

Léčba plicní arteriální hypertenze

Michael Aschermann



KOMPLEXNÍ
KARDIOVASKULÁRNÍ
CENTRUM VFN Praha

České kardiologické dny 2015



PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

- ❖ **chronické, potenciálně fatální onemocnění**
- ❖ **charakterizované hemodynamicky:**
 - **střední tlak AP ≥ 25 mmHg**
 - **normální tlak v zaklínění kapilár plic ≤ 15 mmHg**
 - **plicní vaskulární rezistence ≥ 3 Woodovy j.**
- ❖ **progresivní remodelace plicních cév**
- ❖ **endoteliální dysfunkce**
- ❖ **proliferace, fibróza, trombóza**

KLINICKÁ KLASIFIKACE PLICNÍ HYPERTENZE (2009)

Plicní arteriální hypertenze (PAH) (1-2%)

- idiopatická a hereditární
- asociovaná (s VSV, systém. onemocněním, HIV)

PH u srdečních onemocnění (70-80%)

PH u plicních onemocnění (10-20%)

Chronická tromboembolická PH (5%)

Ostatní – multifaktoriální příčiny

LÉČBA PAH - OBECNÉ ZÁSADY

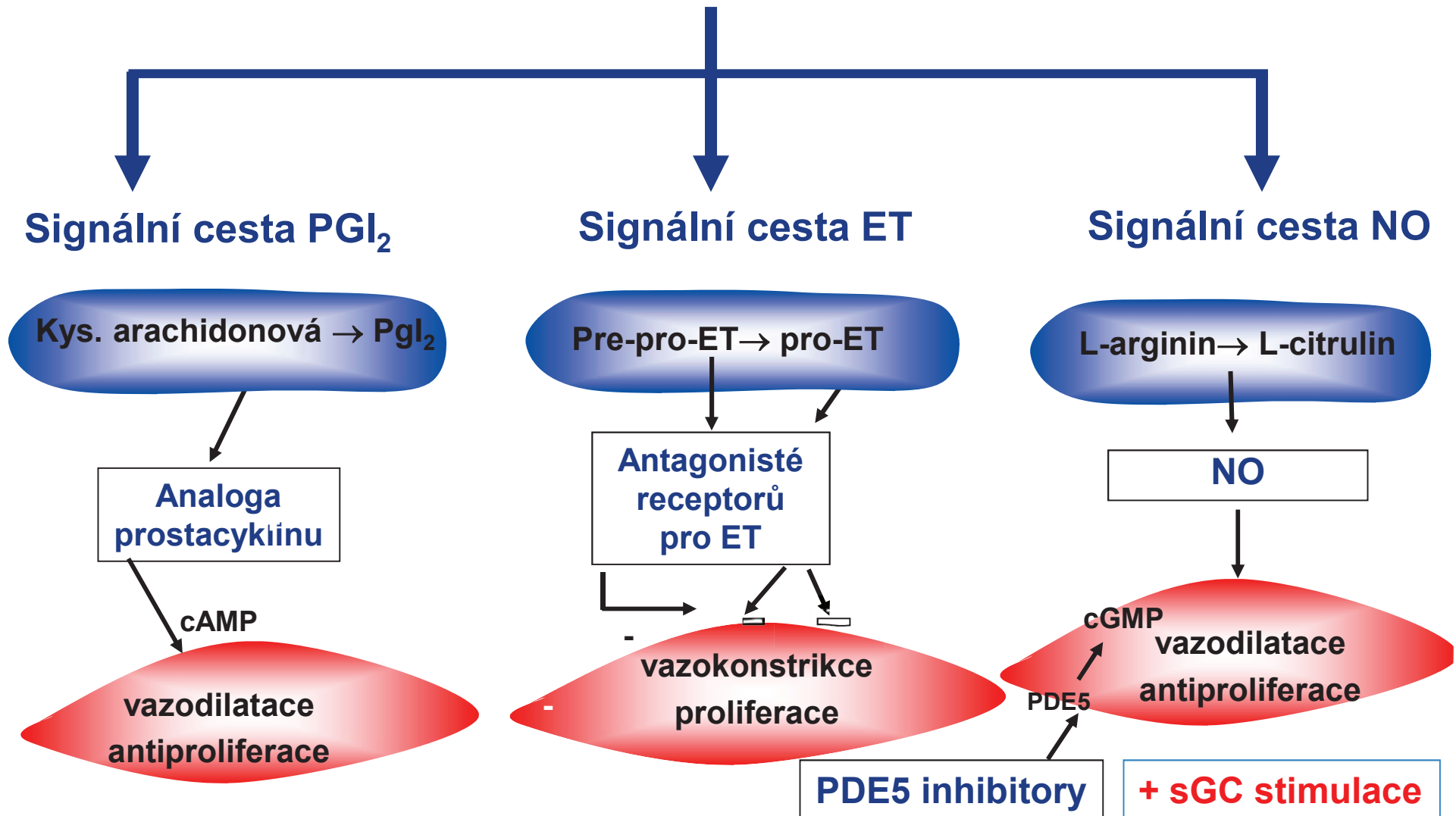
- ❖ všeobecná edukace nemocných
- ❖ fyzická zátěž, ne izometrie - synkopy
- ❖ aerobní cvičení s nízkou zátěží - chůze
- ❖ plicní rehabilitace
- ❖ dieta s restrikcí soli
- ❖ očkování proti chřipce, pneumokokům

LÉČBA PAH NA JEDNOM DIA

- ❖ antikoagulace, srdeční selhání
- ❖ u „respondérů“ blokátory Ca kanálů
- ❖ NYHA II,III: mono ERA, PDE-5i, sGC
 - bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafil, tadalafil, riociguat
- ❖ NYHA IV: mono – prostanoidy
 - epoprostenol, iloprost, treprostinil, veletri, selexipag

kombinační léčba ERA + PDE-5i + PGI₂ analog
septostomie
transplantace plic

SPECIFICKÁ LÉČBA PAH



LÉČBA PAH DNES

- ❖ **Konvenční léčba**
- ❖ **Specifická léčba PAH**
- ❖ **Nefarmakologická léčba**

