

Combination treatment – a tool to improve the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension

Kombinačná liečba – prostriedok na zlepšenie prognózy pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Luknár M, Lesný P, Gonçalvesová E

Centrum pre pľúcnu artériovú hypertenziu, Kardiologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Luknár M, Lesný P, Gonçalvesová E. **Combination treatment – a tool to improve the prognosis of patients with pulmonary arterial hypertension.** Cardiology Lett. 2022;31(2):100–106

Abstract. Despite significant recent therapeutic advances, pulmonary arterial hypertension remains an incurable disease with an unfavourable prognosis. Treatment decisions are based on risk assessment at diagnosis as well as at regular structured follow-up assessments. Risk stratification according to the European Society of Cardiology is comprehensive. Interpretation of the mosaic of risk status can be subjective and is associated with several issues. This is why risk stratification schemes able to simplify and quantify the risk assessment are needed. This could provide for the objective and optimal choice of treatment strategy. Risk stratification of French and German researchers is based on the European guidelines. An American risk scheme utilizes parameters from the REVEAL Registry. Drug combination becomes the standard of care in all risk groups. Recently, several retrospective analyses have been published documenting haemodynamic and clinical benefits of triple combination including parenteral prostanoids. This initial triple combination seems to have a beneficial effect on long-term survival, especially in high-risk patients. However, evidence from prospective and randomized trials is lacking.

In patients with high and high-intermediate risks, initial triple combination including parenteral prostanoids could be optimal. In patients with low-intermediate and low risks, double combination or triple oral combination is warranted. Monotherapy is suitable for a marginal group of patients with unambiguously low risk or few other particular subgroups.

The risk of mortality should be regularly assessed using structured follow-up. The aim of treatment is to achieve the low-risk status according to an appropriate risk scheme. In case the patient does not achieve the low risk status, treatment escalation and initiation of parenteral prostanoid should be considered. Fig. 1, Tab. 4, Ref. 21, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pulmonary arterial hypertension – prognosis – combination treatment – risk stratification

Luknár M, Lesný P, Gonçalvesová E. **Kombinačná liečba – prostriedok na zlepšenie prognózy pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou.** Cardiology Lett. 2022;31(2):100–106

Abstrakt. Napriek významným pokrokom v medikamentóznej liečbe ostáva pľúcna artériová hypertenzia nevyliečiteľné ochorenie so zlou prognózou. Terapeutické rozhodnutia vychádzajú zo zhodnotenia rizika bezprostredne po stanovení diagnózy, ale aj v rámci pravidelných kontrolných vyšetrení. Riziková stratifikácia podľa Európskej kardiologickej spoločnosti je komplexná. Interpretácia úrovne rizika môže byť subjektívna a spája sa s viacerými problémami. Preto sa hľadajú metódy, ktoré by pomohli hodnotenie rizika zjednotiť a kvantifikovať, čo by sa odrazilo v optimálnej voľbe terapeutickej stratégie. Z európskych odporúčaní

vychádza riziková stratifikácia podľa nemeckých a francúzskych autorov. Americká schéma využíva bodovú hodnotu ukazovateľov z registra REVEAL, ktorých súčet určuje úroveň rizika. Základom farmakoterapie vo všetkých rizikových skupinách sa stáva kombinácia liekov. V ostatnom čase boli publikované viaceré retrospektívne analýzy, ktoré dokumentujú pozitívny hemodynamický a klinický účinok trojkombinácie liečiv obsahujúcej parenterálne prostanoidy. Ukazuje sa, že takáto trojkombinácia by najmä u vysokorizikových pacientov mohla priaznivo ovplyvniť aj dlhodobé prežívanie. Dôkazov z prospektívnych a randomizovaných štúdií je naďalej nedostatok.

U pacientov s vysokým a vyšším stredným rizikom by mohla byť optimálna iniciálna trojkombinačná liečba vrátane parenterálneho prostanoиду. U pacientov s nižším stredným a nízkym rizikom je odôvodnená dvoj-kombinácia, respektíve trojkombinácia perorálnych liekov. Monoterapia je určená pre skupinu pacientov s veľmi nízkym iniciálnym rizikom, respektíve pre ďalšie marginálne skupiny osôb.

