

## Obsah

Farmakoterapie plicní hypertenze při onemocnění srdce, plic a u chronické tromboembolické plicní hypertenze.... 1  
Ibuprofen a riziko komplikací planých neštovic ..... 4

# FARMAKOTERAPIE PLICNÍ HYPERTENZE PŘI ONEMOCNĚNÍ SRDCE, PLIC A U CHRONICKÉ TROMBOEMBOLICKÉ PLICNÍ HYPERTENZE

## Úvod

Plicní hypertenze představuje syndrom definovaný zvýšením krevního tlaku v plicnici. Postihuje asi 1 % dospělé populace. Většina případů souvisí s onemocněním levého srdce a plic. Přibližně 1 % plicních hypertenzí představuje plicní arteriální hypertenze (PAH). Zhruba 4 % plicních hypertenzí jsou způsobeny chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH).

## Farmakoterapie plicní hypertenze při postižení levého srdce

U nemocných s plicní hypertenzí při postižení levého srdce je základem léčby dobrá kontrola systémové arteriální hypertenze, dále adekvátní léčba základního onemocnění levého srdce. I při normalizaci plicních tlaků levé komory však u řady nemocných plicní hypertenze přetrvává. Jde zejména o pacienty s plicní hypertenzí, jejíž závažnost neodpovídá základnímu onemocnění. Jako logická se pak nabízí otázka specifické léčby podobně jako u PAH.

Specifická vazodilatační léčba u těchto nemocných byla dosud hodnocena v řadě klinických studií. Dosud však nejsou k dispozici data, která by vedla k registraci přípravků užívaných v léčbě PAH u nemocných s plicní hypertenzí při srdečním onemocnění. Naopak v některých situacích by mohla tato léčba stav nemocných zhoršovat. Příčinou je zřejmě zlepšení žilního návratu a zvýšení srdečního výdeje při terapii. To může vést k dalšímu nárůstu levostřanných plicních tlaků a k selhání levé komory.

U nemocných rezistentních k farmakoterapii a nevhodných k resynchronizační terapii lze indikovat mechanické srdeční podpory, které slouží ke zvládnutí akutního zhoršení nebo jako most

k transplantaci. Zlepšení symptomů je u těchto nemocných prováděno poklesem tlaku v plicnici<sup>1/</sup>.

## Farmakoterapie plicní hypertenze při plicních onemocněních a/nebo při hypoxémii

Chronická obstrukční plicní nemoc je v 8–10 % komplikována plicní hypertenzí, většinou lehkou. Terapie těchto nemocných předpokládá adekvátní léčbu základního onemocnění. Ta však nemá zásadnější vliv na plicní hypertenzi. Účinek specifické vazodilatační terapie není přesvědčivě doložen. Transplantace jedné plíce nebo transplantace obou plic je indikována u nemocných v terminálním stadiu plicních onemocnění.

Intersticiální plicní procesy jsou relativně častou příčinou plicní hypertenze, 60–70 % pacientů má v terminálním stadiu své nemoci známky plicní hypertenze, která je typicky lehká. I při adekvátní terapii základního onemocnění perzistuje, nezřídka progreduje, a vede k selhání pravého srdce. Vedle dlouhodobé domácí oxygenoterapie přichází v úvahu také transplantace plic. Na základě klinické studie s **inhalačním treprostinilem** (analog prostacyklinu) byla recentně tato terapeutická možnost pro pacienty s intersticiálními plicními procesy schválena FDA. Do studie INCREASE bylo zařazeno 326 pacientů s plicní hypertenzí při intersticiálním plicním onemocnění. Po 16 týdnech došlo ve skupině s aktivní léčbou (inhalace treprostinilu 4x denně) ve srovnání s placebem ke zlepšení zátěžové kapacity měřené vzdáleností při testu šestiminutovou chůzí, k poklesu proBNP, k redukci rizika klinického zhoršení a k nižšímu výskytu exacerbací základního plicního onemocnění<sup>2/</sup>. Studie však přináší četné otazníky – zlepšení testu šestiminutovou chůzí bylo hraniční, klinická zhoršení nebyla centrálně hodnocena, a především nebyl posuzován vliv na

hemodynamiku, ani invazivně, ani neinvazivně. Dopad na dlouhodobý osud pacientů zůstává nejasný.

Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) se komplikuje rozvojem plicní hypertenze v 10-20 %. Bývá nejčastěji mírná a léčbu nevyžaduje. Její přítomnost je však dokladem manifestace dalších komplikací OSA. Specifická vazodilatační léčba je indikována pouze v případě kombinace s plicní hypertenzí při OSA a PAH.

Plicní hypertenze u sarkoidózy je řazena do skupiny 5 (plicní hypertenze z neznámých příčin a/nebo s multifaktoriálním mechanismem vzniku) pro její typicky multifaktoriální původ (chronická hypoxémie, lokálně zvýšená vazoreaktivita, zevní útlak plicních cév, postižení levého srdce, postižení jater s portopulmonální hypertenzí). Léčba specifickou farmakoterapií nemá dostatečnou evidenci<sup>3/</sup>.

### Farmakoterapie chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH)

CTEPH představuje chronickou komplikaci akutní plicní embolie, kdy perzistující organizované trombotické obstrukce plicních cév a současně periferní cévní remodelace při anomální angiogenezi, porušené fibrinolýze a endoteliální dysfunkci vedou k prekapilární plicní hypertenzi, tlakovému zatížení pravé komory srdeční a posléze k pravostrannému srdečnímu selhání a případnému úmrtí. Vyskytuje se u 2-4 % pacientů, kteří přežijí akutní plicní embolii<sup>4/</sup>.

Po stanovení diagnózy CTEPH je indikována doživotní antikoagulační léčba antagonisty vitamínu K s cílovým INR 2,5 až 3<sup>5/</sup>. Účinnost a bezpečnost léčby NOAC u CTEPH není dostatečně doložena. U pacientů s antifosfolipidovým syndromem, kteří se v populaci CTEPH vyskytují častěji, je léčba NOAC zásadně nedoporučena, zejména v případě vysoce rizikového antifosfolipidového syndromu (přítomnost 3 typů antifosfolipidových protilátek: lupus antikoagulans, antikardiolipinové protilátky a protilátky proti beta 2 glykoproteinu 1). Důvodem je zvýšené riziko rekurence trombotických příhod ve srovnání s léčbou warfarinem.

Léčebnou metodou volby u CTEPH je plicní endarterektomie (PEA) v hluboké hypotermické cirkulační zástavě. Operabilních je asi 50 % pacientů s CTEPH. Balónková plicní angioplastika (BPA) představuje terapeutickou alternativu u nemocných nevhodných k PEA pro příliš periferní postižení nebo pro neúnosné operační riziko, případně u pacientů s perzistující plicní hypertenzí po PEA.

U nemocných s perzistentní plicní hypertenzí po PEA (20-30 % pacientů), stejně jako u pacientů inoperabilních pro periferní postižení, je indikována farmakoterapie **riociguátem** (stimulátor solubilní guanylátcyklázy)<sup>6/</sup>. Jedná se o první látku, která v prospektivní randomizované placebem kontrolované studii (studie

CHEST-1) prokázala signifikantní zlepšení tolerance zátěže a hemodynamiky u těchto pacientů. Podobně jako u PAH se riociguát titruje do dávky 2,5 mg 3× denně.