Konvenční léčba

❖ antikoagulační léčba

4 studie u IPAH, zlepšení přežívání

warfarin IPAH - INR 1,5-2,5

registr u asociovaných forem – efekt není

❖ léčba srdečního selhání

diuretika ke snížení přetížení PK

digoxin otazný, RHF + ↓ CO + arytmie je možný

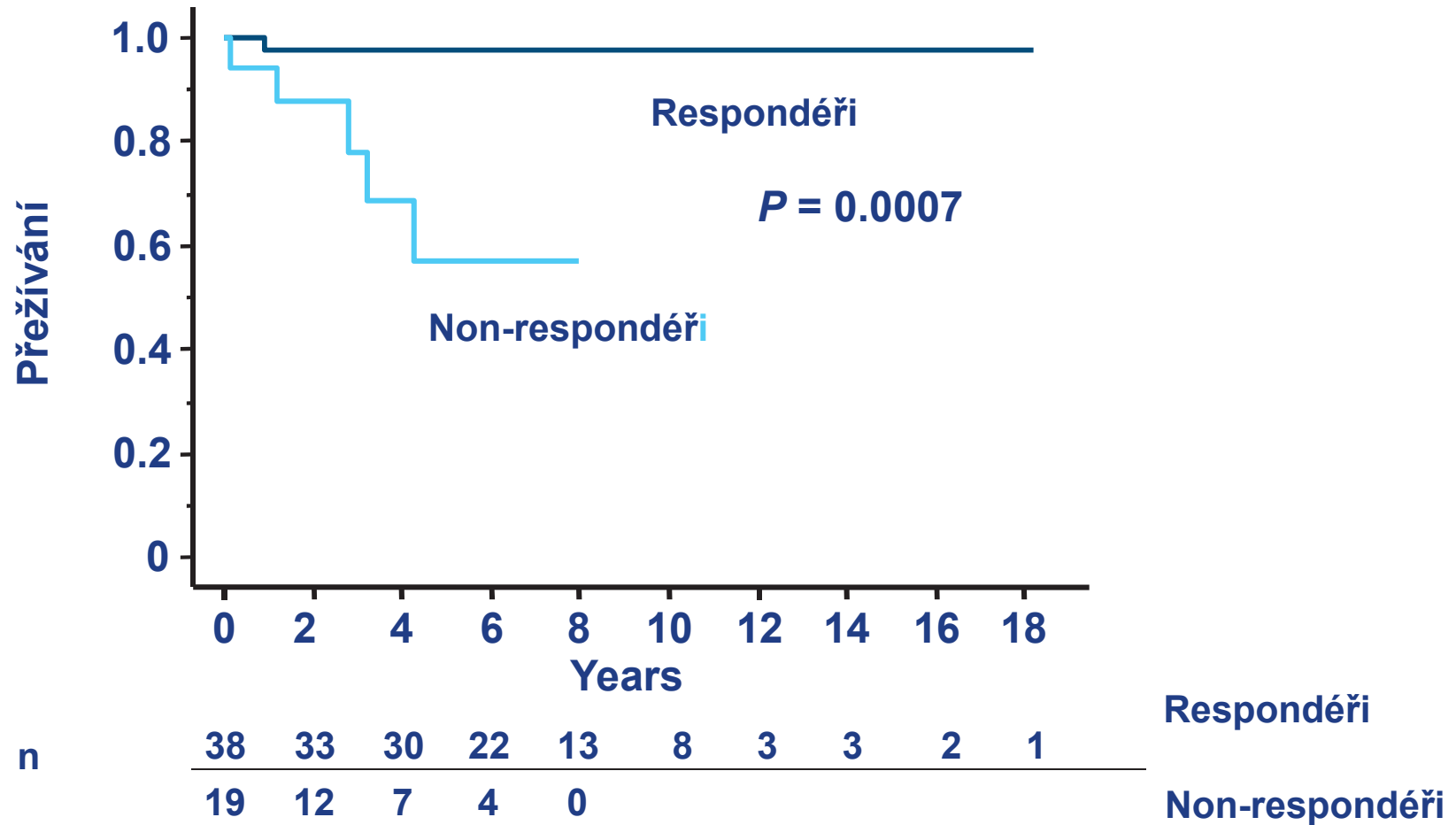
Specifická léčba PAH

- ❖ **látky již běžně užívané**
- ❖ **léčba kombinací běžně užívaných léků**
- ❖ **látky novější + ve vývoji**
- ❖ **epigenetická léčba**

Specifická léčba

- ❖ **léčba blokátory Ca kanálů**
akutně „respondéři“ 7-10%
u nich velmi účinné!
dlouhodobě působící látky
vysoké dávky
diltiazem, nifedipin, amlodipin
ne verapamil – negativně inotropní

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ



Specifická léčba PAH

signální cesta PGI_2

EPOPROSTENOL i.v. termolabilní

TREPROSTINIL s.c., inhalace, i.v., p.o.

ILOPROST inhalace

BERAPROST p.o. Japonsko, J. Korea

VELETRI termostabilní

SELEXIPAG p.o. agonista IP receptor

Specifická léčba PAH

prostaglandin I₂ = prostacyklin

- syntéza v endoteliích
 - ⇒ prostacyklinový receptor (IP) exprese ve SMC cév
 - aktivace receptoru, konverze ATP ⇒ cAMP
 - ↑↑ aktivity protein-kinázy A
 - ⇒ přímý vasodilatační efekt plicní i systémové řečiště
 - + inhibice agregace trombocytů
 - + antiproliferativní
 - + antimitogenní
 - + imunomodulační
- } vliv

u nemocných s PAH snížení PGI₂ i jeho metabolitů

Specifická léčba PAH

epoprostenol

první FDA schválená syntetická sůl PGI₂

nestabilní, poločas < 5 minut

randomiz. studie – zlepšení 6MWT, hemodynamiky, QoL

+ přežívání 12 týdnů¹

zlepšil i dlouhodobé přežívání²

zahajovací dávka 2ng/kg/min

optimální dávka 25-40ng/kg/min

vedlejší účinky: bolest čelisti, flush, nausea

průjmy, bolesti svalů, kostí

1. Barst, NEJM 1996:334:296, 2. McLaughlin, Circulation 2002:106:1477

Specifická léčba PAH epoprostenol i.v.



Specifická léčba PAH

treprostinil

analog PGI₂, poločas 2-4 hodiny

schválen pro s.c., i.v. infuzi, intermit. inhalace

RCT 470 pts, 12 týdnů s.c.