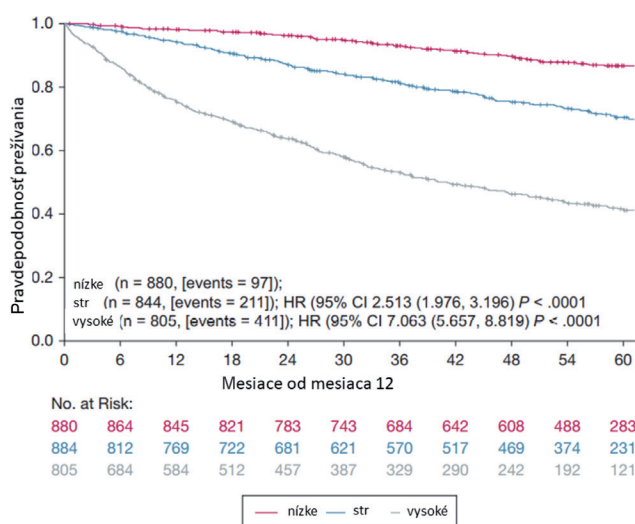
Riziko mortality je potrebné prehodnocovať pri pravidelných kontrolách. Cieľom liečby je dosiahnuť stav nízkého rizika. V prípade, že pacient stav nízkého rizika nedosiahne, je nevyhnutná eskalácia liečby a úvaha o parenterálnom prostanoide. Obr. 1, Tab. 4, Lit. 21, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: pľúcna artériová hypertenzia – prognóza – kombinačná liečba – riziková stratifikácia

Pľúcna hypertenzia (PH) je stav, pri ktorom sa v pľúcnici nameria zvýšený tlak. Nález PH spája množstvo ochorení a stavov, ktoré môžu byť etiologicky, klinicky, terapeuticky a prognosticky rozdielne. Jednou zo skupín PH je pľúcna artériová hypertenzia (PAH). Drobné pľúcne tepny sú postihnuté nadmernou vazokonstrikciou, proliferáciou a trombózou. Tieto patologické zmeny vedú k zníženiu celkového prievitu pľúcneho artériového riečiska, vzostupu pľúcnej vaskulárnej rezistencie, tlakovému preťaženiu a zlyhaniu pravej komory. PAH má zriedkavý výskyt, progredujúci charakter a dodnes ju nevieme vyliečiť pomocou farmakoterapie. Jedinou kuratívnu možnosťou zostáva transplantácia pľúc. Diagnostika PAH je

komplexná a vyžaduje si absolvovanie množstva neinvazívnych a invazívnych vyšetrení. Preto by sa mala starostlivosť o pacientov s touto chorobou sústreďovať do špecializovaných centier, v ktorých je k dispozícii široké spektrum vyšetrovacích metód a liečebných postupov (1).

Prognóza PAH zostáva napriek pokrokom v liečbe zlá a trojročná mortalita v ére špecifickej liečby PH dosahuje takmer 30 % (2). Preto je potrebné hľadať nové terapeutické stratégie, ktoré by zabezpečili zlepšenie osudu pacientov s PAH. Liečba PAH sa zameriava na tri základné osi, ktoré sa zúčastňujú vzniku a rozvoja PH – endotelínovú, prostacyklínovú, a dráhu oxidu dusnatého (tabuľka 1). V minulosti niektoré centrá preferovali stratégiu orientovanú na dosahovanie pevných terapeutických cieľov (napríklad výsledok šesťminútového testu chôdzou a podobne). Hoeper et al. po stanovení diagnózy začali podávať monoterapiu bosentanom a v prípade, že pacienti nedosiahli vopred stanovený terapeutický cieľ, do liečby postupne pridali sildenafil a iloprost. Pacienti, ktorí boli liečení podľa takejto rigidnej a systematickej schémy, mali lepšiu prognózu než historická skupina pacientov z tohto



Obrázok 1 Celkové prežívanie v závislosti od kategórie rizika REVEAL 2.0 (21)

Figure 1 Total survival based on REVEAL 2.0 risk category (21)
events – počet príhod, str – stredné, HR – hazard ratio, CI – confidence interval

Tabuľka 1 Hlavné možnosti cielenej (špecifickej) farmakoterapie pľúcnej artériovej hypertenzie

