



EPITOME-2, studie s tranzicí z termonestabilního na termostabilní epoprostenol u plicní arteriální hypertenze (komentář)

Pavel Jansa

Plicní arteriální hypertenze (PAH), dříve označovaná jako primární plicní hypertenze, je primární onemocnění plicních arteriál, které vede k progresující prekapilární plicní hypertenzi a bez léčby relativně rychle k selhání pravé komory srdeční a k úmrtí nemocného.

Od sklonku devatenáctého století, kdy byla primární plicní hypertenze popsána Ernstem Rombergem jako skleróza plicní tepny, byl vývoj léčebných postupů značně pomalý. V 50. letech minulého století má svůj původ idea reaktivní plicní hypertenze, která předpokládala podíl vasokonstrikce na rozvoji plicní hypertenze. Právě tato myšlenka vedla k testování vasodilatací ve snaze ovlivnit hypertenzi v plicnici. Empiricky se zkoušelo podání řady látek, například tolazolin, acetylcholin, diazoxid, hydralazin, fentolamin, isoproterenol, nitráty, verapamil, nifedipin a diltiazem. Později bylo provedeno několik malých nekontrolovaných studií s dlouhodobým podáním vasodilatací (sublingválně podávaný isoprenalin, dále diazoxid a hydralazin). Výrazný úspěch se však ve většině případů nedostavil.

Posléze byly publikovány práce o efektu terapie vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů u nemocných se zachovanou vasoreaktivitou. Pozitivní reakce je podle aktuálních kritérií zachována u méně jak 10 % nemocných s PAH, u PAH při systémových onemocněních a při vrozených zkratových srdečních vadách je plicní hypertenze téměř vždy fixovaná.

Zásadní změnou v terapii nemocných s PAH bylo až zavedení dalších přípravků řazených do specifické léčby, u nichž byla dokumentována účinnost i po ztrátě vasoreaktivity. Tedy v pokročilejších stádiích onemocnění, kdy většinu nemocných stále diagnostikujeme. Do klinické praxe byl nejprve zaveden syntetický analog prostacyklinu – epoprostenol v polovině 90. let dvacátého století a posléze iloprost a treprostinil ze stejné lékové skupiny. Dalším významným pokrokem v léčbě PAH je perorální léčba. V současnosti se široce používají léky ze skupiny antagonistů receptorů pro endotelin a inhibitorů fosfodiesterázy 5.

Prostacyklin jako významný inhibitor vasokonstrikce, buněčné proliferace a funkce trombocytů má zásadní význam v patofyziologii plicní hypertenze. Prostacyklin je hlavním produktem metabolismu kyseliny arachidonové v cévním endotelu a v buňkách hladkého svalu. U nemocných s idiopatickou PAH a také u pacientů s asociovanými formami PAH je popsáno snížení produkce prostaglandinu $F_{1\alpha}$. To svědčí o přítomné poruše v signální cestě prostacyklinu, která je dokumentována na různých

etážích: v oblasti prostacyklin syntázy, na úrovni receptorů IP a PPAR a také v oblasti vyšší aktivity fosfodiesteráz. Výsledkem kombinace těchto změn jsou buňky hladkého svalu, mezibuněčné matrix a fibroblasty s abnormálním fenotypem, s tendencí k proliferaci a s rezistencí k apoptóze.

Epoprostenol (syntetický analog prostacyklinu) byl v klinické praxi poprvé použit v roce 1984 u 27leté pacientky s PAH ve stadiu klidové dušnosti s cyanózou. Nemocná byla kandidátkou transplantace plic. Již krátkodobá léčba vedla k poklesu plicní cévní rezistence a ke zlepšení tolerance zátěže. Po 13 měsících kontinuální intravenózní léčby došlo k výraznému poklesu tlaku v plicnici, plicní cévní rezistence a ke zvýšení srdečního výdeje. První klíčová randomizovaná klinická studie s epoprostenolem u PAH byla publikována v roce 1996. Celkem 81 pacientů s pokročilou PAH v klinickém stadiu NYHA III a IV bylo léčeno epoprostenolem a konvenční léčbou nebo pouze konvenční léčbou. Po 12 týdnech sledování došlo ve skupině léčených epoprostenolem k prodloužení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí o 31 m, zatímco ve skupině léčené pouze konvenční léčbou se vzdálenost snížila o 29 m. Ve skupině léčené epoprostenolem se rovněž zlepšily hemodynamické parametry a přežívání těchto pacientů bylo signifikantně lepší. Obdobná studie s intravenózním epoprostenolem byla provedena u 111 pacientů s PAH při systémové sklerodermii bez významnější intersticiální plicní fibrózy. Efekt dlouhodobé léčby epoprostenolem je dokumentován v několika observačních studiích, které byly publikovány v následujících letech.

Epoprostenol se dává malou přenosnou pumpou, kterou se musí nemocný naučit spolehlivě obsluhovat. Náhlé přerušení infuze v důsledku poruchy pumpy může vést k prudkému zhoršení stavu nemocného v důsledku „rebound“ fenoménu. V důsledku tachyfyaxe je nutno dávku epoprostenolu během chronické léčby postupně zvyšovat. Roztok epoprostenolu sodného obsahujícího jako pomocné látky glycin a manitol (epoprostenol GM) je termolabilní. Při pokojové teplotě zůstává stabilní 8–12 hodin, při chlazení sáčky s ledem na teplotu 2–8 °C je stabilní 24 hodin. Pokud je však užito jako pomocných látek argininu a sacharózy (epoprostenol AS), lze dosáhnout vyššího pH a výrazně vyšší stability roztoku, který je účinný za pokojové teploty 48 hodin po jeho přípravě, případně 24–48 hodin, je-li již připravený roztok skladován v chladu po dobu až osmi dní.

