

# ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

## MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Maja Petrovič, mag. farm.<sup>1,2</sup>  
doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra  
za socialno farmacijo, Aškerčeva cesta 7, SI-1000  
Ljubljana

<sup>2</sup> Clinres Farmacija d.o.o., Vilharjeva cesta 29, 1000  
Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-pošta: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si  
Tel.: +386-1-4769-670

## 1 UVOD

Evropski parlament je leta 2000 prepoznal neizpolnjeno potrebo po ciljanih zdravljnih redkih boleznih in ustvaril regulatorne poti za izdelovalce z namenom spodbuditi razvoj

## POVZETEK

Pljučna arterijska hipertenzija (PAH) je redka, kronična, progresivna bolezen raznovrstnih etiologij, ki prizadene pljučno žilje. Ne glede na vzrok pojava bolezni, patološke spremembe pljučnega žilja sčasoma vodijo do popuščanja desnega srčnega prekata in prezgodnje smrti. V zadnjih dveh desetletjih pospešeno razvijajo specifična zdravila za zdravljenje PAH, tudi na pobudo Evropske komisije. V samo zadnjih treh letih so odobrili dve novi zdravili, medtem ko odobritev za tretje zdravilo še pričakujemo. V prispevku predstavljamo pregled specifičnih zdravil za zdravljenje PAH, ki spadajo v skupino analogov prostaciklina, selektivnih agonistov prostaciklinskih receptorjev, antagonistov endotelinskih receptorjev, selektivnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 ter spodbujevalcev topne gvanilat-ciklaze.

## ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, chronic and progressive disease of various aetiologies, and affects pulmonary vessels. Irrespective of the cause, pathological changes to pulmonary vasculature lead to right ventricular dysfunction and premature death. The development of new drugs in the treatment of PAH has been accelerated over the last two decades, also on the initiative of the European Commission. In the last three years, two new drugs for the treatment of PAH were approved, while the approval for the third drug is anticipated. Specific drug therapy used in the treatment of PAH is presented in the article, namely prostacyclin analogues, selective prostacyclin agonists, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, and soluble guanylate cyclase stimulators.

zdravil sirot – zdravil, namenjenih za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni, katerih prevalenca je največ 5 prizadetih na 10.000 ljudi. V primeru življenjsko nevarnih, resno izčrpavajočih ali hudih in kroničnih bolezni je prevalenca lahko tudi večja (1, 2). V evropskem prostoru se je razširil nabor zdravil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH), kot so epoprostenol, iloprost, treprostinil, ambrisentan, bosentan, sildenafil in tadalafil, ko sta decembra 2013 oziroma marca 2014 pridobili dovoljenje za promet zdravili siroti macitentan in riociguat (3).

**Preglednica 1:** Funkcijski razredi PH Svetovne zdravstvene organizacije, prilagojeni glede na razvrščanje v funkcijske razrede ameriškega združenja NYHA (FR – funkcijski razred; PH – pljučna hipertenzija) (6).

**Table 1:** Functional classification of pulmonary hypertension according to the World Health Organization; modified after the New York Heart Association functional classification.

<b>FR I</b>	Bolniki s PH in brez omejitev v telesni dejavnosti. Običajna telesna dejavnost ne povzroča dispneje ali utrujenosti, bolečine v prsnem košu ali skoraj sinkopo.
<b>FR II</b>	Bolniki s PH in manjšimi omejitvami pri telesni dejavnosti. Kadar mirujejo, se počutijo udobno. Običajna telesna dejavnost povzroča dispnejo ali utrujenost, bolečino v prsah ali skoraj sinkopo.
<b>FR III</b>	Bolniki s PH ter znatnimi omejitvami pri telesni dejavnosti. Kadar mirujejo, se počutijo udobno. Telesna dejavnost, ki je manjša od običajne, povzroča dispnejo ali utrujenost, bolečino v prsnem košu ali skoraj sinkopo.
<b>FR IV</b>	Bolniki s PH ter nezmožnostjo opravljanja telesne dejavnosti brez simptomov. Pri teh bolnikih se pojavijo značilni znaki desnostranskega srčnega popuščanja. Dispneja in/ali utrujenost sta prisotni v mirovanju. Telesna dejavnost povečuje neudobje.