zlepšení 6MWT + 16 metrů

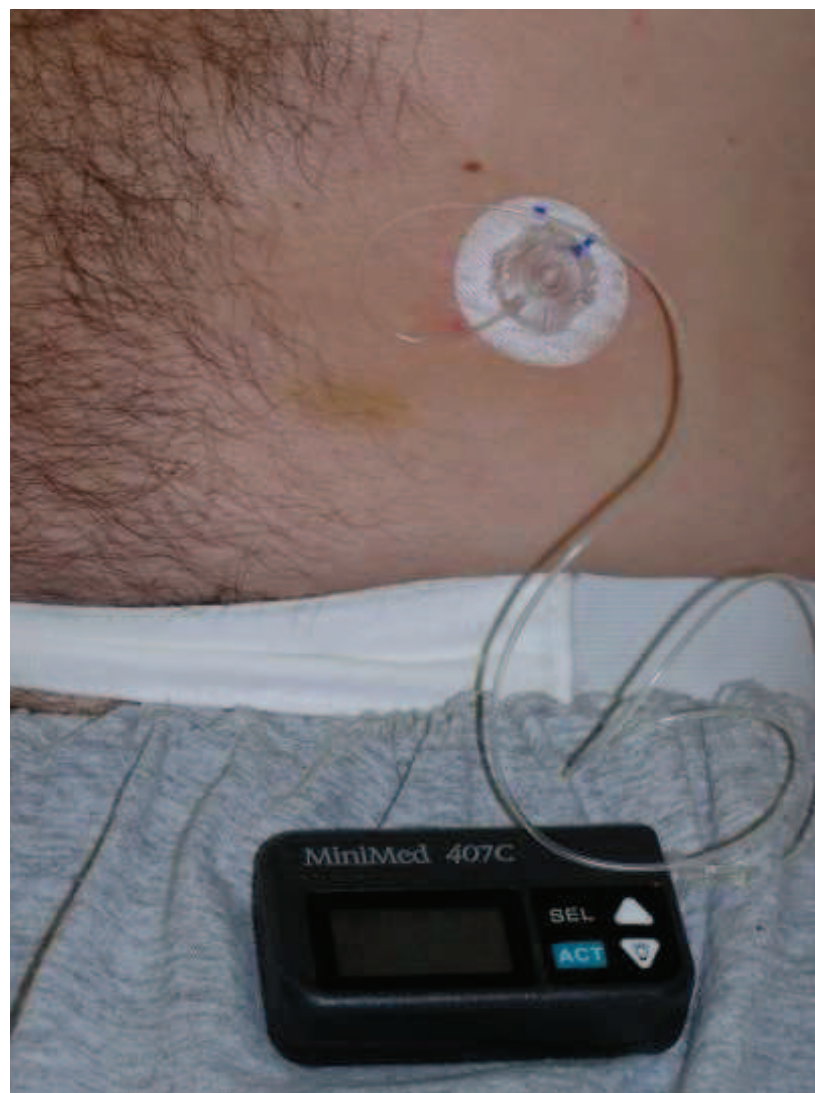
lokální bolest + erytém 85% nemocných

+ bolest hlavy, průjmy, vyrážky, nausea

při inhalační léčbě kašel, závratě, flush

2013 schválen FDA pro užití p.o. (treprostinil diolamin)

Specifická léčba PAH treprostinil s.c.



Specifická léčba PAH

treprostinil diolamin

2013 schválen FDA pro užití p.o.

studie Freedom C, Freedom M a Freedom C2

0,25 mg 2x denně, ev. 0,125 mg 3x denně

titrace do maximální tolerované dávky

pozor – podávání nelze přerušit náhle!

bolesti hlavy, nausea, průjmy, flush, hypokalemie

Specifická léčba PAH

beraprost

analog PGI₂, poločas 35-40 minut

schválen pro p.o. podávání

**nemocní s PAH, ale pouze **Japonsko, Jižní
Korea, Indonésie****

WHO FC III

Studie ALPHABET, zlepšení 6MWT

Specifická léčba PAH

selexipag

selektivní neprostanoid. agonista IP receptoru

poločas 7,9 hodin

zatím není schválen, studie GRIPHON III. fáze

nadějně předběžné výsledky (1153 nemocných)

Specifická léčba PAH

nová forma epoprostenolu – veletri
termostabilní, nevyžaduje chlazení, delší poločas
výhodný pro nemocné z hlediska podávání

Room temperature stable epoprostenol ¹	Epoprostenol ²
Arginine buffer	Glycine buffer
Sucrose bulking agent	Mannitol bulking agent
Commercially available diluents (sterile water or 0.9% NaCl)	Requires specific diluent
Stable at room temperature for up to 48 hrs	Stable at room temperature for < 8 hrs (24 hrs with ice packs)

Novinka – implantační pumpy



Specifická léčba PAH

signální cesta endotelinu
první p.o. látka

BOSENTAN

Tracleer, neselektivní

AMBRISENTAN

Volibris, selektivní ET_A

MACITENTAN

Opsumit, duální ET_A i ET_B

Specifická léčba PAH

signální cesta endotelinu

BOSENTAN

BREATHE-1¹ n=213

EARLY² 62,5-125-250 mg

zlepšuje: 6MWT, NYHA FC, PVR

kromě PAH indikace - Eisenmenger

- HIV PH

- portopulmonální PH

NYHA FC II. a III., jaterní funkce 1x měs., anemie, edémy

1. NEJM 2002:346:896, 2. Lancet 2008:371:2093

Specifická léčba PAH

signální cesta endotelinu

AMBRISENTAN

studie ARIES 1, 2, 3

selektivní inhibice receptorů ET-A

zlepšuje 6MWT, NYHA FC, dobu ke zhoršení

NYHA FC II. a III., USA

retence tekutin, flush, anemie, kongesce nosní sliznice

Circulation 2008,117:3010

Specifická léčba PAH

signální cesta endotelinu

MACITENTAN

SERAPHIN trial

duální ERA

n=742, 3mg a 10mg p.o.

vyšší lipofilita

zlepšuje 6MWT, NYHA FC, čas ke zhoršení

↓ morbidity a mortalitu – 3mg: 30%, 10mg: 45%

zvýšení transamináz $\geq 3x = 3,5\%$

neinhibuje transport žlučových kyselin

anemie, kongesce nosní sliznice, bolest hlavy

NEJM 2013:369:809

Specifická léčba PAH

signální cesta oxidu dusnatého

- inhibice fosfodiesterázy 5

SILDENAFIL = Revatio

TADALAFIL = Adcirca

- aktivátory solubilní guanylát-cyklázy

RIOCIGUAT = Adempas

Specifická léčba PAH

signální cesta oxidu dusnatého
inhibitory fosfodiesterázy 5

SILDENAFIL

SUPER 1, 2 (3 r. 79% přežití)

zlepšuje 6MWT, NYHA FC, dobu ke zhoršení

3x20 mg denně

NYHA FC II. a III., USA i NYHA IV.

