

Obsah

Farmakoterapie plicní arteriální hypertenze – 2. část..... 1	Rosuvastatin – riziko vzniku diabetes mellitus 4
	Modafinil – omezení indikací 4

FARMAKOTERAPEIE PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

2. část

Antagonisté receptorů pro endothelin

Aktivovaný endothelinový systém u PAH lze ovlivnit duální nebo selektivní blokádou endothelinových receptorů. Otázka superiority jedné ze strategií je nadále předmětem diskusí.

Bosentan je duální antagonist receptorů pro endothelin s výraznější afinitou k receptoru ET_A. Bosentan je první schválený perorální lék u PAH. Jeho efekt na signifikantní zlepšení funkční zdatnosti, hemodynamických parametrů a přežívání nemocných byl prokázán v řadě klinických studií, zejména u idiopatické PAH, ale také u PAH asociované se systémovými onemocněními pojiva, vrozenými srdečními vadami a HIV infekcí (tab. 6)^{15,16/}. Doporučené dávkování bosentanu je 62,5 mg dvakrát denně po dobu prvních čtyř týdnů, dále 125 mg dvakrát denně. K hlavním nežádoucím účinkům bosentanu patří reverzibilní a na dávce závislá hepatopatie. Vyskytne se asi u 11 % léčených. Kontrola jaterních testů je nutná po 2 týdnech od zvýšení dávky a dále v měsíčních intervalech během léčby. K normalizaci testů vede redukce dávky nebo přerušení léčby. Bosentan může zejména v prvních týdnech léčby vést ke zvýšení retence tekutin s nutností posílení diuretické léčby. Dále může navozovat anémii, je teratogenní a interaguje s metabolismem warfarinu. Bosentan je indikován především u pacientů s PAH ve stádiu NYHA II a III, kteří nemají zachovalou vazoreaktivitu nebo u nichž došlo k selhání léčby blokátory kalciových kanálů.

Sitaxsentan je prakticky selektivní antagonist endothelinového receptoru ET_A. Jeho účinek u PAH byl studován v dávkách 50, 100 a 300 mg jednou denně per os^{17,18/}. Dávka 300 mg

je z hlediska hepatotoxicity neakceptovatelná. Dávka 100 mg jednou denně vede ke zlepšení hemodynamických parametrů a k signifikantnímu zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí. Spektrum nežádoucích účinků je obdobné jako u bosentanu. K elevaci transamináz nad trojnásobek normy dochází u 3-5 % pacientů léčených 100 mg sitaxsentanu.

Ambrisentan je vysoce selektivní antagonist endothelinového receptoru ET_A. V dávkách 1 mg, 2,5 mg, 5 mg a 10 mg jednou denně zlepšuje vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí, hemodynamiku a prodlužuje dobu do klinického zhoršení^{19/}. Elevace transamináz nad trojnásobek normy se vyskytuje zhruba u 3 % léčených nemocných. Na rozdíl od sulfonamidových antagonistů receptorů pro endothelin (bosentan, sitaxsentan) nebyla u ambrisentanu popsána významnější léková interakce při současném podání warfarinu nebo sildenafilu. Je indikován u nemocných s PAH ve funkční třídě NYHA II a III. Léčba je zahajována dávkou 5 mg jednou denně a v případě snášenlivosti lze dávku zvýšit na 10 mg jednou denně.

NO a inhibitory fosfodiesterázy 5

NO je potentní vazodilatátor, jehož hlavním zdrojem v plicích je cévní endothel a epitel dýchacích cest. Lokální produkce NO promptně a citlivě reguluje perfuzi v závislosti na alveolární ventilaci. NO je syntetizován prostřednictvím NO syntázy z aminokyseliny L-argininu. NO zvyšuje syntézu intracelulárního GMP (guanosin monofosfát), který je degradován v plicích zejména účinkem PDE-5 (fosfodiesteráza 5). Pro PAH je charakterická nedostatečná produkce endogenního NO.