PAH je redka bolezen ali »bolezen sirota« z ocenjeno prevalenco 15 bolnikov na 1.000.000 prebivalcev ter oceno incidence 2,4 bolnika na 1.000.000 prebivalcev v letu dni (4). PAH je lahko idiopatska, dedna, posledica izpostavljenosti toksinom/zdravilom ali povezana z boleznimi veziva, okužbo z virusom HIV, portalno hipertenzijo, prirojenimi obvodni med sistemskim in pljučnim žiljem in shistosomozo (5). Etiologije nastanka PAH so raznovrstne, za vse pa je značilen pojav prekapilarne pljučne hipertenzije (PH). PH je hemodinamsko in patofiziološko stanje, za katerega je značilen srednji tlak v pljučni arteriji v mirovanju  $\geq 25$  mmHg, izmerjen s kateterizacijo desnega srca (6). PH je napredujoča bolezen in ocena njenega napredovanja je časovno umeščena v obdobje po zaključenem diagnostičnem algoritmu ter pred odločanjem o izbiri zdravljenja. Enostaven napovednik preživetja je uvrščanje bolnika v štiri funkcijske razrede (FR) pljučne hipertenzije Svetovne zdravstvene organizacije (preglednica 1).

Srednji čas preživetja bolnikov s PAH, razvrščenih v razred IV, je 6 mesecev, pri bolnikih, razvrščenih v razred III 2,5 leta, ter 6 let pri bolnikih, razvrščenih v razred II ali I. Slaba prognoza je povezana tudi z manj kot 332 m prehojene razdalje v 6 minutah (*six minute walking distance*, 6MWD), < 90-odstotno nasičenostjo arterijske krvi s kisikom ter s povečanimi koncentracijami atrijskega natriuretičnega peptida (sorazmerne s stopnjo resnosti desnostranskega srčnega popuščanja) in troponina T (specifični označevalci poškodbe srčne mišice) v plazmi (6).

Natančnih mehanizmov, ki sprožijo za PAH značilne patološke spremembe, ne poznamo, vključujejo pa več bio-

kemijskih poti. Slednje vodijo v nenormalno proliferacijo žilja in remodeliranje majhnih pljučnih arterij in arteriol, vazokonstrikcijo ter *in situ* trombozo in ne nazadnje v progresivno povečanje žilnega upora v pljučih ter sčasoma do popuščanja desnega srčnega prekata in prezgodnje smrti (7).

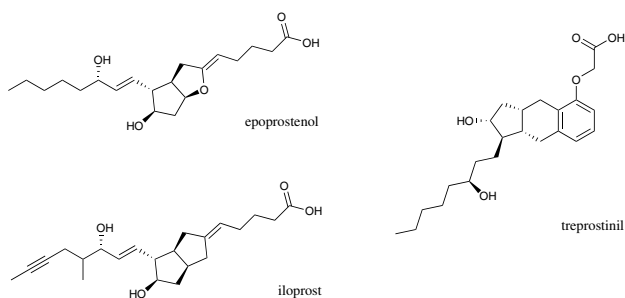
## 2 ZDRAVLJENJE PAH Z ZDRAVILI

Glede na veljavne smernice velja, da je izbira zdravil ob postavitvi diagnoze odvisna od odzivnosti bolnika na dušikov oksid (NO), izmerjene z invazivnim merjenjem tlakov v pljučni cirkulaciji, in od razvrstitve bolnika v FR (6, 8). Za PAH je značilno spremenjeno nastajanje endotelijskih vazoaktivnih mediatorjev, kot so NO, prostaciklin in endotelin-1 (ET-1) (9). V te signalne poti posegajo tudi učinkovine, ki so specifične za zdravljenje PAH (preglednica 2). Vse so v ustreznih registracijskih raziskavah oziroma randomiziranih kliničnih raziskavah (*randomised clinical trial*, RCT) faze III izboljšale simptome PAH, vrednost 6MWD in rezultate alternativnih opazovanih dogodkov, ki odsevajo vadbeno zmogljivost, hemodinamiko ali kakovost življenja ter so zanesljivi napovedovalci preživetja (10–18). Vrednost 6MWD predstavlja bolnikovo sposobnost opravljanja dnevne aktivnosti in je obratno sorazmerna z razvrstitvijo bolnika v FR. Slednja pa korelira z bolnikovo kakovostjo življenja in je zanesljiv napovednik preživetja (19).



## 2.1 ANALOGI PROSTACIKLINA

Prostaciklin, ki nastaja v endotelijskih celicah, je močan vazodilatator v pljučnem žilju, raven prostaciklin-sintaze pa je pri bolnikih s PAH znižana, tako pri zdravljenju uporabljamo analoge prostaciklina (20, 21). Njihove strukture prikazuje slika 1.



Slika 1: Strukture analogov prostaciklina.

Figure 1: Structures of prostacyclin analogues.