Table 1 Principal specific drug treatment options for pulmonary arterial hypertension

Dráha	Porucha pri PAH	Liek
endotelínová	↑	ambrisentan
		bosentan
		macitentan
prostacyklínová	↓	epoprostenol
		iloprost
		treprostinil
		selexipag
oxidu dusnatého	↑	sildenafil
		tadalafil
		riociguat

↑ – zvýšená aktivita; ↓ – znížená aktivita

centra (3). Iný prístup predstavovala útočná stratégia tzv. „hit hard and early“, a to predovšetkým s použitím analógov prostacyklínu. V jednej štúdii pacienti, ktorí v rámci prvej voľby dostávali parenterálnou formou treprostinil a tolerovali zvýšenie dávky počas šiestich mesiacov, mali lepši osud než tí, ktorí museli liečbu predčasne ukončiť (4).

V súčasnosti sa uprednostňuje stratégia, ktorá komplexne hodnotí riziko podľa úrovni viacerých ukazovateľov z viacerých oblastí – „domén“. Do popredia sa dostávajú jednoduché rizikové schémy, ktoré majú schopnosť kvantitatívne hodnotiť úroveň rizika jednotlivého pacienta pri stanovení diagnózy, ako aj s odstupom času pri liečbe. Európska kardiologická spoločnosť a Európska respirologická spoločnosť odporúčajú iniciálne a pravidelné opakované hodnotenie vybraných anamnestických, klinických, funkčných, laboratórnych, echo-kardiografických a hemodynamických ukazovateľov. Tieto majú vzťah k funkcii pravej komory a dokumentovali svoj prognostický význam pri PAH (1, 5) (**tabuľka 2**). Takéto hodnotenie prognózy sa však spája s viacerými problémami, predovšetkým s možnou nerovnakou prognostickou hodnotou jednotlivých parametrov a subjektívnym charakterom interpretácie výslednej mozaiky hodnôt ukazovateľov.

Švédski a nemeckí autori sa pokúsili hodnotenie rizika zjednodušiť a kvantifikovať. Retrospektívnym spôsobom hodnotili prognózu pomocou kombinácie jednoduchých ukazovateľov (napríklad funkčná trieda podľa Svetovej zdravotníckej organizácie, NT-proBNP, plocha pravej predsieni, tlak v pravej predsieni, prítomnosť perikardiálneho výpotku, kardiálny index, kyslíková saturácia zmiešanej artériovej

krvi z pľúcnice, šesťminútový test chôdzou). Parametrom prisúdili číselnú hodnotu a vypočítali jej celkový priemer. Najlepšiu prognózu mali pacienti, ktorí si pri kontrolnom vyšetrení zachovávali stav nízkeho rizika mortality alebo sa dostali do pásma nízkeho rizika (6, 7). Francúzski autori sledovali počet vybraných kritérií nízkeho rizika (funkčná trieda I alebo II, výsledok šesťminútového testu chôdzou > 440 m, tlak v pravej predsieni < 8 mmHg, kardiálny index $\geq 2,5$ l/min/m², respektíve NT-proBNP < 300 ng/ml ako náhrada invazívnych ukazovateľov). Počet kritérií nízkeho rizika pri liečbe bol asociovaný s prognózou – najlepšie prežívanie mali pacienti, ktorí dosiahli všetky ukazovatele nízkeho rizika (8). U pacientov s vyšším rizikom mortality sa preto odporúča intenzívnejšia liečba ihneď po stanovení diagnózy, pričom cieľom by malo byť ovplyvnenie viacerých patofyziologických dráh pomocou kombinácie liečiv. To by mohlo znamenať priaznivé ovplyvnenie pľúcnej vaskulárnej rezistencie, tlakového preťaženia a funkcie pravej komory a v konečnom dôsledku dosiahnutie ukazovateľov priaznivej prognózy. Zdá sa však, že rozdelenie pacientov na vysoko-, stredne- a nízkorizikových je príliš hrubé a najmä v skupine stredného rizika nezohľadňuje široké rozpätie jednoročnej a dlhodobnej mortality. Prehľad vybraných schém hodnotenia rizika uvádza **tabuľka 3** (7, 8, 21).