Tabulka 6. Randomizované studie s antagonisty endothelinových receptorů u PAH

	Bosentan (Studie 351) ^{15/}	Bosentan (BREATHE-1) ^{16/}	Sitaxsentan (STRIDE-1) ^{17/}	Ambrisentan (ARIES-1) ^{19/}	Ambrisentan (ARIES-2) ^{19/}
Počet nemocných	32	213	178	201	192
Trvání (měsíce)	3	4	3	12	12
NYHA I (%)				3	2
NYHA II (%)	0	0	33	32	45
NYHA III (%)	100	91	66	58	51
NYHA IV (%)	0	9	1	7	2
Test 6min. chůze	+76 m	+44 m	+34 m	+31 m (5 mg) +51 m (10 mg)	+59 m (5 mg) +32 m (2,5 mg)
Hemodynamika	zlepšena	–	zlepšena		
Klinické příhody	sníženy	sníženy	sníženy	NS	redukovány

Inhalace NO vede k významné akutní vazodilataci v plicním řečišti. Dlouhodobá inhalace NO zlepšuje toleranci zátěže. Technika kontinuální inhalace je však obtížná, nepraktická a vzhledem k charakteru plynu potenciálně nebezpečná. Zprávy o inhalačním podání NO v chronické léčbě PAH se v současné době omezují na kasuistická sdělení. Schází systematické práce, které by studovaly, zda dlouhodobá domácí inhalace NO je bezpečná a účinná. Inhalace NO se však doporučuje vedle podání adenosinu a prostacyklinu při testování akutní plicní vazoreaktivity.

Zprávy o intravenózním podání **L-argininu** jako substrátu syntézy NO jsou při popisování účinku na plicní cirkulaci u PAH velmi rozporuplné. Množí se však sdělení o krátkodobém účinku perorálně podaného L-argininu v malých nekontrolovaných studiích s PAH. Výsledky randomizovaných studií scházejí. Rovněž dlouhodobý účinek perorální léčby L-argininem je otazný.

Sildenafil je potentní a prakticky selektivní inhibitor PDE-5 specifické k cGMP (cyklický guanosin monofosfát). Inhibice degradace cGMP jako druhého posla v regulační kaskádě NO zesiluje relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci navozenou cGMP. Sildenafil byl s úspěchem zkoušen v několika malých nerandomizovaných studiích u různých typů plicní hypertenze. U pacientů s PAH v klinickém stádiu NYHA II a III byl testován v rozsáhlé multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii (tab. 7)^{20/}. V léčené skupině při dávkování třikrát denně 20, 40 nebo 80 mg se zlepšila po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících. Ve většině případů však je nutné zvýšit dávku na třikrát denně 80 mg. Z dlouhodobého sledování je také zřetelný příznivý vliv sildenafilu na přežívání nemocných. K hlavním nežádoucím účinkům patří bolesti hlavy, flush, dyspepsie a epistaxe. Sildenafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 20 mg třikrát denně.

Tadalafil, který je rovněž prakticky selektivní inhibitor PDE-5, byl v minulosti testován jen v malých hemodynamických studiích. U 405 nemocných s PAH léčených bosentanem nebo

zatím bez farmakologické intervence byl zkoušen v randomizované, placebem kontrolované studii, která trvala čtyři měsíce (tab. 7)^{21/}. Pacienti dostávali jednou denně tadalafil v dávce 2,5, 10, 20, 40 mg nebo placebo. Efekt na zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí byl závislý na dávce. Statisticky signifikantní byl účinek 40 mg tadalafilu. Rovněž tato dávka vedla k významnému zlepšení kvality života a prodloužení doby do klinického zhoršení. K hlavním nežádoucím účinkům tadalafilu patřil flush, bolesti hlavy a bolesti svalů.

K léčbě PAH je tadalafil registrován v dávce 40 mg jednou denně.

Tabulka 7. Randomizované studie s inhibitory fosfodiesterázy 5

	Sildenafil^{20/}	Tadalafil^{21/}
Počet nemocných	278	405
Trvání (měsíce)	3	4
NYHA I+II (%)	39	33
NYHA III (%)	57	65
NYHA IV (%)	4	2
Test 6min. chůze	+48 m	+33 m
Hemodynamika	zlepšena	zlepšena
Klinické příhody	nezměněny	sníženy

Kombinační farmakoterapie

Monoterapie PAH nevede u řady nemocných k takové dlouhodobé kontrole onemocnění, za kterou považujeme dosažení funkční třídy NYHA I-II, vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí nad 380 m a kompenzace pravostranného srdečního selhání (tab. 8). V současné době máme k dispozici povzbudivé výsledky z řady nekontrolovaných studií i z několika randomizovaných studií s kombinační farmakoterapií u PAH, která postihuje více patogenetických mechanismů onemocnění současně v případě nedostatečného účinku monoterapie^{22/}. Otevřenou však zůstává otázka volby kombinačních schémat a jejich načasování.