Intravenska aplikacija prostaciklina (sinonima: prostaglandin  $I_2$ , epoprostenol) ima najdaljšo zgodovino uporabe in najširši nabor podatkov o uporabi, zaradi česar epoprostenol v obliki soli smatramo kot »zlati standard« pri zdravljenju bolnikov z napredovalo obliko bolezni PAH (to so bolniki, razvrščeni v FR III ali IV). V prvi prospektivni RCT je epoprostenol bolnikom z idiopatsko obliko PAH (IPAH) izboljšal preživetje, izboljšal rezultat 6MWD, kakovost življenja ter zmanjšal pljučni žilni upor. V primerjavi s skupino, ki je prejela konvencionalno terapijo (antikoagulate, peroralne vazodilatatorje, diuretike, srčne glikozide, kisik), v skupini, zdravljeni z epoprostenolom, v času raziskave ni bilo smrtnih primerov (10). Zapleti pri zdravljenju so bili povezani tako s farmakološkim delovanjem učinkovine kot tudi z načinom aplikacije zdravila. Resni zapleti zdravljenja vključujejo sepso in septikemijo ter zaporo dolgega intravenskega katetra zaradi tromboze (22). Pomanjkljivosti epoprostenola sta kratek biološki razpolovni čas (glede na *in vitro* podatke je krajši od 6 min) in velika vrednost pH končne raztopine za infundiranje, kar poleg bolečine in rdečine lahko povzroči tudi okvaro tkiva na mestu aplikacije. Zaradi kemične nestabilnosti je sveže pripravljeno raztopino zdravila možno shranjevati pri temperaturi 2–8 °C do 40 ur oziroma je za 24-urno dajanje zdravila pri sobni temperaturi potrebna uporaba infuzijskih črpalk s hladno vrečko (23). Na voljo je tudi termostabilna formulacija z L-argininom, ki ne zahteva uporabe hladnih vrečk ter omogoča vnaprejšnjo pri-

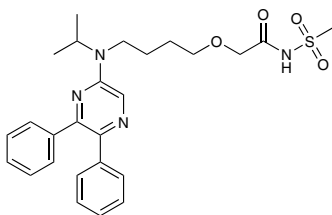
pravo zdravila za dajanje dolgotrajne infuzije po centralnem venskem katetru (do 8 dni pri 2–8 °C) (24).

Iloprost je novejši analog prostaciklina z izboljšanimi farmakokinetičnimi lastnostmi in ga uporabljamo z nebulatorjem za dostavo v pljuča. Inhalirani iloprost ima kratek biološki razpolovni čas (5–25 min), zato je za ustrezno klinično učinkovitost potrebno inhaliranje vsaj šestkrat na dan (22). V RCT, ki je vključevala bolnike z IPAH, bolnike s PAH, povezano z obolenjem vezivnih tkiv, in bolnike s PH, povezano s kronično trombembolijo, je bil pred iztekom 12. tedna zdravljenja delež bolnikov v skupini z iloprostom, ki so se odzvali na zdravljenje, 16,8 %, medtem ko je bil v skupini s placebom delež odzivnih 4,9 %. V tej raziskavi so primarno učinkovitost opredelili kot kombinacijo kriterijev odziva: izboljšanje 6MWD za najmanj 10 % in izboljšanje za vsaj en FR. Med resnimi neželenimi učinki so pogostejše kot v skupini, ki je prejela placebo, zabeležili desnostransko srčno popuščanje in edem ter sinkopo (11). Čeprav so na voljo dokazi o učinkovitosti iloprosta, je delež bolnikov s stabilno boleznijo po enem letu zelo majhen, še zlasti, če prejemajo iloprost kot monoterapijo (25).

V primerjavi z epoprostenolom je treprostinil kemijsko bolj stabilna učinkovina z daljšim biološkim razpolovnim časom (2,9–4,6 ur). Farmakokinetične značilnosti omogočajo intravensko in subkutano aplikacijo, inhaliranje ter peroralno uporabo. V državah EU je trenutno odobrena formulacija raztopina za infundiranje, namenjena intravenski in subkutani kontinuirani aplikaciji. Slednja je za bolnika primernejša, če jo dobro prenaša, saj je verjetnost morebitnih zapletov, značilnih za aplikacijo s centralnim venskim katetrom, majhna. Poleg tega je prehod z intravenske uporabe epoprostenola na subkutano ali intravensko uporabo treprostinila za bolnike varen. Čeprav je biološki razpolovni čas treprostinila 4 ure, se lahko hemodinamične spremembe (povratni učinek oziroma poslabšanje simptomov PAH) pojavijo že uro po prekinitvi aplikacije oziroma nenadnem znatnem zmanjšanju odmerka (26, 27). Klinično učinkovitost treprostinila po subkutani uporabi so proučevali pri 469 bolnikih s PAH (IPAH, PAH, povzročeno z boleznijo veziv ali prirojeno srčno boleznijo) v RCT, v kateri so ocenjevali vadbeno zmogljivost, merjeno kot spremembo 6MWD. Ugotovili so, da je učinkovitost subkutano apliciranega treprostinila statistično značilno boljša kot pri placebo, čeprav je razlika majhna (razlika v mediani 6MWD med podskupinama je bila 16 m). Bolečina in/ali reakcija in/ali krvavitev/modrice na mestu uporabe so bile najpogostejši vzrok za prenehanje subkutane uporabe zdravila (12).