U inoperabilních pacientů s CTEPH existuje rovněž evidence o efektu **macitentanu** (tkáňově specifický duální antagonist receptorů pro endotelin)<sup>7/</sup>, který je však v této indikaci dosud registrován jen v Japonsku. Nedávno byl v indikaci inoperabilní CTEPH a perzistentní/rekurentní plicní hypertenze po PEA na základě pozitivní randomizované klinické studie registrován **subkutánní treprostinil**. Ve 24 týdnů trvající studii CTEPH dostávali nemocní vysokou dávku treprostinilu (vytitrován do dávky 30 ng/kg/min) nebo nízkou dávku (3 ng/kg/min), u níž nelze očekávat významnější klinický efekt<sup>8/</sup>. Pacienti zařazení do skupiny s vysokou dávkou se ve srovnání s nemocnými zařazenými do skupiny s nízkou dávkou významně zlepšili ve vzdálenosti dosažené v testu šestiminutovou chůzí, ve funkční třídě podle NYHA a v hemodynamických parametrech (střední tlak v plicnici, srdeční výdej a plicní cévní rezistence).

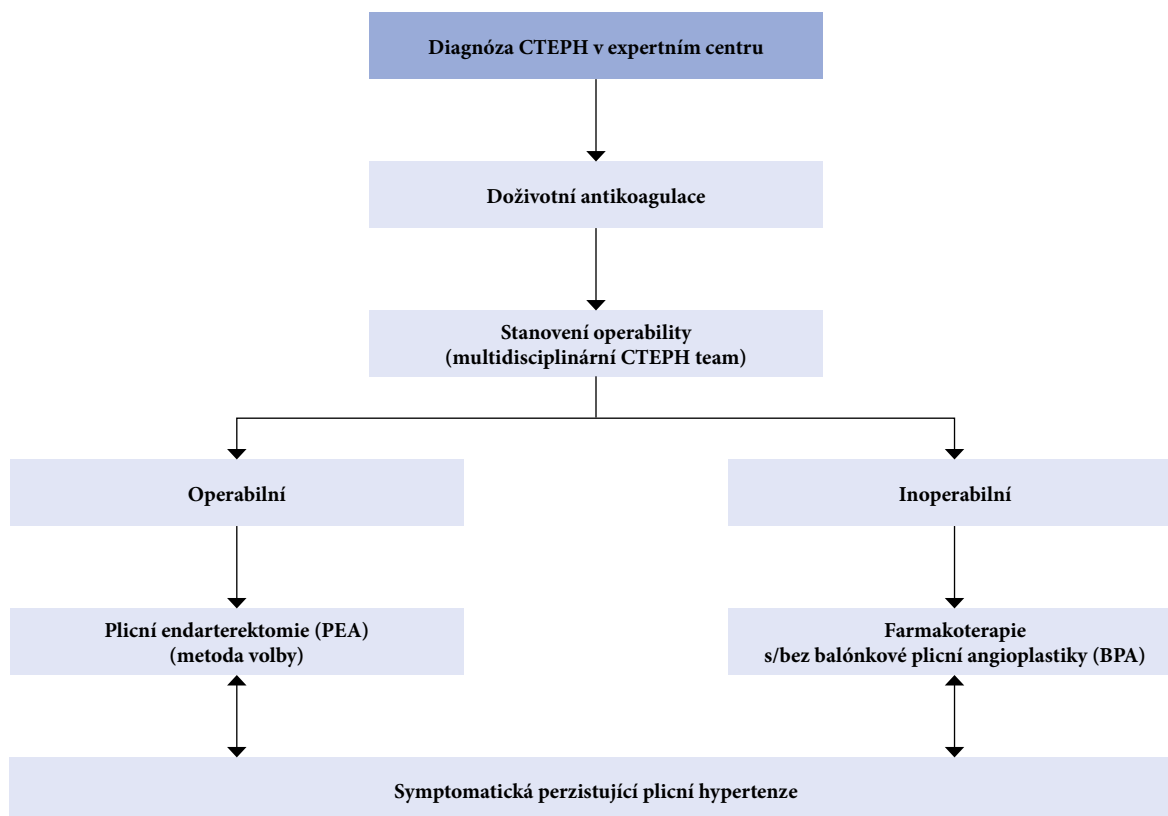
Není výjimkou, že u CTEPH se všechny kauzální terapeutické přístupy (PEA, BPA, farmakoterapie) kombinují v různé sekvenci (obr. 1)<sup>9/</sup>. To podtrhuje nutnost centralizace péče o pacienty s CTEPH na pracovišti s dostupností celého terapeutického spektra. Použití farmakoterapie před PEA není obecně akceptováno. Některá centra tento postup výjimečně uplatňují v přísně selektovaných situacích s cílem zlepšit hemodynamické poměry před chirurgickou léčbou. Většinou však farmakoterapie navazuje až na PEA u pacientů s perzistující plicní hypertenzí po výkonu.

