

Riociguat – první prokazatelně účinná farmakoterapie u pacientů s inoperabilní a reziduální chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Pavel Jansa

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je chronickým důsledkem akutní plicní embolie u nemocných, u nichž nedojde při trombolytické a/nebo anti-koagulační léčbě k rozpuštění embolizovaných trombotických hmot [1]. Vznik CTEPH však nelze vysvětlit pouze obliterací plicních cév organizovanými nerekanalizovanými tromby, které u většiny pacientů uzavírají více než 40 % plicních cév. Akutní plicní embolie má zřejmě úlohu spouštěče kaskády dějů zahrnujících také remodelaci plicních cév a sekundární trombózy *in situ*. Je velmi pravděpodobné, že podobně jako u PAH existuje genetická dispozice pro vznik CTEPH, kterou zatím neznáme. Také ostatní molekulární mechanismy podílející se na rozvoji CTEPH jsou pravděpodobně velmi podobné jako u ostatních typů těžké chronické plicní hypertenze.

Většina pacientů s CTEPH je léčitelná a mnohdy vyléčitelná chirurgickou plicní endarterektomií (PEA). Tento postup je metodou volby. Indikováni jsou symptomatictí nemocní (zejména ve stadiu NYHA II–IV) s chirurgicky dosažitelnou trombotickou obstrukcí plicních cév a plicní cévní rezistencí > 4 WU. U většiny nemocných dochází k významnému poklesu tlaku v plicnici, často k jeho normalizaci, k vzestupu srdečního výdeje, ke zlepšení výkonnosti, symptomů a dlouhodobé prognózy. Reziduální plicní hypertenze po operaci má arbitrárně stanovenou hodnotu plicní cévní rezistence více než 3,75 WU. Vyskytuje se asi u 20–25 % nemocných po PEA. Je způsobena přítomností chirurgicky neovlivnitelné složky onemocnění: periferní cévní remodelací, periferně uloženými organizovanými tromboemboly a *in situ* vzniklými tromby. Reziduální plicní hypertenze představuje jeden z nejzávažnějších negativních prognostických faktorů po PEA.

Podíl technicky inoperabilních pacientů s CTEPH závisí na zkušenosti operujícího pracoviště a s tím souvisejícím počtu ročně prováděných výkonů. Z rozsáhlého prospektivního registru nemocných s CTEPH, který shromáždil data o 679 nově diagnostikovaných pacientech, plyne, že za technicky operabilní je považováno zhruba 60 % pacientů [2]. K technickým příčinám inoperability (chirurgická nedostupnost trombotických obstrukcí) přistupují především komorbidita. Dlouhodobý osud inoperabilních nemocných s CTEPH se dramaticky liší od prognózy nemocných po úspěšné PEA a blíží se prognóze nemocných s neléčenou PAH.

Podobnost patogenetických mechanismů u reziduální plicní hypertenze po PEA a u pacientů s inoperabilní CTEPH s patogenetickými mechanismy u PAH vedla v minulosti opakovaně k úvahám indikovat i v případě inoperabilní a reziduální CTEPH specifickou vasodilatační léčbu [3].

Vasodilatační blokátory vápníkových kanálů nemají v léčbě CTEPH místo, neboť na rozdíl od PAH prakticky nikdy nepozorujeme u nemocných s CTEPH významnější vasoreaktivitu.

V minulosti byly u CTEPH provedeny tři randomizované klinické studie se specifickými vasodilatačními farmaky běžně používanými v léčbě PAH, jejich účinnost však nebyla prokázána.

Evropská multicentrická, randomizovaná a placebem kontrovaná studie AIR (Aerosolized Iloprost Randomized Study) zahrnula vedle nemocných s PAH rovněž 57 pacientů s CTEPH. Při analýze této podskupiny příznivý vliv léčby iloprostem nebyl prokázán [4]. Inhalační podání iloprostu však může mít svůj význam bezprostředně po PEA k ovlivnění reziduální plicní hypertenze.

Účinnost sildenafilu v léčbě inoperabilní CTEPH se v randomizované placebem kontrované studii rovněž nepodařilo prokázat [5].

První rozsáhlejší randomizovaná studie u 157 pacientů s CTEPH byla studie BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) s bosentanem [6]. V léčené skupině došlo po 16 týdnech sice k signifikantní redukci plicní cévní rezistence, zlepšení srdečního indexu, Borgova indexu dušnosti, k významnému poklesu NT-proBNP, ale vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí se nezměnila. Bosentan nebyl v indikaci CTEPH zaregistrován.