## 2.2 SELEKTIVNI AGONISTI PROSTACIKLINSKEGA RECEPTORJA

Predstavnik te skupine učinkovin je seleksipag (slika 2). Selektivno se veže na prostaciklinski receptor, kar sproži vazodilatacijo in zavre proliferacijo vaskularnih gladkomišičnih celic.



Slika 2: Struktura seleksipaga, selektivnega agonista prostaciklinskega receptorja.

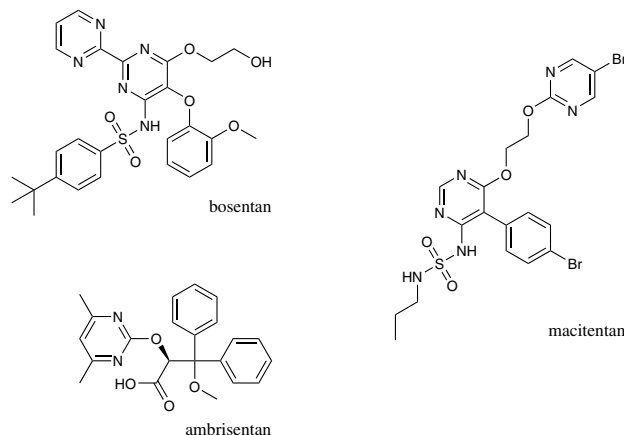
Figure 2: Structure of selexipag, a selective prostacyclin receptor agonist.

V RCT faze III so vključili 1156 bolnikov s PAH, od katerih jih je 80 % že prejelo antagonist endotelinskega receptorja (ERA, *endothelin receptor antagonist*) in/ali zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE-5i, *phosphodiesterase type 5 inhibitor*). Primarno učinkovitost so opredelili kot čas do prvega dogodka: smrti (ne glede na vzrok), napredovanja bolezni (15-odstotnega zmanjšanja 6MWD, poslabšanja razvrstitve v FR ali uvedbe dodatnega zdravila za zdravljenje PAH), hospitalizacije zaradi poslabšanja PAH, poslabšanja PAH, atrijske septostomije ali presaditve pljuč, uvedbe parenteralnega zdravljenja z analogi prostaciklina ali zdravljenja s kisikom. Seleksipag je v primerjavi s placebom zmanjšal ogroženost za omenjene dogodke za 40 % (razmerje ogroženosti = 0,60; 99-odstotni interval zaupanja: 0,46–0,78;  $p < 0,0001$ ), učinek pa je bil konsistenten tudi v podskupinah glede na spol, starost, etiologijo bolezni, izhodiščni FR in predhodno zdravljenje PAH (28).

## 2.3 ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV (ERA)

Endotelin 1 (ET-1) vpliva na tonus žilja z vezavo na endotelinskega receptorja A (ETA) in B (ETB). Vezava na receptorje

ETA in ETB na gladkomišičnih celicah posreduje pri njihovi kontrakciji ter proliferaciji. ET-1 z vezavo na receptor ETB, ki je na endoteljskih celicah, inducira tudi vazodilatacijo preko povečanega nastajanja dušikovega oksida (NO) in prostaciklina (29). Pri bolnikih z IPAH so ugotovili večje serumske koncentracije ET-1 v primerjavi s kontrolami (30). Na sliki 3 so prikazane strukture antagonistov endotelinskih receptorjev.



Slika 3: Strukture antagonistov endotelinskih receptorjev.  
Figure 3: Structures of endothelin receptor antagonists.