Tabulka 8. Specifická léčba u plicní arteriální hypertenze

Léčivá látka (název přípravku)	Dávkování
Bosentan (TRACLEER 32 mg, por.tbl.dis. TRACLEER 62,5 mg / 125 mg, por.tbl.flm.)	per os 62,5 mg 2x denně po dobu 4 týdnů, pak 125 mg 2x denně
Ambrisentan (VOLIBRIS 5 mg /10 mg, por.tbl.flm.)	per os 5 mg 1x denně po dobu 1 měsíce, pak lze zvýšit na 10 mg 1x denně
Sitaxsentan (THELIN 100 mg, por.tbl.flm.)	per os 100 mg 1x denně
Sildenafil (REVATIO 20 mg, por.tbl.flm.)	per os 20 mg 3x denně
Tadalafil (ADCIRCA 20 mg, por.tbl.flm.)	per os 40 mg 1x denně
Beraprost *	per os 20 µg 4x denně iniciálně, lze zvýšit podle tolerance
Iloprost (VENTAVIS 10 mcg/ml, inh.sol.)	inhalačně 2,5 µg 6-9x denně, lze zvýšit podle tolerance na 5 µg 6-9x denně
Epoprostenol (FLOLAN 0,5 mg / 1,5 mg, inf.pso.lqf.)	kontinuální nitrozilní infuzí od 2 ng/kg/min, postupná titrace dávky podle individuální tolerance
Treprostinil (REMOTULIN 1 mg / 2,5 mg / 5 mg / 10 mg, inf.sol.)	kontinuální subkutánní infuzí od 1,25 ng/kg/min se zvyšováním podle individuální tolerance

* V ČR není v současné době zaregistrován žádný léčivý přípravek s touto látkou (pozn.red.)

Strategie léčby

Cílem léčby PAH je ovlivnit symptomy, kvalitu života a prognózu nemocných. Před zahájením léčby PAH je nezbytné pečlivé vyšetření nemocného ve specializovaném centru včetně invazivního hemodynamického vyšetření s testováním akutní vazoreaktivity se záměrem identifikovat nepočtenou skupinu nemocných, kteří mohou profitovat z dlouhodobé léčby vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. Většina nemocných nesplňuje kritéria vazoreaktivity a jsou vedle antikoagulační léčby kandidáty léčby specifické. Její indikace vyžaduje striktně individuální přístup. U symptomatických nemocných má být zahájena bezprostředně po stanovení diagnózy. U pacientů ve **funkčním stádiu NYHA II a III** je metodou volby perorální léčba. Ve **funkčním stádiu NYHA IV** je základním lékem intravenózní prostacyclin a při selhání farmakoterapie atriální septostomie a transplantace plic.

Závěr

Problematika PAH doznala v posledních letech značného pokroku. Výrazný posun v poznání patofyziologie ovlivnil rozvoj terapie. Tu tvoří v současné době zejména prostanoidy, antagonisté endothelinových receptorů a inhibitory fosfodiesterázy 5. Nejedná se sice o léčbu kauzální, přesto však významně ovlivňující nejen symptomy, ale také prognózu nemocných.

Perspektivně se velké naděje vkládají nejen do kombinačních schémat a nových forem podávání již známých léků, ale také do vývoje nových přípravků. Cílem terapeutických snah je také dysfunkce pravé komory srdeční, která je rozhodující pro osud nemocných. V současné době je v různém stádiu klinického testování zhruba 10 perspektivních léků (např. vazoaktivní intestinální peptid, fluoxetin, fasudil, imatinib, statiny a další). Část z nich jistě změní algoritmus léčby v průběhu příštího desetiletí. Stále neuspokojivou prognózu řady nemocných však lze ovlivnit již nyní bez vyčkávání na další pokroky ve farmakoterapii správně a včas stanovenou diagnózou a také časnou terapeutickou intervencí na pracovišti s dostatečnou zkušeností a bohatým multidisciplinárním zázemím.