NEJM 2005:353:2148

Specifická léčba PAH

signální cesta oxidu dusnatého
inhibitory fosfodiesterázy 5

TADALAFIL

studie PHIRST 1,2

n=405, naive, ev. bosentan

2, 5, 10, 20, 40 mg, 16 týdnů

zlepšuje 6MWT, NYHA FC, dobu ke zhoršení

signif. u dávky 40 mg

dobře snášen

Specifická léčba PAH

signální cesta oxidu dusnatého

aktivátor solubilní guanylát-cyklázy

RIOCIGUAT

studie **PATENT 1,2** (extenze)

n=445 **PAH**

zlepšil 6MWT, NYHA FC, PVR

CHEST 1,2 (extenze)

n=243, 160 Rio **CTEPH**

16 týdnů, zlepšil 6MWT, snížil PVR a mPAP

Specifická léčba PAH

látky nové

INHIBITORY TYROSIN KINÁZY

INHIBITORY SEROTONIN. RECEPTORU

VASOAKTIVNÍ INTESTINÁLNÍ PEPTID

ADRENOMEDULIN

SIGNÁLNÍ CESTA Rho kinázy (ROCK-1,-2)

Kombinační léčba PAH

sekvenční nebo „upfront“

dvoukombinace, trojkombinace

bosentan + iloprost (inhalační)

sildenafil + bosentan

sildenafil + iloprost (inhalační)

sildenafil + bosentan + treprostiniil (IV)

upfront: ambrisentan + tadalafil

KOMBINAČNÍ LÉČBA U PAH

	Current therapy	Added therapy	Patients (n)	Study duration	Primary endpoint	Primary EP met	Secondary EP met
STEP ¹	Bosentan	Iloprost	67	12 weeks	6MWD	No	TTCW
PACES ²	Epoprostenol	Sildenafil	267	16 weeks	6MWD	Yes	TTCW
PHIRST ³	Naïve or bosentan	Tadalafil	405 (206)	16 weeks	6MWD	Yes (No)	TTCW (No)
TRIUMPH-1 ⁴	Bosentan or sildenafil	Treprostinil (inhaled)	235	12 weeks	6MWD	Yes	No
FREEDOM-C ⁵	Bosentan and/or sildenafil	Treprostinil (oral)	350	16 weeks	6MWD	No	No
FREEDOM-C2 ⁶	Bosentan and/or sildenafil	Treprostinil (oral)	310	16 weeks	6MWD	No	No
SERAPHIN ⁷	Naïve or sildenafil	Macitentan	742	115 weeks	Morbi-mortality	Yes (10 mg)	6MWD
PATENT ⁸	Naïve or ERA	Riociguat	443	12 weeks	6MWD	Yes	TTCW
IMPRES ⁹	≥ 2 drugs	Imatinib	202	24 weeks	6MWD	Yes	No

1. McLaughlin VV, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–63.

2. Simonneau G, et al. *Ann Intern Med* 2008;149:521–30.

3. Galiè N et al. *Circulation* 2009;119:2894–903.

4. McLaughlin VV, et al. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–22.

5. Tapson VF, et al. *Chest* 2012;142:1383-90.

6. Tapson VF, et al. *Chest*. 2013;144:952-8.

7. Pulido T, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:809-18 .

8. Ghofrani HA, et al. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.

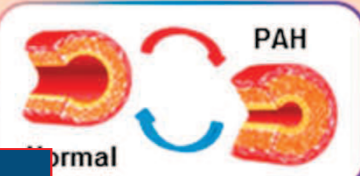
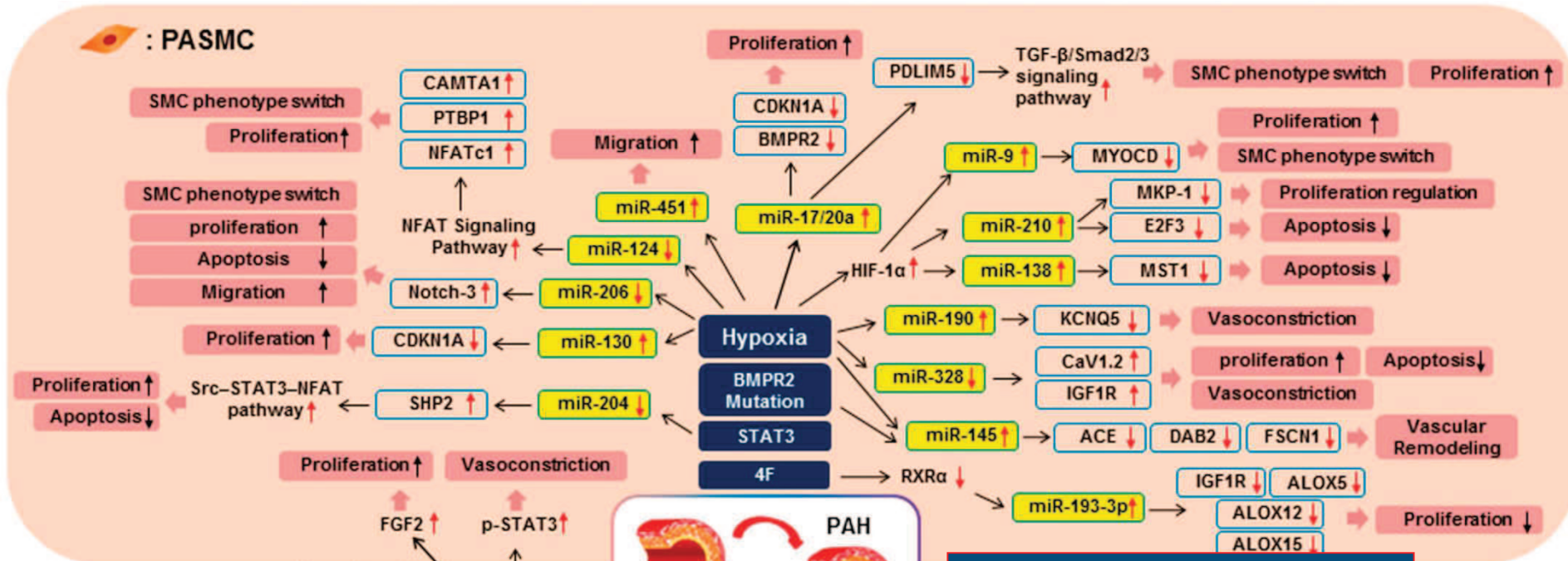
9. Hoeper MM, et al. *Circulation*. 2013;127:1128-38.

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA PH

- ❖ balónková septostomie
- ❖ transplanatce plic (ev. + srdce)
- ❖ nejčastěji bilaterální sekvenční tx
- ❖ „bridge“ k transplantaci
 - = extrakorporální podpůrné systémy
 - + farmakoterapie