Sitbon se spolupracovníky publikovali v roce 2013 studii EPITOME-2 (Epoprostenol for Injection in Pulmonary Arterial Hypertension), jejímž cílem bylo posoudit účin-

nost, bezpečnost, tolerabilitu a kvalitu života u pacientů léčených epoprostenolem, nejprve GM a posléze po tranzici AS. Do studie bylo zařazeno celkem 42 nemocných s PAH, kteří byli léčeni epoprostenolem GM po dobu nejméně 12 měsíců a měli stabilní dávku léku nejméně tři měsíce. Studii ukončilo 41 pacientů. Většina z nich byla vstupně ve funkční třídě NYHA II, medián vzdálenosti dosažené při testu šestiminutovou chůzí byl 500 m. Průměrná dávka epoprostenolu AS po tranzici byla 30 ng/kg/min a přibližně odpovídala stabilní dávce epoprostenolu GM před tranzicí. Po třech měsících léčby epoprostenolem AS se dávka léku u většiny pacientů nezměnila, stejně se nezměnila funkční třída a hemodynamické parametry. Stabilní zůstaly rovněž hodnoty NT-proBNP. Spektrum nežádoucích účinků bylo typické pro léčbu intravenózním epoprostenolem: bolest hlavy, bolest čelistí, flush. Ve třech případech byla během tříměsíčního sledování zaznamenána lokální infekce aplikačního systému bez nutnosti výměny katetru. Po převedení na epoprostenol AS pacienti vnímali léčbu jako pohodlnější.

Vedle vysoké účinnosti léčby epoprostenolem je však nezpochybnitelným limitem její komplikovanost a četná rizika s ní spojená. Ve snaze zjednodušit aplikaci a minimalizovat především riziko infekčních komplikací se vývoj ubíral směrem k subkutánním, inhalačním a perorálním prostanoidům.

Treprostinil je analog prostacyklinu stabilní za pokojové teploty. Podává se jako subkutánní infuze z malé přenosné pumpy. Účinnost je zhruba srovnatelná s intravenózním epoprostenolem a díky stabilitě roztoku odpadá nutnost chlazení infuze, kontinuální subkutánní infuzní podání se však pravidelně komplikuje lokální bolestivou reakcí v místě aplikace. Pro některé pacienty tato komplikace představuje zásadní překážku v léčbě treprostinilem. Pak je alternativou podání treprostinilu kontinuální nitrožilní infuzí. Roztok je stabilní, není jej tedy nutno chladit. Trendem je aplikace intravenózního treprostinilu pomocí implantabilní pumpy, jejíž zásobník vyžaduje doplnění každých 28 dní. Dávky intravenózně podávaného treprostinilu jsou při dlouhodobé léčbě výrazně vyšší než u epoprostenolu.

Iloprost je stabilní analog prostacyklinu s poločasem 20–30 minut schválený pro inhalační léčbu idiopatické PAH. Pro navození dostatečného efektu na plicní cirkulaci je zapotřebí minimálně 6–12 inhalačních dávek 2,5–5 µg denně. Maximálního účinku, který trvá krátce, je však dosaženo pouhých několik desítek minut po aplikaci, pak efekt do další inhalace postupně pomíjí. Dlouhodobý efekt monoterapie proto zůstává nejasný.

Beraprost je analog prostacyklinu, jehož stability při podání *per os* je dosaženo díky cyklopentabenzofuranovému skeletu. Dlouhodobý efekt monoterapie není přesvědčivý. Ve většině zemí není beraprost registrován.

Vývoj analog prostacyklinu a aplikačních systémů k jejich podání v posledních 20 letech ukazuje, že účinnost epoprostenolu nebyla překonána, mnohdy ani dosažena (u inhalačního podání a při léčbě *per os*), navíc při jiných formách aplikace se objevují nové nežádoucí účinky (lokální bolestivá reakce při léčbě podkožním treprostinilem), které při léčbě intravenózním epoprostenolem neznáme. Alternativní podání treprostinilu kontinuální nitrožilní infuzí je pak ve srovnání s léčbou epoprostenolem ekonomicky náročnější. Epoprostenol je tak stále u pacientů s PAH ve funkční třídě NYHA IV lékem volby, ovšem zatíženým četnými riziky a nepohodlím. Studie EPITOME-2 i přes své limity (krátká doba trvání, malý počet pacientů, otevřená studie s jedním ramenem) dokumentuje určitý posun v léčbě epoprostenolem. Změna pomocných látek z glycinu a manitolu na arginin a sacharózu vede k vyšší stabilitě roztoku a umožňuje odbourat nutnost chlazení roztoku, účinnost však zůstává při obdobném dávkování srovnatelná. Je to sice jen jeden krok vedoucí ke zvýšení pohodlí pacientů s PAH léčených epoprostenolem, přesto však krok významný, jak nakonec ukazuje hodnocení tohoto parametru při objektivním sledování ukazatelů kvality života nemocných zařazených do studie.

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