



Macitentan a termostabilní epoprostenol v léčbě plicní arteriální hypertenze

Podle přednášek prof. MUDr. Aleše Linhart, DrSc. (*Komplexní kardiovaskulární centrum VFN, Praha*), doc. MUDr. Pavla Jansy, Ph.D. (*Centrum pro plicní hypertenzi II. interní kliniky kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha*) a MUDr. Davida Ambrože (*II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. LF UK a VFN, Praha*) prezentovaných v rámci 8. symposia Pracovní skupiny plicní cirkulace České kardiologické společnosti 17. ledna 2014 ve Špindlerově Mlýně připravila MUDr. Zuzana Zafarová.

Ukazuje se, že při hodnocení klinické účinnosti specifické terapie pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH) nejsou samotné hemodynamické a funkční parametry dostačující. Terapeutické postupy by měly prokázat zlepšení klinického osudu nemocných. Z důvodu malého počtu pacientů a omezeného trvání studií je při hodnocení léků třeba používat složené sledované parametry, které odrážejí dobu do klinického zhoršení. Tato strategie byla použita při vývoji nového antagonisty endotelinových receptorů (ERA) – macitentanu. Studie SERAPHIN, první dlouhodobá morbiditně-mortalitní studie u PAH, prokázala účinnost macitentanu nejen při zmírnění příznaků, ale i při snížení morbidity, mortality a zlepšení kvality života.

V léčbě PAH má díky své prokázané účinnosti a bezpečnosti stále významné místo syntetický derivát prostacyklinu – epoprostenol. Jeho omezení daná obtížností aplikace z důvodu teplotní nestability pomáhá překonat termostabilní epoprostenol. Stejná molekula se změnou pomocných látek odbourává nutnost stálého chlazení roztoku při kontinuální infuzi a umožňuje přípravu infuze při uchování v lednici až na osm dní předem. Klinická studie EPITOME-2 potvrdila shodnou účinnost a bezpečnost původního i termostabilního epoprostenolu a ukázala, že převedení léčby z přípravku Flolan® na Veletri® je bezpečné a nevede ke zvýšení dávky. Termostabilita se navíc příznivě promítla do lepší kvality života nemocných.

Čas na změnu v klinickém hodnocení léčiv u PAH

V léčbě PAH lze terapeuticky ovlivnit tři základní mechanismy: endotelinovou cestu (ERA), cestu oxidu dusnatého (inhibitory fosfodiesterázy 5) a prostacyklinovou cestu (prostanoidy). Zavedení specifické léčby do praxe významně zlepšilo prognózu pacientů s PAH. Ve studiích, které hodnotily tyto léky, byly hlavními sledovanými parametry většinou funkční zdatnost (test šestiminutovou chůzí – 6MWT) a hemodynamické ukazatele. Údaje o výskytu komplikací, kvalitě života a délce přežití byly sledovány zpravidla jen jako vedlejší ukazatele účinnosti.

Hemodynamické parametry, jako střední tlak v plicnici, tlak v pravé síni a srdeční výdej, nemusejí vždy korelovat s funkčním zlepšením, a z důvodu vlivu komorbidit nebo typu plicní hypertenze ani s mortalitou pacientů. Dosažení cílové hodnoty 6MWT má sice souvislost s prognózou pacienta, avšak výsledek je ovlivněn řadou zavádějících faktorů. Absolutní zlepšení výsledku 6MWT není prediktorem osudu nemocného (pacienti s dobrým výsledkem a následným malým zlepšením mají lepší prognózu než pacienti s původně špatným výsledkem a větším zlepšením 6MWT). Další parametry účinnosti léčby hodnotila metaanalýza 22 klinických studií zahrnující 3 112 pacientů s PAH. Ukázala, že aktivní specifická léčba PAH vede ke snížení celkové mortality, nutnosti hospitalizace a nutnosti zahájení záchranné léčby. V této metaanalýze zlepšení výsledku 6MWT s klinickými parametry statisticky významně nekorelovalo. Proto je třeba změnit principy hodnocení účinnosti léčby PAH. Test šestiminutovou chůzí ani hemodynamické ukazatele nelze v klinických studiích nadále používat jako hlavní sledované parametry. Ty by měly hodnotit především dobu do klinického zhoršení. Vzhledem k omezenému počtu nemocných je pro dosažení statistické významnosti potřeba používat složený sledovaný parametr. Podle aktuálního konsensu by měla být účinnost léčby PAH hodnocena v dvojité zaslepených studiích, které sledují mortalitu ze všech příčin, hospitalizace z důvodu PAH a progresi onemocnění (zhoršení 6MWT a zhoršení funkční třídy NYHA).

Macitentan

Jedna z terapeutických strategií u PAH se zaměřuje na potlačení účinků endotelinu blokadou jeho receptorů, a to duální či selektivní. Účinnost ERA (bosentan, dříve i ambrisentan a sitaxsentan) z hlediska funkčního zlepšení byla prokázána v klinických studiích a zmírnění příznaků a zlepšení kvality života dokládá i řada příkladů z praxe. Studie u časně PAH ukázala 90% tříleté přežití pacientů s PAH při této léčbě.