Dôkazy pre priaznivý účinok iniciálnej kombinačnej liečby pri PAH donedávna chýbali. Randomizovaných klinických štúdií zameraných na kombinačnú liečbu PAH je málo a prevažne sa zaoberali tzv. sekvenčnou liečbou – pridávaním liečiv k dovtedajšej farmakoterapii. Išlo buď o štúdie, ktoré

Tabuľka 2 Riziková stratifikácia podľa Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej respirologickej spoločnosti (1)

Table 2 Risk stratification according to the European Society of Cardiology and European Respiratory Society (1)

Riziko Doména	Nízke riziko (< 5 %)	Intermediárne riziko (5 – 10 %)	Vysoké riziko (> 10 %)
Klinické prejavy zlyhávania pravej komory	žiadne	žiadne	prítomné
Progresia symptómov	nie	pomalá	rýchla
Synkopa	nie	občasná	opakovaná
Funkčná trieda WHO	I, II	III	IV
6MTCH	> 440 m	165 – 440 m	< 165 m
Spiroergometria	pVO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65 % pred.)	pVO ₂ 11 – 15 ml/min/kg (35 – 65 % pred.)	pVO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35 % pred.)
	sklon VE/VCO ₂ < 36	sklon VE/VCO ₂ 36 – 44,9	sklon VE/VCO ₂ ≥ 45
Nátriuretické peptidy	BNP < 50 ng/l	BNP 50 – 300 ng/l	BNP > 300 ng/l
	NT-proBNP < 300 ng/l	NT-proBNP 300 – 1400 ng/l	NT-proBNP > 1400 ng/l
Zobrazovacie vyšetrenia (echokardiografia, magnetická rezonancia)	plocha PP < 18 cm ²	plocha PP 18 – 26 cm ²	plocha PP > 26 cm ²
	bez perikardiálneho výpotku	žiadnen alebo minimálny perikardiálny výpotok	perikardiálny výpotok
Hemodynamika	RAP < 8 mmHg	RAP 8 – 14 mmHg	RAP > 14 mmHg
	CI $\geq 2,5$ l/min/m ²	CI 2,0 – 2,4 l/min/m ²	CI < 2,0 l/min/m ²
	SvO ₂ > 65 %	SvO ₂ 60 – 65 %	SvO ₂ < 60 %

WHO – World Health Organization; 6MTCH – šesťminútový test chôdzou; pVO₂ – vrcholová spotreba kyslíka, sklon VE/VCO₂ – ventilačná efektivita, BNP – nátriuretický peptid typu B; PP – pravá predsieň, RAP – tlak v pravej predsieni; CI – kardiálny index; SvO₂ – kyslíková saturácia zmiešanej venózne krvi z pľúcnic, pred. – predikovaná

Tabuľka 3 Prehľad vybraných systémov hodnotenia rizika. Schéma COMPERA a Francúzsky register vychádzajú z rizikovej stratifikácie Európskej kardiologickej spoločnosti ^a(7), ^b(8), ^c(21)*Table 3* Review of selected risk stratification tools. The COMPERA and the French Registry schemes are based on the European Society of Cardiology risk stratification tool ^a(7), ^b(8), ^c(21)

Nástroj hodnotenia rizika	COMPERA ^a	Francúzsky register ^b	REVEAL 2.0 ^c
Použité ukazovatele rizika	- funkčná trieda WHO 6MTCH - BNP/NT-proBNP - RAP - CI - SvO₂	ukazovatele nízkeho rizika: - funkčná trieda WHO I alebo II 6MTCH > 440 m - RAP < 8 mmHg - CI ≥ 2,5 l/min /m² prípadne - NT-proBNP < 300 ng/l - SvO₂ > 65 %	- podskupina PAH - vek a pohlavie - komorbidita - funkčná trieda WHO - tlak, pulz - hospitalizácie za ostatných 6 mesiacov 6MTCH - BNP/NT-proBNP - perikardiálny výpotok - DLCO - RAP a PVR
Hodnotenie rizika	hodnota ukazovateľa v pásme: nízkeho rizika – 1 bod stredného rizika – 2 body vysokého rizika – 3 body následne priemer bodovej hodnoty a zaokrúhlenie – výsledné riziko sa hodnotí ako nízke (priemer bodov 1), stredné (priemer 2) alebo vysoké (priemer 3)	počet kritérií pri stanovení diagnózy alebo prvej kontrole determinuje prognózu počet neinvazívnych kritérií pri prvej kontrole determinuje prognózu	pozitívne a negatívne bodové ohodnotenie ukazovateľov výsledné skóre kvantifikuje riziko