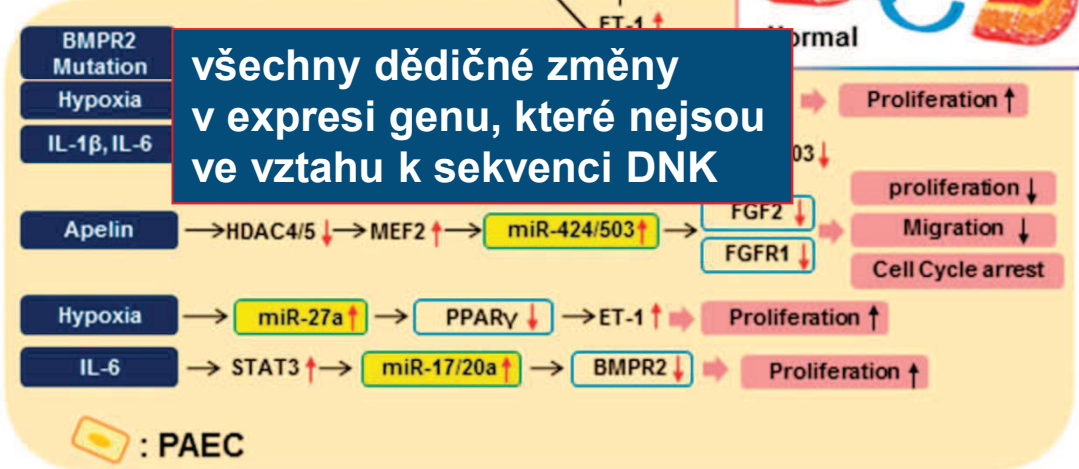
přežívání tx: 1 rok 79%, 5 let 52%
10 let 43%, 15 let 30%

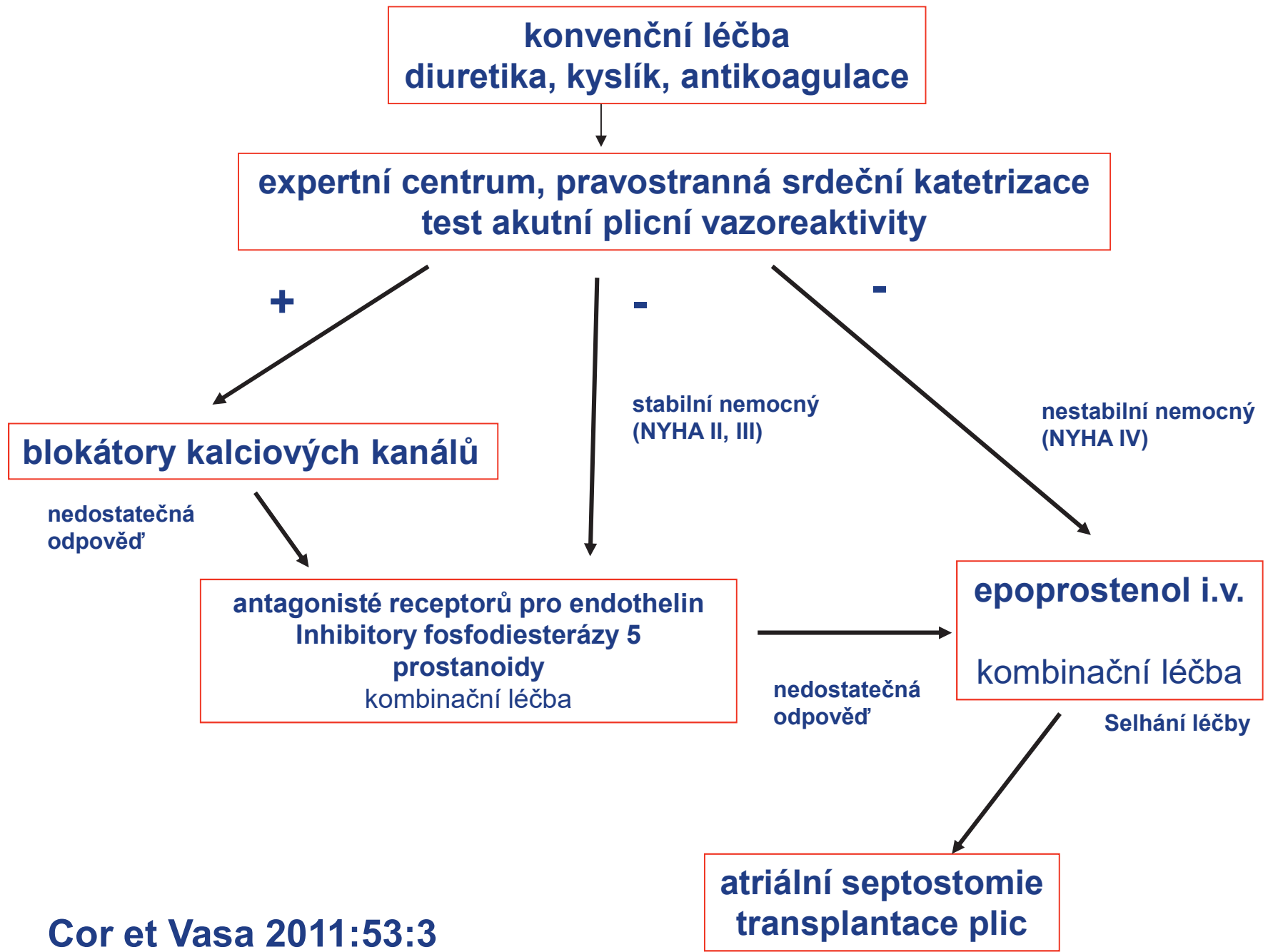
Epigenetická léčba PAH



všechny dědičné změny v expresi genu, které nejsou ve vztahu k sekvenci DNK

epigenetická regulace: DNK metylace, modifikace histonu, mikroRNK





LÉČBA PAH NA JEDNOM DIA

- ❖ antikoagulace, srdeční selhání
- ❖ u „respondérů“ blokátory Ca kanálů
- ❖ NYHA II,III: mono ERA, PDE-5i, sGC
 - bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafil, tadalafil, riociguat
- ❖ NYHA IV: mono – prostanoidy
 - epoprostenol, iloprost, treprostinil, veletri, selexipag

kombinační léčba ERA + PDE-5i + PGI₂ analog
septostomie
transplantace plic

Rok léčby za 54 milionů. VZP zveřejnila žebříček nejdražších pacientů

24. května 2013 14:30

Všeobecná zdravotní pojišťovna vůbec poprvé zveřejnila, kolik stojí nejdražší léčba u konkrétních pacientů. Nejdražším klientem je 57letý muž s genetickou poruchou srážlivosti krve. Jeho léčení loni stálo 53,7 milionu korun.



