek 3 Změna 6MWT v průběhu 24 měsíců (IPAH, NYHA III–IV)



Obrázek 4 Změna BNP v průběhu 24 měsíců (IPAH, NYHA III–IV)

zenou srdeční vadou a těžkou PAH. Pacientce se 2,5 roku po transplantaci daří dobře a je ve funkční třídě NYHA II.

Závěr

Plicní arteriální hypertenze byla ve svých jednotlivých formách až donedávna infaustní diagnózou s mediánem přežití 2,8 roku. Od 80. let došlo k velkému pokroku v oblasti výzkumu příčin a mechanismu onemocnění a způsobu léčby jednotlivých skupin nemocných. Počáteční léčba blokátory kalciových kanálů byla účinná pouze u malé části pacientů, a tak skutečný rozmach přišel až s objevem epoprostenolu a prvních specifických léků. Následovaly léky ze skupiny blokátorů receptorů endotelinu-1 a inhibitorů PDE-5, které jsou dnes dostupné i pro pacienty z Centra pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze IKEM.

Bohužel je diagnóza PAH zpravidla stanovena až v pokročilém stadiu nemoci, což nepříznivě ovlivňuje terapeutické výsledky a prognózu nemocných. Nicméně ve srovnání s historickými kontrolními soubory není pochyb o příznivém vlivu specifické léčby na mortalitu, ale i na kvalitu života s vyšší tolerancí zátěže. Dokládají to názorně i výsledky z našeho pracoviště. Největší prospěch z léčby zaznamenali pacienti s idiopatickou PAH, kteří byli na počátku léčby ve funkční třídě NYHA II a u nichž došlo ke zlepšení tolerance zátěže i dalších sledovaných parametrů. Nejhorší prognózu měli nemocní ve funkční třídě NYHA III a IV, kterých je však stále většina. Proto se v současné době klade velký důraz na posouzení možností kombinované léčby. K objasnění optimální léčebné strategie u těchto nemocných bude potřeba řady dalších randomizovaných studií. Druhou možností, jak zlepšit prognózu nemocných s PAH, je časná diagnostika a screening rizikových nemocných.

Literatura

1. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO, 1975.
2. 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.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.

4. Fishman AP. Etiology and pathogenesis of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:242S–247S.
5. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension – mechanism of disease. *N Engl J Med* 2004;351:1655–1665.
6. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.
7. Christian BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–1739.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
10. Sitbone O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
12. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
13. 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.
14. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
15. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
16. Galie 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;371:2093–2100.
17. 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.
18. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–2157.
19. McLaughlin V, Rubin LJ, Benza RL, et al. TRIUMPH I: efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;177:A965.
20. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report – 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:880–892.

Došlo do redakce 2. 1. 2011

Přijato 2. 1. 2011