

Komentář ke Zprávě ze symposia společnosti Actelion na kongresu ESC 2013

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je potenciálně fatální onemocnění plicních arteriol. První snahy o jeho terapeutické ovlivnění sahají do padesátých let minulého století. Krátkodobé podání vasodilatancií však bylo tehdy bez výraznějšího dlouhodobého úspěchu. Terapeutický nihilismus byl pak po řadu desetiletí důvodem relativně okrajového zájmu kliniků o toto onemocnění. Posléze se stala určitou nadějí pro nemocné s PAH transplantace plic nebo srdce a plic, bohužel se značně nepříznivými výsledky. Zásadní změnu přineslo až studium celulárních a subcelulárních mechanismů vzniku onemocnění a zavedení specifické farmakoterapie v devadesátých letech 20. století. Ta sice učinila z této choroby onemocnění léčitelné, ale přes veškeré úsilí stále nevyléčitelné.

Všechny specifické léky dnes užívané v terapii PAH (prostanoidy, antagonisté receptorů pro endotelin, inhibitory fosfodiesterázy 5), mimochodem původně vyvinuté pro léčbu jiných onemocnění, byly zaregistrovány nikoli na základě jejich schopnosti významněji redukovat tlak v plicnici, ale 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. To pochopitelně nepřináší žádnou informaci o možnosti přípravku omezit progresi, nebo dokonce navodit regresi onemocnění. Řada pacientů zůstává i při léčbě v klinickém stadiu NYHA III a IV. To je samo o sobě spojeno se značně nepříznivou prognózou. Ovlivnění mortality při specifické léčbě je proto vysoce naléhavou otázkou. Pro krátkost trvání většiny dosud provedených randomizovaných klinických studií se specifickou léčbou není odpověď na tuto otázku na základě jejich analýzy až na vzácné výjimky možná.

Délka dosud provedených randomizovaných klinických studií s farmaky u PAH není jediným významným limitem. K dalším patří typicky relativně malý studovaný soubor (tento limit je však pochopitelný u vzácně se vyskytujícího onemocnění) a užití změny funkční zdatnosti posuzované pomocí vzdálenosti dosažené při testu šestiminutovou chůzí jako primárního cílového ukazatele. Test šestiminutovou chůzí je sice pro svou jednoduchost a snadnou opakovatelnost dobrým nástrojem pro rutinní klinickou praxi, trpí však z hlediska jeho užití jako cílového ukazatele

u randomizovaných klinických studií řadou nedostatků: výsledek u téhož jedince kolísá při opakovaném provádění v nevelkém časovém odstupu, vyznačuje se stropovým efektem u méně symptomatických pacientů (dobrá výchozí hodnota se vlivem terapie obtížně významně dále zlepšuje), a navíc jeho zlepšení neumožňuje predikovat zlepšení prognózy.

Studie SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome) s macitentanem (duální tkáňově specifický antagonist receptorů pro endotelin) je první studií u pacientů s PAH, která reflektuje četné výhody vznášené vůči dříve realizovaným studiím. Do studie byl zařazen dosud jednoznačně nejvyšší počet pacientů (celkem 742), kteří dostávali účinnou látku nebo placebo velmi dlouho, průměrně 85–104 týdnů. Ve srovnání s předchozími klinickými studiemi u PAH byla významná část nemocných vstupně ve funkční třídě NYHA II (více než polovina) a více než 60 % pacientů dostávalo studijní léčbu do kombinace, především s inhibitory fosfodiesterázy 5. Bylo rovněž užito zcela originální uspořádání. Čas od zahájení léčby do první události definované jako úmrtí nebo zhoršení PAH nebo nutnost eskalace léčby, který koresponduje s dlouhodobým osudem nemocných, byl poprvé užit jako primární cílový ukazatel. Vedle dalších klasicky užívaných ukazatelů (ovlivnění funkční zdatnosti, funkční třídy, hemodynamických parametrů) byla systematicky také sledována kvalita života zařazených nemocných.

Macitentan ve srovnání s placebem zlepšil nejen klasické cílové ukazatele, ale především významně redukoval riziko klinického zhoršení nebo úmrtí. Navíc rovněž zlepšil kvalitu života nemocných s PAH. Studie SERAPHIN tak přináší poprvé silný doklad o tom, že specifická léčba PAH může příznivě ovlivnit i prognózu stále ještě nevyléčitelné PAH.

*Doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.,
Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika
kardiologie a angiologie,
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha,
e-mail: pavel.jansa@vfn.cz*