(ilustrační snímek)

Jde hlavně o cenu léků. Ilustrační foto | foto: Jan Zátorský, MAFRA

Další články z rubriky

[Janoušek boural ve voze Ora print, vztah s firmou přitom odmítal](#)



[Ruzyňské letiště ochromila mlha. Zrušilo sedm letů, další odkláňá](#)



[Úředníci, která nechtěla tahat kelimky, vrátil soud její místo](#)



[Rok před volbami drtí pravici hádky. létají slova chudáček či viróza](#)



Reklama



**POZNÁVACÍ ZÁJEZDY
DO CELÉHO SVĚTA
NA JEDINÉ ADRESĚ**

Reklama

[Získejte 3D Blu-ray přehrávač Samsung k televizi jako DÁREK.](#)



[Samsung Galaxy S4 skladem za super cenu na Kasa.cz!](#)



[Letecky k moři od 5.490 Kč. Zájezdy vyběřte na Dovolena.iDNES.cz](#)



Přehled nejukladnějších pojištěnců VZP ČR v roce 2012

	Pohlaví	Věk	Bydliště	Nákladově významná léčiva v Kč	Náklady celkem (péče + léčiva) v Kč	Nákladově převažující diagnóza, výkon
1	M	57	Praha-východ	48 500 000	53 751 836	hemofilie
2	M	20	Klatovy	16 800 000	17 228 232	hemofilie
3	M	48	Praha hl. město	17 100 000	17 177 841	poruchy metabolismu
4	M	51	Pardubice	15 700 000	15 876 181	plicní arteriální hypertenze
5	M	14	Tachov	15 300 000	15 807 931	poruchy metabolismu
6	M	28	Pardubice	13 700 000	15 694 060	hemofilie
7	M	34	Tábor		13 330 703	leukemie, transplantace kostní dřeně
8	M	45	Uherské Hradiště	12 400 000	12 559 853	poruchy metabolismu
9	M	42	Rokycany	12 400 000	12 527 361	poruchy metabolismu
10	Ž	38	Děčín	12 470 000	12 491 639	plicní arteriální hypertenze
11	M	57	Svitavy	11 100 000	11 345 882	poruchy metabolismu
12	Ž	66	Havlíčkův Brod	10 300 000	10 802 937	získané hemolytické anémie - paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)
13	M	21	Chrudim	10 000 000	10 637 517	poruchy metabolismu
14	M	48	Louny	9 200 000	9 642 922	plicní arteriální hypertenze
15	Ž	40	Plzeň-město	8 800 000	9 264 664	poruchy metabolismu
16	Ž	22	Blansko		9 053 341	leukemie, transplantace kostní dřeně
17	M	37	Břeclav	8 870 000	8 892 243	hemofilie
18	M	47	Rokycany		8 842 849	transplantace kostní dřeně
19	Ž	17	Bruntál		8 568 159	poruchy metabolismu, myoneurální poruchy
20	M	51	Jindřichův Hradec		8 266 797	leukemie, transplantace kostní dřeně

CENTRUM PRO PH 1. LF UK a VFN PRAHA

PS plicní cirkulace ČKS
předseda: doc. Jansa, PhD.

ECHO + klinika

prof. Paleček, prof. Linhart, dr. Ambrož

Dr. Votavová

Hemodynamika

doc. Jansa, prof. Aschermann,

Funkční vyšetření

Prac. lékařství, dr. Votavová

Anesteziologie

Dr. Strítěský, Dr. Kunstýř

Revmatologie

Doc. Bečvář, Dr. Tegzová



Kardiochirurgie, thorakochirurgie

prof. Lindner, prof. Lischke,

prof. Mayer (SRN)

Pneumologie

prof. Homolka

Angiologie

Dr. Heller

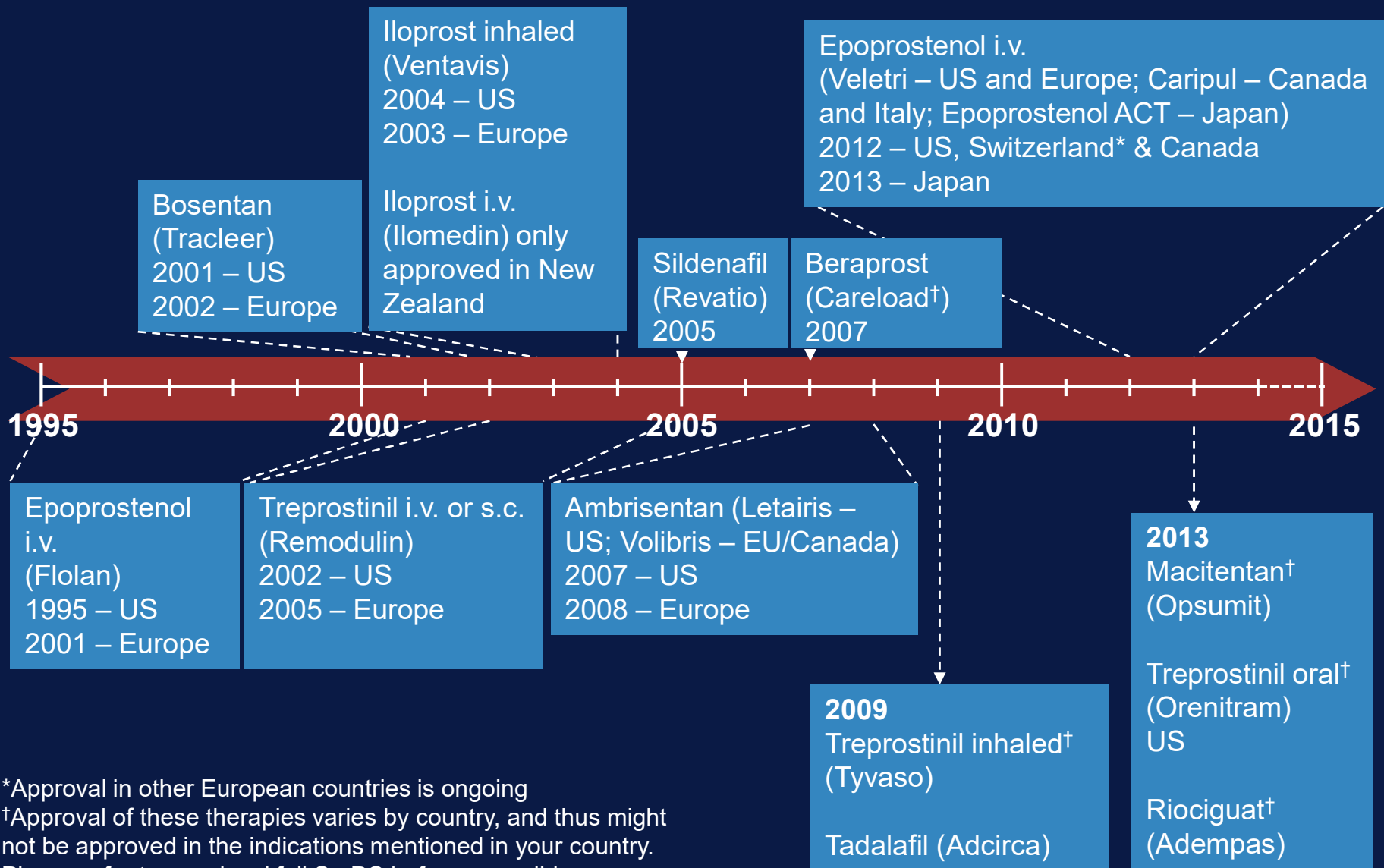
Zobrazovací metody

Doc. Křivánek, Dr. Bárta, Dr. Mašek

Patologická anatomie

Prim. Vítková

VÝVOJ FARMAKOTERAPIE PAH



*Approval in other European countries is ongoing
†Approval of these therapies varies by country, and thus might not be approved in the indications mentioned in your country.
Please refer to your local full SmPC before prescribing