Bosentan je neselektivni antagonist endotelinskih receptorjev in predstavlja prvo učinkovino za peroralno zdravljenje PAH. Učinkovitost bosentana so dokazali v RCT pri 213 bolnikih (z IPAH ali PAH, povezano z boleznimi veziv), ki so bili razvrščeni v FR III ali IV. Po 16 tednih je bila povprečna razlika v rezultatu 6MWD med proučevanima skupinama (z ozirom na to, ali je prejela placebo ali bosentan), glede na izhodišče, 44 m in delež bolnikov, ki so napredovali v FR II, je bil večji v skupini, zdravljeni z bosentanom (42 % v primerjavi s 30 %) (13). Prav tako se je vsak dogodek, ki opredeljuje čas do kliničnega poslabšanja, pogosteje pojavjal v skupini s placebom: smrt, presaditev pljuč, hospitalizacija zaradi PH, nezadostno klinično izboljšanje ali poslabšanje, vključno s prekinitvijo zdravljenja, uvedba epoprostenola, atrijska septostomija. Okvarjeno delovanje jeter je bilo najpogostejši vzrok za predčasno prekinitve zdravljenja z bosentanom (pri 9 % bolnikov) (22).

Selektivni antagonist receptorja ETA, ambrisentan, je v dveh RCT faze III, v katerih je sodelovalo skupno 394 bolnikov (večinoma z diagnozo IPAH, razvrščenih v FR II ali III), izboljšal rezultat 6MWD. V eni raziskavi je znatno izboljšal razvr-

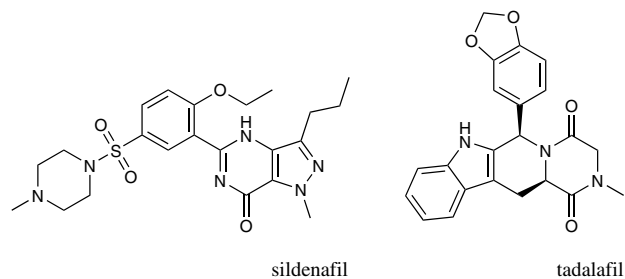
stitev v FR, v drugi pa je podaljšal čas do kliničnega poslabšanja (v primerjavi s placebom). Podobno kot bosentan je ambrisentan povečal aktivnost jetrnih transaminaz (14).

Macitentan, neselektivni antagonist receptorjev za ET-1, je učinkovina z večjo lipofilnostjo, večjo afiniteto do receptorja in podaljšano vezavo na receptor, razvita na osnovi bosentana (31). V RCT faze III so za razliko od ostalih RCT primerljivih učinkovin, spremljali 742 bolnikov (FR II ali III, večina z IPAH ali PAH, povezano z boleznijo veziv) glede na čas do prvega pojava kliničnega dogodka: smrti (ne glede na vzrok), presaditve pljuč, atrijske septostomije, uvedbe parenteralnega zdravljenja PAH ali poslabšanja PAH (15). Z metodo analize preživetja so za prvi dogodek, povezan s PAH, pokazali statistično značilen ugoden terapevtski učinek pri odmerku 10 mg (razmerje ogroženosti = 0,55, 97,5-odstotni interval zaupanja: 0,39–0,76;  $p < 0,001$ ). Po drugi strani pa se umrljivost (pojav smrti ne glede na vzrok) med skupino bolnikov, ki je prejela macitentan, in skupino, ki je prejela placebo, ni bistveno razlikovala. Pri vseh bolnikih so med resnimi zapleti zabeležili okvarjeno delovanje jeter in periferni edem, vendar se je pri bolnikih, zdravljenih z macitentanom, pogosteje pojavljala anemija.

## 2.4 SELEKTIVNI ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5

Pomembna lastnost okvarjenega delovanja žilnega endotelija je zmanjšano nastajanje NO in manjša biološka uporabnost slednjega v endotelijskih celicah. NO z vezavo na topno gvanilat-ciklazo (sGC, *soluble guanylate cyclase*) stimulira nastajanje cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), ki je vazodilatator in zaviralec celične proliferacije. Za razgradnjo cGMP je odgovoren encim fosfodiesteraza tipa 5 (PDE-5). V opisano signalno pot posegajo zdravila, ki imajo dolgoročne ugodne učinke pri bolnikih s PAH, in sicer z zaviranjem encima PDE-5 ali stimulacijo sGC (16–18). Na sliki 4 sta prikazani strukturi dveh selektivnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 z odobreno indikacijo za PAH.