Novým duálním antagonistou endotelinových receptorů je macitentan. Díky odlišné struktuře molekuly má

macitentan vyšší lipofilitu, a tedy lépe proniká do tkání než bosentan. Neinhibuje transport žlučových kyselin, což mu zajišťuje nižší hepatotoxicitu, a v preklinických studiích prokázal příznivější vliv na hemodynamiku a delší přežívání laboratorních zvířat.

Nedávno byla publikována klinická studie s macitentanem, která se v příznivém slova smyslu výrazně liší od předchozích studií u PAH. Studie SERAPHIN hodnotila nejen zmírnění příznaků a bezpečnost léčby, ale i morbiditu, mortalitu a kvalitu života. Zahrnut byl vysoký počet 742 pacientů, z nichž měla více než polovina funkční třídu NYHA I/II (na rozdíl od dřívějších studií s převahou tříd III/IV), délka léčby byla značná, průměrně 115 týdnů, a 64 % pacientů užívalo kombinovanou léčbu, což dobře odpovídá klinické praxi. Primární sledovaný parametr byl složený a zahrnoval mortalitu ze všech příčin, nutnost další terapeutické intervence (balonková septostomie, léčba parenterálními prostanoidy) a jiné zhoršení PAH (zhoršení 6MWT/funkční třídy NYHA/srdečního selhání, eskalace léčby). Studie byla ukončena po výskytu 285 z těchto příhod. Pacienti užívali macitentan v dávce 3 mg nebo 10 mg nebo placebo. V populaci studie byli zahrnuti pacienti s idiopatickou PAH, hereditární PAH i PAH indukovanou léky a pacienti ze všech tříd NYHA.

V obou skupinách s macitentanem byl podíl pacientů bez výskytu příhod zahrnutých do složeného sledovaného parametru v průběhu 36 měsíců statisticky významně vyšší než ve skupině s placebem. Rozdíl byl pozorován již po šesti měsících léčby. Příznivých výsledků bylo dosaženo také z hlediska dalších sledovaných parametrů. Po šesti měsících byla léčba macitentanem spojena s významným zlepšením 6MWT na rozdíl od placeba, kde došlo ke zhoršení. Macitentan vedl také ke zlepšení hemodynamických parametrů, jako je plicní cévní rezistence, tlak v plicnici, srdeční výdej a srdeční index. Objektívni posouzení kvality života hodnocené pomocí dotazníku SF36 ukázalo zlepšení v obou skupinách s macitentanem, které bylo významně větší než u placeba, a to v sedmi z osmi domén.

Hlavními otázkami bezpečnosti ERA je hepatotoxicita, anémie a kongesce. Tato studie prokázala, že macitentan nevede po třech letech léčby k vyššímu výskytu zhoršení jaterních testů (vzestup ALT/AST nad trojnásobek horní hranice normálu) než placebo. Podobně nebyl ve skupinách s macitentanem zjištěn vyšší výskyt kongesce než

u placeba. Léčba macitentanem byla spojena s poklesem koncentrace hemoglobinu, což je účinek celé třídy ERA, jehož podstata nebyla dosud zcela objasněna.

Termostabilní epoprostenol

V roce 1980 byly k léčbě PAH doporučeny léky jako diazoxid, fenylamin, hydralazin, captopril nebo nifedipin. Vzhledem k tomu, že tyto látky ovlivňují více systémovou cirkulaci než plicní, znamenal pro léčbu PAH velmi významný pokrok objev prostacyklinu jako jednoho z klíčových vasodilatačních mediátorů. U pacientů s PAH je přítomna nerovnováha mezi vazokonstrikčně (endotelin, tromboxan) a vasodilatačně (oxid dusnatý, prostacyklin) působícími mediátory. Nedostatek prostacyklinu je dán sníženou aktivitou prostacyklinsyntetázy, enzymu, který umožňuje jeho syntézu z kyseliny arachidonové. Prostacyklin aktivuje receptory sdružené s G-proteinem, čímž zvyšuje tvorbu cAMP (cyklický adenosinmonofosfát). Okamžitým účinkem cAMP na hladké svaly cév je vasodilatace. V trombocytech vede zvýšení cAMP k poklesu jejich agregace. U PAH je významný také dlouhodobý antiproliferační a protizánětlivý účinek prostacyklinu dosažený stimulací jaderných receptorů PPAR (receptory aktivované proliferátory peroxisomů). Relativní selektivita působení prostacyklinu v plicním řečišti je dána deficitem prostacyklinsyntetázy v této cirkulaci.

V roce 1995 schválila FDA k léčbě PAH syntetický analog prostacyklinu, epoprostenol. Tento lék s prokázanou účinností a dobrou bezpečností má stále své důležité místo v léčbě PAH, i když jeho aplikace s sebou nese řadu omezení.