KOMBINAČNÍ LÉČBA U PAH

Současná strategie



- 2 léky, 3 léky
- sekvenční kombinace

Alternativní strategie



- „upfront“ kombinace
- 2 léky, 3 léky

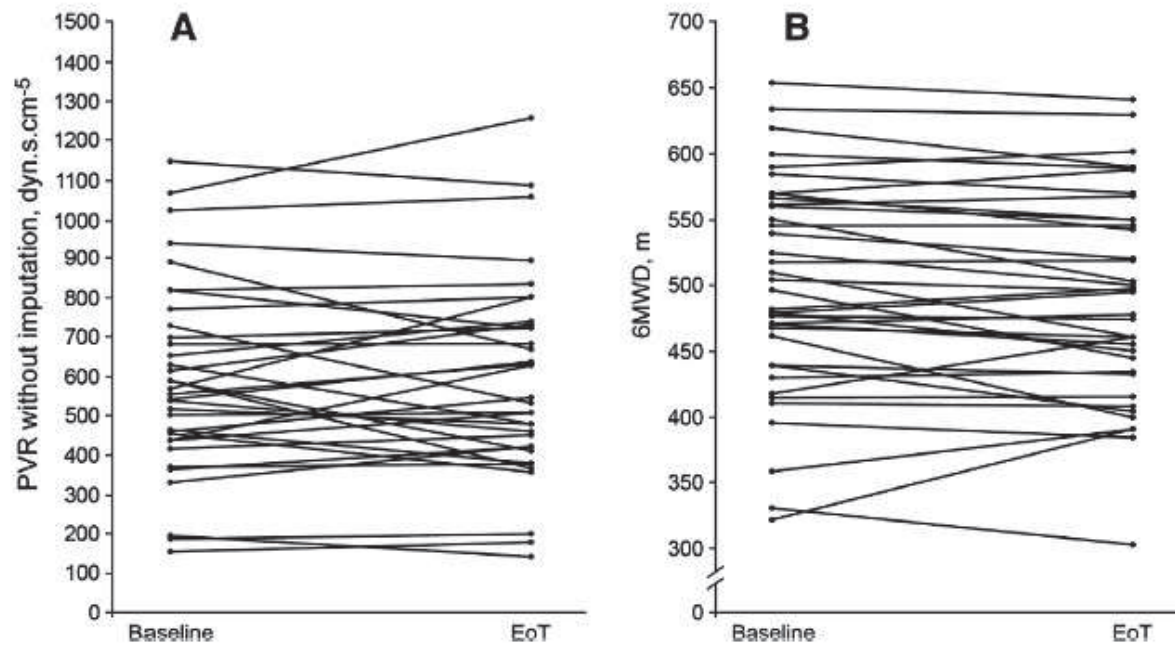
Specifická léčba PAH

veletri studie EPITOME-2

TSQM-9 (<i>n</i> = 38)	Baseline	Měsíc 3	Změna*
Účinnost	78.2 ± 12.6	74.7 ± 17.6	-3.5 (-8.7 to 1.7)
Spokojenost	53.6 ± 15.8	66.4 ± 17.0	12.7 (6.1 to 19.3)
Celková spokojenost	71.8 ± 18.4	75.2 ± 15.6	3.4 (-1.3 to 8.1)

Specifická léčba PAH

veletri studie EPITOME-2



PH LÉČBA DŘÍVE A NYNÍ

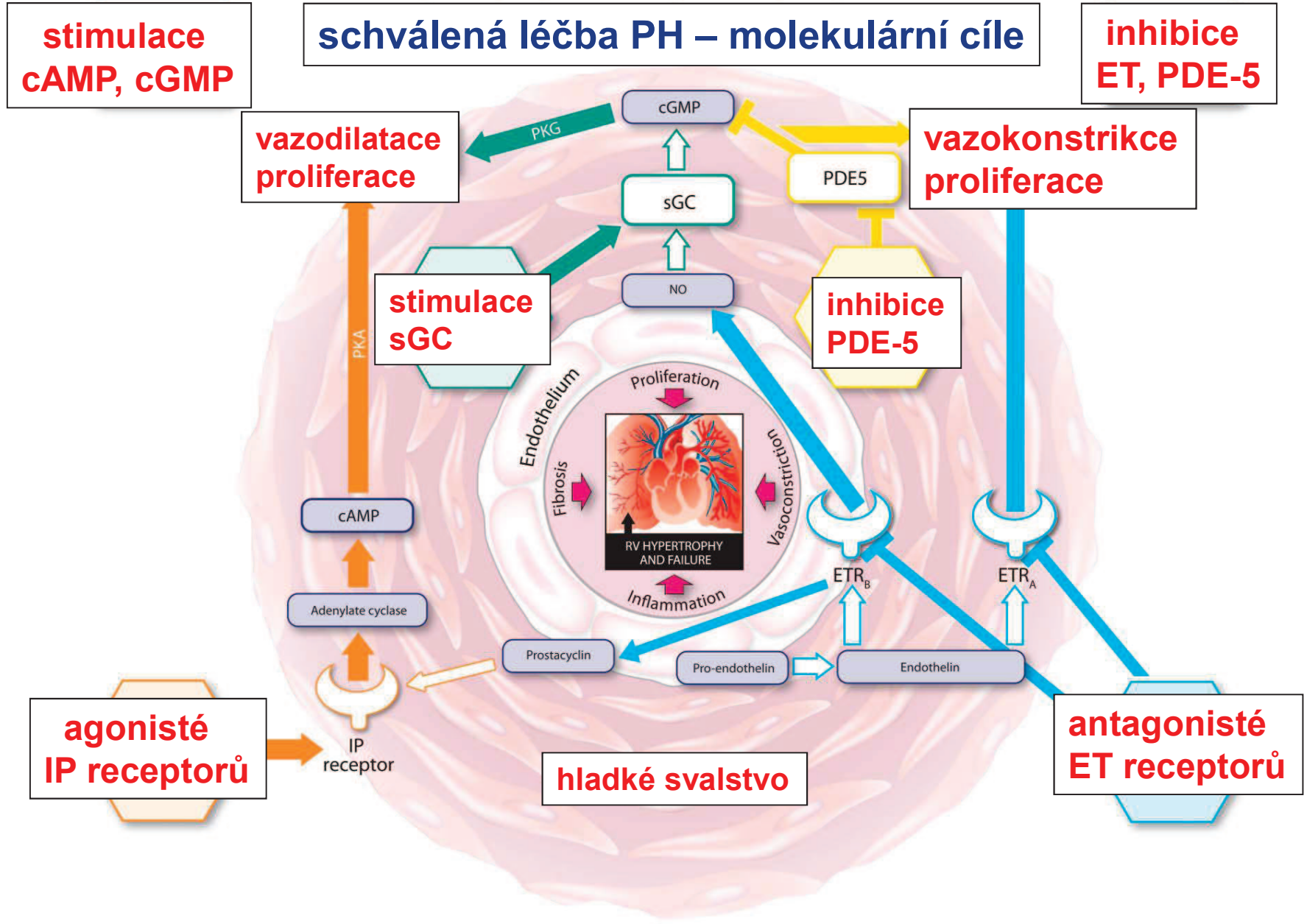
- 1995 1st FDA approved drug - epoprostenol (IV)
- 1997 Fenfluramine/dexfenfluramine withdrawn
- 1998 2nd WHO PH Meeting, Evian
- 2001 1st oral FDA-approved drug - bosentan
- 2002 FDA approved treprostinil (SC)
- 2003 3rd WHO PH meeting, Venice
- 2004 FDA approved treprostinil (IV)
- FDA approved iloprost (i)
- 2005 FDA approved sildenafil (po)
- 2007 FDA approved ambrisentan (po)
- Clinical development -
 - tadalafil (po)
 - treprostinil (i)
 - UT-15C (po)
 - imatinib (po)
 - VIP (i)
 - Actelion-1 (po)
- tissue targeting ERA
- eNOS-transduced EPCs (human endothelial NO synthase)
- Combination trials:
 - bosentan-iloprost (i)
 - sildenafil-bosentan
 - sildenafil-iloprost (i)
 - 4 or 6x/day
 - sildenafil-bosentan-treprostinil (IV)