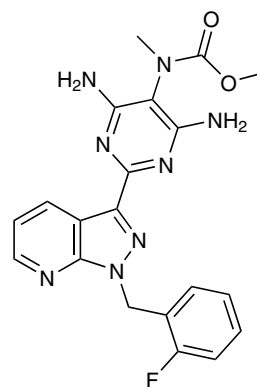
Učinkovitost sildenafil pri zdravljenju PAH so proučevali v RCT pri 278 bolnikih (z IPAH, PAH zaradi bolezni srca) razvrščenih v FR II ali III, v kateri je sildenafil v odmerkih 20, 40 ali 80 mg (trikrat na dan) pokazal primerljiv terapevtski učinek, saj je, glede na placebo, izboljšal rezultat 6MWD za 45 m, 46 m oziroma 50 m. Sildenafil je pokazal tudi ugoden vpliv na pljučno hemodinamiko, vendar časa do kliničnega poslabšanja ni pomembno podaljšal. V povezavi z uporabo sildenafil so



Slika 4: Strukturi selektivnih zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5.  
Figure 4: Structures of selective phosphodiesterase type 5 inhibitors.

zabeležili dva resna neželena učinka: disfunkcijo levega prekata in posturalno hipotenzijo (16).

V primerjavi s sildenafilom ima tadalafil daljši razpolovni čas, pri zdravem človeku 16 ur, pri bolniku s PAH tudi do 30 ur, zato omogoča odmerjanje enkrat na dan. Njegova absorpcija je razmeroma hitra in največjo plazemsko koncentracijo doseže v 4 urah po zaužitju (22). Učinkovitost tadalafila so proučevali v RCT pri 405 bolnikih (z IPAH ali dedno obliko PAH), ki so 16 tednov prejeli 2,5, 10, 20 ali 40 mg tadalafila na dan. Tadalafil je izboljšal rezultat 6MWD, pri čemer je največji odmerek izboljšal rezultat 6MWD za 33 m. Več kot polovica sodelujočih bolnikov je predhodno jemala bosentan, a rezultat 6MWD v tej podskupini ni bil statistično značilno boljši. Podobno je bil čas do kliničnega poslabšanja statistično značilno daljši v skupini, ki je prejela 40 mg tadalafila na dan, v primerjavi s placebom (17).



Slika 5: Struktura riociguata, spodbujevalca topne gvanilat-ciklaze.  
Figure 5: Structure of riociguat, a stimulator of soluble guanylate cyclase.

Preglednica 2: Pregled specifičnih zdravil za zdravljenje PAH.

Table 2: Overview of specific drug therapy used in the treatment of PAH.

Učinkovina	Mehanizem delovanja	Leto prve odobritve v Evropi (33, 34)	Način aplikacije	Dnevni odmerek ali režim odmerjanja pri odraslih	Biološki razpolovni čas	Najpogostejši neželeni učinki (frekvenca pojavljanja $\geq$ 1/10 bolnikov)
<b>Epoprostenol</b>	analog prostaciklina	1983 (Velika Britanija)	intravenska	titriranje odmerka se začne z aplikacijo 2 ng/kg/min in hitrost povečuje po 2 ng/kg/min vsakih 15 min ali več	do 6 min	glavobol, zardevanje obraza, slabost, bruhanje, driska, bolečina v čeljusti, bolečina (neopredeljena) (22)
<b>Treprostinil</b>	analog prostaciklina	2005 (Francija)	subkutana, intravenska	začetna hitrost infundiranja 1,25 ng/kg/min; v prvih štirih tednih zdravljenja postopno povečevanje hitrosti infundiranja po 1,25 ng/kg/min tedensko, nato po 2,5 ng/kg/min tedensko (26)	do 4,6 h (26)	glavobol, vazodilatacija, driska, slabost, izpuščaji, bolečina v čeljusti, bolečina na mestu infundiranja, reakcija na mestu infundiranja, krvavitev ali hematoma (26)
<b>Iloprost</b>	analog prostaciklina	1992 (Francija)	inhalacija	začeti z 2,5 $\mu$ g, povečati na 5 $\mu$ g; aplikacija 6–9-krat na dan	5–25 min	krvavitve, glavobol, vazodilatacija, pordevanje, neprijeten občutek/bolečine v prsnem košu, kašelj, trismus, periferni edem (22)
<b>Seleksipag</b>	selektivni agonist prostaciklinskih receptorjev	zdravilo s seleksipagom še ni odobreno	peroralna	začetni odmerek 200 $\mu$ g dvakrat na dan ter titriranje odmerka po 200 $\mu$ g dvakrat na dan do največ 1600 $\mu$ g dvakrat na dan	0,7–2,3 h (35)	glavobol, driska, navzea, bolečina v čeljustih, bruhanje, bolečine v okončinah, mialgija, nazofaringitis in pordevanje (28)
<b>Bosentan</b>	neselektivni antagonist endotelinskih receptorjev	2002 (Evropska Unija)	peroralna	začetni odmerek 62,5 mg dvakrat na dan, 4 tedne; vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat na dan (22)	5,4 h (22)	glavobol, nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter, edem zaradi preobčutljivostne reakcije, zastajanje tekočine (22)