WHO – World Health Organization, 6MTCH – šesťminútový test chôdzou, BNP – natriuretický peptid typu B, RAP – tlak v pravej predsieni, CI – kardiálny index, SvO₂ – kyslíková saturácia zmiešanej venózne krvi z pľúcnice, PAH – pľúcna artériová hypertenzia, DLCO – difúzna kapacita pre oxid uhoľnatý, PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia

sa zaoberali kombináciou schválených liečiv používaných už predtým v monoterapii, alebo skúmali efekt novej látky v populácii pacientov s PAH, ktorí boli liečení dostupnými liečivami (5). Randomizovaná prospektívna dvojito zaslepená štúdia GRIPHON sledovala vplyv selexipagu, perorálneho stimulátora prostacyklínového receptora IP, na klinické ukazovatele. Väčšina (79 %) pacientov užívala inhibitor fosfodiesterázy 5 alebo antagonistu endotelínu, pričom približne tretina pacientov dostávala obe tieto látky. Hlavným cieľovým ukazovateľom bol zložený ukazovateľ úmrtia z akejkoľvek príčiny a komplikácie súvisiacej s PAH. V skupine pacientov užívajúcich selexipag sa zaznamenal nižší výskyt zloženého primárneho cieľového ukazovateľa než u pacientov, ktorí dostávali placebo. Výskyt sekundárnych ukazovateľov úmrtia kvôli PAH a úmrtia z akejkoľvek príčiny bol v oboch skupinách podobný (9).

Údajov o účinnosti iniciálnej kombinačnej liečby je pomerne málo a indikácia kombinačnej liečby sa v minulosti opierala predovšetkým o individuálne skúsenosti a názory odborníkov. V randomizovanej prospektívnej štúdii BREATHE-2 sa skúmal vplyv iniciálnej kombinácie prostacyklínu a antagonistu endotelínového receptora (ERA) bosentanu v porovnaní s prostacyklínom samotným. Štúdia dokumentovala zlepšenie hemodynamiky, záťažovej kapacity a funkčnej triedy u všetkých pacientov. U pacientov, ktorí boli liečení kombináciou liečiv, sa pozoroval trend k výraz-

nejšiemu zlepšeniu hemodynamických ukazovateľov, rozdiel však nedosiahol štatistickú signifikanciu (10).

Prelomom sa stala štúdia AMBITION. Išlo o dvojito zaslepenú štúdiu u pacientov vo funkčnej triede II a III. Po stanovení diagnózy PAH boli pacienti randomizovaní na užívanie dvojkombinácie ambrisentanu a tadalafilu, monoterapiu tadalafilom, alebo monoterapiu ambrisentanom. U pacientov liečených dvojkombináciou sa zaznamenal štatisticky významne dlhší čas do výskytu zloženého ukazovateľa úmrtia, hospitalizácie pre zhoršenie PAH, progresie ochorenia alebo neuspokojivej klinickej odpovede než v ľubovoľnej skupine monoterapie. Nezistil sa rozdiel v samotných úmrtiach medzi terapeutickými skupinami. Navyše len menšia časť pacientov v štúdii AMBITION dokumentovala uspokojivú klinickú odpoveď po šiestich mesiacoch (11, 12).