Patologie

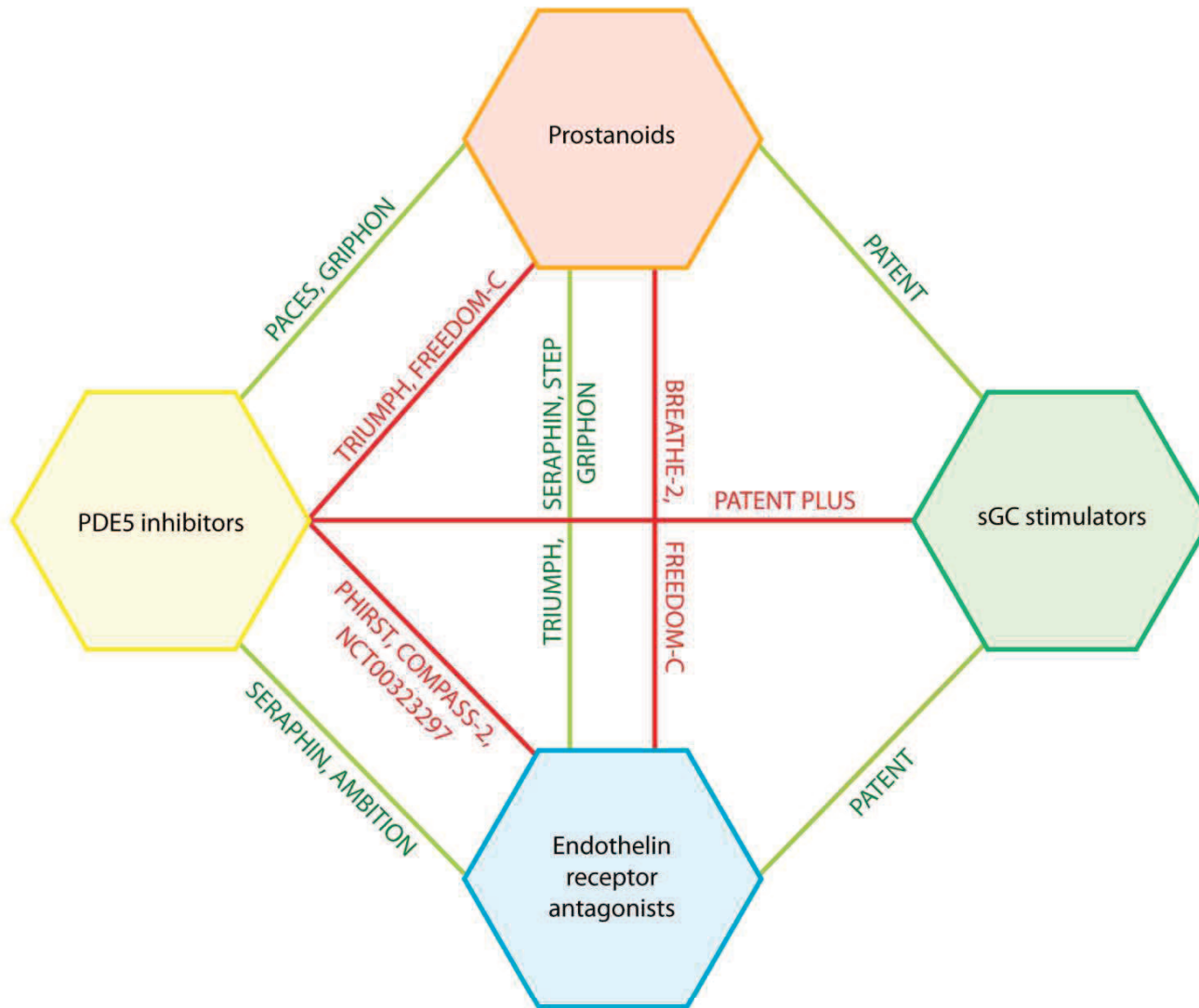
Fyziologie

Patobiologie





KEY:			
	Signalling pathway molecules		PH therapies
	Target receptors		Target enzymes
			Inhibitory action



Trials demonstrating significant benefit

- PACES – epoprostenol + sildenafil⁸⁵
- *TRIUMPH – bosentan + inhaled treprostinil²¹
- *PATENT – ERAs/non-intravenous prostanoids + riociguat³¹
- *SERAPHIN – PDE5 inhibitors/non-intravenous prostanoids + macitentan²⁸
- AMBITION – first-line ambrisentan + tadalafil⁸⁴
- STEP – bosentan + inhaled iloprost⁸⁹
- *GRIPHON – PDE5 inhibitors/ERAs + selexipag⁵⁰

Trials not demonstrating significant benefit

- *FREEDOM-C – ERAs/non-intravenous prostanoids + oral treprostinil⁹¹
- *TRIUMPH – sildenafil + inhaled treprostinil²¹
- *PHIRST – bosentan + tadalafil³⁰
- COMPASS-2 – sildenafil + bosentan⁸⁷
- NCT00323297 – bosentan + sildenafil⁸⁸
- BREATHE-2 – epoprostenol + bosentan⁸²
- PATENT PLUS – sildenafil + riociguat⁷⁷
- * Subgroup analyses