Také sekvence farmakoterapie a BPA je předmětem debat. Většinou jsou pacienti indikováni k BPA nejprve několik měsíců léčení farmaky<sup>10/</sup>. Zlepšený hemodynamický profil pak snižuje riziko periprocedurálních komplikací při intervenční léčbě (zejména krvácení do plic).

### Perspektivy farmakoterapie plicní cévní choroby

Vzhledem k tomu, že plicní cévní choroba je přítomna nejen u PAH, ale v různé míře i u ostatních typů plicní hypertenze, je současný výzkum soustředěn do této oblasti. PAH, u které v patofyziologii plicní cévní choroba dominuje, zůstává nadále nevyléčitelným onemocněním. Současná terapie totiž neovlivňuje přímo dysfunkční pravou srdeční komoru, která je rozhodující pro prognózu nemocných, ale i samotné ovlivnění pouze tří signálních cest podílejících se na rozvoji plicní cévní choroby (prostacyklinová, NO a endotelinová) je významným limitem. Současný vývoj se soustředí na ovlivnění buněčné proliferace, migrace a apoptózy. V preklinických modelech zaznamenávají úspěch látky ovlivňující regulaci účinku zprostředkovaného vazbou na receptory spážené s G proteiny, dále ovlivňující iontové kanály, metabolismus, receptory pro růstové faktory, transkripční faktory, zánět a epigenetické mechanismy. Velký zájem se soustředí také na zdokonalení

Obr. 1. Terapeutický algoritmus chronické tromboembolické plicní hypertenze



experimentálních modelů chronické plicní hypertenze. Mimo jiné jejich zřejmá nedokonalost je jednou z příčin poklesu procenta látek úspěšně testovaných jak preklinicky, tak následně i v klinických studiích. Před 20 lety bylo procento látek testovaných v klinických studiích a následně úspěšně uvedených na trh 21 % z těch, u nichž byly klinické studie zahájeny. V současnosti je to pouhých 16 %. Zhruba 50 % testovaných léčiv selhává z důvodu nedostatečné účinnosti, zhruba 25 % pro nepříznivý bezpečnostní profil<sup>11</sup>.

## Závěr

Chronická plicní hypertenze, zejména PAH a CTEPH, představovala ještě před 20 lety onemocnění s mimořádně nepříznivou prognózou. Velký pokrok v poznání patofyziologie plicní cévní choroby vedl k rozvoji specifické farmakoterapie, která se uplatňuje především u PAH. Terapeutickým ovlivněním 3 signálních cest lze dosáhnout zlepšení symptomů, hemodynamiky, kvality života a také prognózy. PAH však zůstává onemocněním nevléčitelným. V současnosti máme také první signály o příznivém efektu vazodilatační léčby plicní hypertenze u plicních chorob. U CTEPH je role farmakoterapie méně dominantní než u PAH, neboť základem léčby je mechanické ovlivnění obstrukcí a stenóz plicních cév pomocí PEA a BPA. Farmakoterapie zde hraje významnou roli v léčbě plicní hypertenze perzistující po PEA a v léčbě pacientů s inoperabilním onemocněním.