Ačkoli neexistuje žádná přesvědčivá evidence o účinnosti dosud běžně užívané specifické vasodilatační farmakoterapie u CTEPH, v řadě zemí je běžně indikována. V USA se zvýšilo procento nemocných odesílaných k PEA a léčených specifickou farmakoterapií mezi lety 2005 a 2007 z 19,9 % na 37 %, aniž by byl u nich prokázán pozitivní vliv farmakoterapie na úspěšnost operace. Naopak se v tomto období prodloužila doba od stanovení diagnózy do indikace k PEA. Ze zmiňovaného rozsáhlého evropského registru pacientů s CTEPH pochází informace, že u 28,3 % technicky operabilních a u 53,8 % technicky inoperabilních nově diagnostikovaných pacientů je zahájována léčba nejméně jedním z přípravků ze skupiny prostanooidů, antagonistů receptorů pro endotelin nebo inhibitorů fosfodiesterázy 5.

Novou skupinou léků, které specificky zasahují do patofyziologie remodelačních cévních změn u plicní hypertenze, jsou stimulatory a aktivatory guanylátcyklázy. Guanylátcykláza díky syntéze cGMP hraje klíčovou roli v signální cestě NO. Stimulatory zesilují účinek NO na guanylátcyklázu a zvyšují rovněž senzitivitu guanylátcyklázy na nízkou koncentraci NO. Aktivatory mohou indukovat



vasodilataci i bez působení NO. V experimentu stimulatory i aktivatory příznivě ovlivňují cévní remodelaci a vedou k regresi hypertrofie myokardu. U různých typů plicní hypertenze byl v posledních letech z této lékové skupiny zkoušen především riociguat (perorální stimulator solubilní guanylátcyklázy). Na základě preklinických experimentálních dat a po získání informací o příznivém bezpečnostním profilu a dobré toleranci riociguatu u zdravých dobrovolníků a u pacientů s chronickou plicní hypertenzí byla tato látka testována v otevřené nekontrolované studii trvající 12 týdnů u nemocných s PAH nebo s inoperabilní a reziduální CTEPH. K verifikaci příznivých výsledků tohoto projektu byla připravena randomizovaná klinická studie CHEST-1.

Randomizovaná multicentrická placebem kontrolovaná klinická studie CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension sGC-Stimulator Trial) zahrnuje celkem 261 pacientů s inoperabilní CTEPH nebo s reziduální plicní hypertenzí po PEA [7]. Titrace riociguatu probíhala postupně od 1 mg třikrát denně do maximální tolerované dávky v závislosti na hodnotě systémového tlaku a na přítomnosti příznaků hypotenze (maximálně však do 2,5 mg třikrát denně). Po 16 týdnech došlo u nemocných užívajících riociguat (téměř 90 % pacientů tolerovalo nejvyšší dávky 2,0 a 2,5 mg třikrát denně) k významnému prodloužení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí. Ve skupině léčené riociguatem vrostla o 39 m, v placebové skupině se snížila o 6 m. U aktivně léčených nemocných se významně snížila plicní cévní rezistence a klesla hodnota NT-proBNP, zlepšila se také funkční třída podle NYHA. Hypotenze byla v léčené skupině častější, výskyt synkop se nelišil proti placebu.

Z 261 pacientů zařazených do studie CHEST-1 pokračovalo po jejím ukončení 237 nemocných v otevřeném prodloužení CHEST-2, v němž byli všichni pacienti aktivně léčeni. Zlepšení v testu šestiminutovou chůzí přetrvávalo, respektive v původně placebové skupině se přiblížilo hodnotě dosažené v původně aktivně léčené skupině. Po dvou letech přežilo 93 % pacientů zařazených do studie CHEST-1.

Riociguat je v současné době jediným registrovaným přípravkem pro léčbu inoperabilní CTEPH nebo reziduální plicní hypertenze po PEA.

Metodou volby v léčbě CTEPH je nade vše pochybnost léčba chirurgická. Ta však nepředstavuje definitivní řešení u pacientů s chirurgicky dostupnými trombotickými obstrukcemi a současně přítomnými periferními cévními remodelacemi, u nichž existuje vysoké riziko reziduální plicní hypertenze po PEA. Další významnou dosud prakticky neléčitelnou skupinou jsou inoperabilní pacienti s CTEPH. Dostupnost účinné specifické farmakoterapie v obou těchto indikacích proto představuje nejvýznamnější posun v léčbě CTEPH v posledních letech.

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

Literatura

- [1] N.H. Kim, M. Delcroix, D.P. Jenkins, et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl) (2013) D92–D99.
- [2] J. Pepke-Zaba, M. Delcroix, I. Lang, et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry, *Circulation* 124 (2011) 1973–1981.
- [3] J. Pepke-Zaba, P. Jansa, N.H. Kim, et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy, *European Respiratory Journal* 41 (2013) 985–990.
- [4] H. Olschewski, G. Simonneau, N. Galiè, et al., Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension, *New England Journal of Medicine* 347 (2002) 322–329.
- [5] J. Suntharalingam, C.M. Treacy, N.J. Doughty, et al., Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Chest* 134 (2008) 229–236.
- [6] X. Jaïs, A.M. D'Armini, P. Jansa, et al., Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 2127–2134.
- [7] H.A. Ghofrani, A.M. D'Armini, F. Grimminger, et al., Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 319–329.