První studie s epoprostenolem spočívala v hodnocení jeho akutního účinku při vasodilataci. Zahrnovala sedm pacientů s PAH, u nichž epoprostenol ve vzestupné dávce vedl k významnému poklesu celkové plicní rezistence (TPR) o 20 % a vzestup minutového srdečního výdeje o 40 %. První randomizovaná kontrolovaná studie s epoprostenolem porovnávala jeho účinnost s konvenční léčbou u 18 pacientů. Ukázala výrazné zlepšení výsledků 6MWT a pokles TPR. Tohoto zlepšení prognózy pacientů s PAH bylo ovšem dosaženo za cenu dvou fatálních a sedmi nefatálních případů sepse, ke které došlo cestou centrálního katetru. Větší randomizovaná kontrolovaná studie zahrno-

Tabulka 1 – Porovnání účinnosti původního a termostabilního epoprostenolu u PAH ve studii EPITOME-2

Parametr	Při vstupu do studie	Po třech měsících	Změna oproti vstupní hodnotě	n
Plicní cévní rezistence (dyn/s/cm ⁵)	596 ± 237	588 ± 248	-8 ± 117	36
Střední tlak v plicnici (mm Hg)	51,9 ± 11,5	51,7 ± 12,8	-0,2 ± 7,0	41
Tlak v pravé síni (mm Hg)	7,9 ± 4,6	7,1 ± 4,6	-0,8 ± 3,6	41
Plicní kapilární tlak v zaklínění (mm Hg)	10,3 ± 3,8	10,1 ± 4,3	-0,2 ± 3,4	36
Srdeční index (l/min/m ²)	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,8	0,0 ± 0,5	41
6MWT (min)	498 ± 86	493 ± 82	-5,3 ± 29	40
Borgovo skóre dušnosti	4,0 ± 2,1	3,3 ± 2,1	-0,7 ± 1,1	40
NT-proBNP (ng/l)	600 ± 1 164	614 ± 1 156	14 ± 319	36

6MWT – test šestiminutovou chůzí; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.



vala 81 pacientů s PAH a po 12 týdnech ukázala významné zlepšení 6MWT a pokles TPR o 21 % oproti nárůstu o 9 % u konvenční terapie. Přínos oproti běžné léčbě byl prokázán také z hlediska přežití. I v této studii se vyskytly čtyři případy nefatální sepse. Observační studie porovnávala léčbu epoprostenolem u 162 pacientů s PAH s historickou kohortou. Prokázala nejen příznivý vliv epoprostenolu na hemodynamiku, ale také delší přežití pacientů. Na základě těchto výsledků je epoprostenol doporučen dle standardů z roku 2013 jako jediný lék k léčbě pacientů s PAH ve funkční třídě NYHA IV, a to s úrovní důkazů 1A, a je indikován i ve funkční třídě NYHA III.

Epoprostenol je vzhledem k biologickému poločasu čtyři minuty nutné podávat v kontinuální i.v. infuzi centrálním katetrem. Z důvodu velké teplotní nestability (při pokojové teplotě je znehodnocen do 12 hodin) musí být neustále chlazen. Naředěný, trvale chlazený roztok je třeba podat během 24 hodin, proto je před uplynutím této doby třeba naředit nový roztok a infuzi vyměnit. Trvalá infuze a rekonstituce nového roztoku s výměnou infuze každých 24 hodin značně snižují kvalitu života pacientů léčených tímto přípravkem.

Snaha o praktičtější aplikaci původního epoprostenolu (Flolan®) vedla k přípravě termostabilního přípravku, který je nyní dostupný pod názvem Veletri®. Veletri® obsahuje stejnou molekulu – epoprostenol sodný – ovšem

jiné pomocné látky. Náhrada glycinu argininem a manitolu sacharózou zajistila stabilitu přípravku po naředění 48 hodin při pokojové teplotě a až 8 dní při teplotě 2–6 °C. U přípravku Veletri® tedy odpadá potřeba stálého chlazení připraveného roztoku a pacient si může roztok na další infuze naředit předem a nechat si jej připravený v lednici. Změna pomocných látek vedla také ke zvýšení pH z 10,8 na 12,0, což může mít příznivý vliv z hlediska prevence bakteriální sepse z centrálního katetru.

Přípravek Veletri® byl srovnáván s přípravkem Flolan® z hlediska farmakokinetiky a farmakodynamiky u zdravých mužů ve zkřížené studii s vymývací fází. Výsledky ukázaly stejný profil koncentrace metabolitů obou přípravků a shodnou hemodynamickou odpověď. Účinnost a především bezpečnost nového přípravku Veletri® hodnotila klinická studie EPITOME-2, která zahrnovala 41 pacientů s těžkou PAH léčených přípravkem Flolan®, kteří byli převedeni na Veletri®. Během 90 dnů léčby a následného prodloužení byly sledovány nežádoucí příhody, hemodynamika (plicní cévní rezistence, střední tlak v plicnici, srdeční index), 6MWT, Borgovo skóre dušnosti, funkční třída NYHA a NT-proBNP (N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B) (tabulka 1). U žádného ze sledovaných parametrů nebyla po převedení léčby z přípravku Flolan® na Veletri® zjištěna významná změna, pouze se výrazně zlepšila kvalita života pacientů.