## Literatura

- Masri CS, Tedford RJ, Colvin MM, et al. Pulmonary arterial compliance improves rapidly after left ventricular assist device implantation. *ASAIO J* 2017; 63: 139–143.
- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2021 28;384(4): 325–334.
- Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700465.
- Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143).
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2020; 41: 543–603.
- Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger FH et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013, 25; 369(4), 319–329. doi: 10.1056/NEJMoa1209657.
- Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT- 1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017; (10):785–794.
- Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(3): 239–248.
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57(6):2002828.
- Jansa P, Heller S, Svoboda M et al. *J Clin Med* 2020, 9, 3608; doi:10.3390/jcm9113608.
- Sommer N, Ghofrani A, Pak O et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2020; 1–25.

# IBUPROFEN A RIZIKO KOMPLIKACÍ PLANÝCH NEŠTOVIC

Převzato ze Zpravodaje Nežádoucí účinky léčiv 1/2022

SÚKL v lednu roku 2022 přijal hlášení od farmaceutky, která popisovala zhoršení průběhu planých neštovic u 4letého dítěte po podání účinné látky ibuprofen. U dítěte s anamnézou středně závažné až velmi závažné atopické dermatitidy, alergií na roztoče, pylly, kočky, ořechy, citrusy a ryby byla při infekci neštovicemi naměřena horečka (nad 38,5 °C) a následně byl podáván perorálně sirup obsahující ibuprofen v dávce 100 mg maximálně 3x denně po dobu 4 dní. Po třech dnech podávání ibuprofenu se infekce neštovicemi zhoršila. Souběžně byl na potlačení svědění podáván bisulepin 1 mg (3x denně půl tablety) po dobu sedmi dní.

Farmaceutka (zároveň matka dítěte) popisuje rozsáhlý rozsev neštovic (zasaženo celé tělo i vlasová část hlavy, ústa a genitálie), počet stroupků odhadován v tisících. Dále je popisováno, že pučhýřky standartně nezasychaly, ale naopak se rozšiřovaly. Střed neštovic jeví známky infekce, okolí neštovic bylo vyvýšené, zarudlé, horké a bolestivé. 5. den od podávání ibuprofenu byl nasazen aciklovir (4x denně 400 mg) a neštovice byly potírány baktericidním jodovým roztokem. 18. den od počátku onemocnění při nahlášení případu se neštovice stále vyloupávaly, jizvy nebyly zahojené.

Maskování symptomů a následné zhoršení některých infekcí po podání ibuprofenu bylo v roce 2020 detailně přehodnoceno Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky. Výbor PRAC došel k závěru, že data nejsou dostatečná pro striktní

kontraindikaci podávání účinné látky ibuprofen v terapii varicelly. Možná rizika jsou nicméně popsána v Informacích o přípravku v bodech 4.4 a 4.8 SmPC a v adekvátních bodech Příbalových informací pro pacienty.

Rádi bychom upozornili všechny zdravotnické pracovníky i pacienty na riziko maskování symptomů základních infekčních onemocnění při podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID). Při podávání NSAID může toto riziko vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím i k zhoršení průběhu infekce. Při užívání ibuprofenu bylo zhoršení průběhu infekčního onemocnění pozorováno u bakteriální komunitní pneumonie a také u bakteriálních komplikací varicelly. Proto se v případě onemocnění planými neštovicemi nedoporučuje podávat ibuprofen.

Je známou skutečností, že pacienti s atopií jsou vzhledem k poruše bariérové funkce kůže více náchylní na lokální i systémové bakteriální superinfekce. Ve výše uvedeném případě proto nelze jednoznačně určit, co konkrétně bylo příčinou těžkého průběhu onemocnění planými neštovicemi - zda roli hrály pouze predispoziční faktory, zde uvedená anamnéza středně těžké až velmi závažné atopické dermatitidy, nebo i komplikace vyvolané podáním účinné látky ibuprofen.

Považujeme za důležité upozornit lékaře i farmaceuty na toto pozorované riziko a na skutečnost, že podání ibuprofenu může vést ke zhoršení průběhu planých neštovic.

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 českých lékárníků a Zdravotnických novin. 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 redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Doc. MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

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](http://www.sukl.cz)).