Učinkovina	Mehanizem delovanja	Leto prve odobritve v Evropi (33, 34)	Način aplikacije	Dnevni odmerek ali režim odmerjanja pri odraslih	Biološki razpolovni čas	Najpogostejši neželeni učinki (frekvenca pojavljanja $\geq 1/10$ bolnikov)
<b>Ambrisentan</b>	selektivni antagonist receptorja ETA	2008 (Evropska Unija)	peroralna	5 mg enkrat na dan (22)	13,6–16,5 h (22)	glavobol (vključno s sinusnim glavobolom, migreno), periferni edem, zastajanje tekočin (22)
<b>Macitentan</b>	neselektivni antagonist endotelinskih receptorjev	2013 (Evropska Unija)	peroralna	10 mg enkrat na dan (22)	do 4 h (22)	nazofaringitis, bronhitis, anemija, glavobol (22)
<b>Sildenafil</b>	zaviralec PDE-5	2005 (Evropska Unija)	peroralna, intravenska	20 mg trikrat na dan; 10 mg trikrat na dan v intravenski bolusni injekciji (22)	3–5 h (22)	glavobol, zardevanje, driska, dispepsija, bolečine v okončinah (22)
<b>Tadalafil</b>	zaviralec PDE-5	2008 (Evropska Unija)	peroralna	40 mg enkrat na dan (22)	16 h (22)	glavobol, zardevanje, nazofaringitis, slabost, dispepsija, mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (22)
<b>Riociguat</b>	spodbujevalec sGC	2014 (Evropska Unija)	peroralna	začetni odmerek 1 mg trikrat na dan, 2 tedna; povečevati vsaka dva tedna za 0,5 mg trikrat na dan do največ 2,5 mg trikrat na dan (22)	do 12 h (22)	omotica, glavobol, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, periferni edem (22)

## 2.5 SPODBUJEVALCI TOPNE GVANILAT-CIKLAZE

Riociguat (slika 5) spodbuja in stabilizira sGC v njeni aktivni konformaciji, kadar je na voljo malo NO. Lahko pa vpliva na nastajanje cGMP tudi v odsotnosti NO. To je pomembno, saj je za bolnike s PAH značilno pomanjkanje endotelijske NO-sintaze in posledično zmanjšano nastajanje NO (32). V RCT faze III je riociguat pri 443 bolnikih izboljšal 6MWD v primerjavi s placebom za 36 m. Izboljšanje so zaznali tako pri bolnikih, ki so se prvič zdravili zaradi PAH, kot tistih, ki so že jemali ERA ali analoge prostaciklina.

Resni neželeni učinki so bili hipotenzija, sinkopa in krvavitev (vključno s hemoptizo) (18).

## 3 IZBIRANJE PRIMERNEGA ZDRAVLJENJA

Pri bolnikih, ki so neodzivni na NO, pride pri tistih z nižjimi FR v poštev zdravljenje s peroralnimi zdravili. Pri bolnikih z višjimi FR pa v prvi vrsti pride v poštev zdravljenje s ka-

terim od parenteralnih analogov prostaciklina, za katere so že dokazali nedvoumno učinkovitost (8). Izbira učinkovitega zdravljenja za posameznega bolnika, zlasti peroralne oblike zdravljenja pri bolnikih v nižjih FR in po poslabšanju bolnikovega stanja po predhodno učinkoviti monoterapiji, je postala za predpisovalce velik izziv. Vedno bolj se potrjuje predpostavka, da je po odpovedi monoterapije in prehodu v višji FR, pred uvedbo parenteralnega zdravljenja smiselno poskusiti s kombinacijo peroralnih zdravil, čeprav nedvoumnega dokaza o izboljšanju preživetja zaradi uporabe tovrstnih kombinacij zdravil trenutno še nimamo (36). Tudi rezultati metaanaliz podatkov iz RCT dajejo nasprotujoče si izsledke, zlasti zaradi različnih vključenih kriterijev. Tako so Galie in sodelavci leta 2009 objavili metaanalizo podatkov iz 23 RCT pri 3199 bolnikih za analoge prostaciklina, ERA ter PDE-5i in pokazali 43-odstotno zmanjšanje smrtnosti, niso pa ugotovili statistično značilnih razlik glede na posamezno skupino zdravil (37). Coeytaux in sodelavci so leta 2014 objavili metaanalizo podatkov omenjenih zdravil, in sicer iz 28 RCT pri 3613 bolnikih, a niso prišli do enakih zaključkov. Ugotovili so namreč premajhno statistično moč vključenih podatkov, da bi lahko potrdili vpliv omenjenih skupin zdravil na smrtnost, ter statistično značilno zmanjšanje smrtnosti v analizi podskupine podatkov za analoge prostaciklina (38).