Literatura

- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: S43-54.
- McGoon MD, Garvan CK. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2009, 84(2): 191-207.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S78-84.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984, 70: 580-587.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005, 111: 3105-11.
- Rubin LJ, Mendoza J, McGoon M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990, 112 (7): 485-91.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996, 334: 296-301.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132: 425-434.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 800-4.
- Barst RJ, Galie N, Naeije R et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006, 28: 1195-1203.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002, 347: 322-329.
- Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005, 26: 1895-1902.
- Galie N, Humbert M, Vachiéry JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JACC* 2002, 39: 1496-1502.
- Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 2119-2125.
- Channick R, Sunomeau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo controlled study. *Lancet* 2001, 358: 1119-23.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002, 346: 896-903.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A et al for the STRIDE-1 study group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169: 441-7.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47: 2049-56.
- Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008, 117: 3010-3019.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005, 353: 2148-57.
- Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009, 119: 2894-2903.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009, 30(20): 2493-537.

ROSUVASTATIN – RIZIKO VZNIKU DIABETES MELLITUS

Na základě publikovaných výsledků klinické studie JUPITER (Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.* *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207) přehodnotila Pracovní skupina pro farmakovigilanci při EMA (PhVWP) riziko vzniku diabetes mellitus při užívání léčivých přípravků obsahujících rosuvastatin. PhVWP doporučila úpravu Souhrnu údajů o přípravku (SPC) v bodě 4.4 a 4.8 v souladu s výsledky studie JUPITER. Text příbalové informace by měl být upraven adekvátním způsobem.

PhVWP došla k závěru, že celkový poměr prospěšnosti a rizika u rosuvastatinu zůstává i nadále pozitivní. Státní ústav pro kontrolu léčiv vyzval držitele rozhodnutí o registraci k úpravě textů doprovázejících léčivé přípravky

obsahující rosuvastatin o informaci o možném riziku vzniku diabetes mellitus.

Doporučené změny v textech SPC:

Bod 4.4

U pacientů s hodnotami glykémie nalačno v rozmezí 5,6 až 6,9 mmol/l byla léčba rosuvastatinem spojena se zvýšeným rizikem vzniku diabetes mellitus (viz. bod 4.8).

Bod 4.8

Endokrinní poruchy

Časté: Diabetes mellitus (Pozorováno ve studii JUPITER; celková hlášená četnost výskytu 2,8 % u pacientů léčených rosuvastatinem a 2,3 % u pacientů léčených placebem, většinou u pacientů s hodnotami glykémie nalačno v rozmezí 5,6 až 6,9 mmol/l.

MODAFINIL – OMEZENÍ INDIKACÍ

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) potvrdil omezení indikací přípravků s obsahem modafinilu pouze na podání v indikaci narkolepsie.

Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury přehodnotil bezpečnost a účinnost léčivých přípravků s obsahem modafinilu. CHMP EMA došel k závěru, že **přínosy léčby přípravky obsahujícími modafinil převyšují její rizika pouze v případě podávání v indikaci narkolepsie**. Narkolepsie je chronická porucha spánku charakterizovaná nadměrnou denní spavostí.

V dalších dosud registrovaných indikacích **přínosy nepřevyšují možná rizika**, a proto by v nich modafinil **neměl být podáván**. Jedná se o následující indikace:

- idiopatická hypersomie (nadměrná spavost z neznámé příčiny),
- nadměrná spavost spojená s obstrukční spánkovou apnoí,
- chronická porucha rytmu spánku a bdění při směnném provozu.

Doporučení CHMP byla předána Evropské komisi, která 18.11.2010 vydala v tomto smyslu i závazné rozhodnutí. V České republice je modafinil registrovaný v léčivých přípravcích **Vigil a Aspendos**.

Doporučení pro předepisující lékaře a pacienty:

- Lékaři, kteří předepisují léčivé přípravky s obsahem modafinilu, by měli pamatovat na to, že jedinou indikací pro podání modafinilu je již pouze narkolepsie.
- Modafinil by se nadále neměl podávat v indikacích:
 - idiopatická hypersomie,
 - nadměrná spavost spojená s obstrukční spánkovou apnoí,
 - chronická porucha rytmu spánku a bdění při směnném provozu.
- Pacienti, kteří modafinil užívají v některé ze tří uvedených indikací, by měli v dohledné době navštívit lékaře a domluvit se na dalším postupu léčby.
- Pacientům se doporučuje nepřerušovat léčbu bez předchozí konzultace s lékařem.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101