## 4 ZAKLJUČEK

Epoprostenol je uveljavljeno zdravilo za zdravljenje PAH in velja za »zlato standard«, saj je nedvomno povezan z boljšim preživetjem, a lahko zaradi parenteralne aplikacije zmanjša bolnikovo kakovost življenja. Na drugi strani so še neuveljavljene učinkovine (macitentan, riociguat, seleksipag), ki se razlikujejo po profilu neželenih učinkov in v učinkih na opazovane izide zdravljenja, vendar podatkov o njihovi neposredni ali posredni primerjavi učinkovitosti z uveljavljenimi učinkovinami še ni na voljo. Glede na obstoječe izkušnje pri zdravljenju bolnikov oziroma novejša podatke je smiselno poskusiti tudi s kombinacijo učinkovin, kar bodo povzele in predstavile tudi posodobljene Smernice o diagnostiki in zdravljenju pljučne hipertenzije, katerih objavo pričakujemo v zadnjem četrtnem letu 2015.

## 5 LITERATURA

1. European Parliament. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities*. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>. Dostop: 13-05-2015.
2. European Medicines Agency. Orphan Designation. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp). Dostop: 07-05-2015.
3. European Commission. Community register. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm). Dostop: 07-05-2015.
4. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, May 2014. [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf). Dostop: 15-04-2015.
5. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D34–41.
6. 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.
7. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336(2): 111–117.
8. Galie N, Corris PA, Frost A et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D60–72.
9. Archer S, Rich S. Primary Pulmonary Hypertension: A Vascular Biology and Translational Research "Work in Progress". *Circulation* 2000; 102(22): 2781–2791.
10. 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(5): 296–301.
11. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347(5): 322–329.
12. 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(6): 800–804.
13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346(12): 896–903.
14. 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(23): 3010–3019.
15. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9): 809–818.





16. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2148–2157.
17. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119(22): 2894–2903.
18. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(4): 330–340.
19. Taichman DB, Shin J, Hud L et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res* 2005; 6: 92.
20. Raja SG. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: an overview. *Cardiovasc Ther* 2010; 28(5): e65–71.
21. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(6): 1925–1932.
22. European Medicines Agency. European public assessment report. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine\\_s/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine_s/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Dostop: 15-05-2015.
23. U.S. Food and Drug Administration. Label Information – Flolan. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/020444s021lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020444s021lbl.pdf). Dostop: 15-05-2015.
24. U.S. Food and Drug Administration. Labeling information - Veletri. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022260s005lbl.pdf). Dostop: 15-05-2015.
25. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2009; 18(111): 29–34.
26. Centralna baza zdravil. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Remodulin. [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/30AA5F35809B57C2C12579C2003F674A/\\$File/s-014845.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/30AA5F35809B57C2C12579C2003F674A/$File/s-014845.pdf). Dostop: 26-04-2015.
27. Sitbon O, Manes A, Jais X, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49(1): 1-5.
28. Actelion. <http://www1.actelion.com/sites/en/scientists/development-pipeline/phase-3/selexipag.page>. Dostop: 23-04-2015.
29. Hirata Y, Emori T, Eguchi S et al. Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1367–1373.
30. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328(24): 1732–1739.
31. Kummer O, Haschke M, Hammann F et al. Comparison of the dissolution and pharmacokinetic profiles of two galenical formulations of the endothelin receptor antagonist macitentan. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38(4): 384–388.
32. 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(6): 1195–1203.
33. GlobalData. Podatkovna zbirka Pharma eTrack. <http://www.pharmaetrack.com/>. Dostop: 06-05-2015.
34. Citeline. Podatkovna zbirka Pharmaprojects. <https://citeline.com/>. Dostop: 06-05-2015.
35. Kaufmann P, Okubo K, Bruderer S et al. Pharmacokinetics and Tolerability of the Novel Oral Prostacyclin IP Receptor Agonist Selexipag. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(3): 195–203
36. Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 217–226.
37. Galie N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 394–403.
38. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145(5): 1055–1063.