V nedávno publikovanej práci japonskí autori uvádzajú, že iniciálna perorálna trojkombinácia pozostávajúca z macitentanu, riociguatu a selexipagu bola schopná zlepšiť hemodynamiku, funkciu pravej komory a klinické ukazovatele u pacientov s PAH. Do retrospektívnej analýzy bolo zaradených 26 pacientov. Výsledky však nie je možné porovnať s inými druhmi liečby, keďže kontrolná skupina pacientov absentovala (13). Nedávno publikovaná prospektívna štúdia TRITON porovnávala stratégiu iniciálnej trojkombinácie farmakoterapie s dvojkombináciou. Štúdie sa zúčastnilo 247 pacientov. Pacienti s idiopatickou PAH, hereditárnou PAH, PAH indu-

kovanou liekmi a toxínmi a PAH asociovanou s ochorením spojiva, infekciou vírusom humánneho imunodeficitu alebo korigovanou vrodenou chybou srdca boli randomizovaní na iniciálnu trojkombinačnú (macitentan, tadalafil a selexipag), alebo dvojkombinačnú (macitentan, tadalafil a placebo) liečbu. Po 26-týždňovom sledovaní sa ukázalo, že obe terapeutické stratégie znížili pľúcnu vaskulárnu rezistenciu oproti vstupnému vyšetreniu (-54 % pri trojkombinácii vs. -52 % pri dvojkombinácii). Rozdiel medzi týmito dvoma skupinami nebol štatisticky významný. Zistilo sa tiež zlepšenie výsledku šesťminútového testu chôdzou a hodnoty NT-proBNP oproti vstupnému vyšetreniu. Rozdiel medzi dvojkombináciou a trojkombináciou nedosiahol štatistickú signifikantnosť. Riziko progresie ochorenia bolo podľa exploratórnej analýzy nižšie pri trojkombinačnej liečbe. Do tejto štúdie však bol zaradený len malý počet pacientov vo funkčnej triede IV, ktorí sa vyznačujú najvyšším rizikom a mohli by najviac profitovať z kombinačnej liečby (14).

K dispozícii je tiež niekoľko dôkazov dlhodobého priaznivého účinku trojkombinačnej liečby, ktorá obsahuje parenterálny prostanooid. Pilotná retrospektívna analýza francúzskeho registra PH u 19 pacientov s vysokým rizikom jednoročnej mortality, ktorým podávali iniciálnu trojkombináciu bosentanu, epoprostenolu a sildenafilu, dokumentovala významné zlepšenie záťažovej kapacity, zníženie stredného tlaku v pľúcnicí, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a zvýšenie kardiálneho indexu po štyroch mesiacoch liečby. Väčšina pacientov sa zlepšila na úroveň funkčnej triedy NYHA I alebo II. Prežívanie bolo tiež výrazne lepšie než odhadované (15). Podobné výsledky sa zistili v súbore vysokorizikových pacientov s idiopatickou PAH, ktorí boli liečení iniciálnou kombináciou subkutánneho treprostínilu, ambrisentanu a tadalafilu. Na konci sledovania s mediánom dvoch rokov žilo všetkých 21 pacientov a priemerné riziko hodnotené podľa skóre REVEAL kleslo z 10 ± 1 na 5 ± 1 . Redukcia

rizika úmrtia pri PAH sa spájala s reverznou remodeláciou pravej komory. Echokardiograficky sa zaznamenalo zmenšenie plochy pravej predsene a komory, zníženie indexu excentricity ľavej komory a zvýšenie frakčnej zmeny plochy pravej komory, čo bolo v súlade s dokumentovaným poklesom pľúcnej vaskulárnej rezistencie (16).

Osvetliť vzťah medzi iniciálnou terapeutickou stratégiou pri stanovení diagnózy a dlhodobou perspektívou pacientov bolo cieľom nedávnej komplexnej retrospektívnej analýzy Francúzskeho registra PAH. Autori porovnávali prežívanie pacientov liečených iniciálnou trojkombináciou obsahujúcou parenterálny prostacyklín (epoprostenol) alebo jeho analóg (treprostínil), oproti pacientom liečeným dvojkombináciou, respektíve monoterapiou. Do analýzy bolo zaradených 1 611 pacientov s novodiagnostikovanou idiopatickou, hereditárnou a anorexigénmi indukovanou PAH. Pacienti, ktorí boli liečení trojkombináciou, boli síce mladší, no mali závažnejší rizikový profil. Táto skupina pacientov mala signifikantne lepšie päťročné prežívanie (92 %) než pacienti liečení dvojkombináciou (61 %) alebo monoterapiou (61 %). Uvedený rozdiel ostal významný aj po adjustácii (tzv. propensity score matching) na vek, pohlavie a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu. V skupine pacientov s vysokým rizikom sa navyše nezistil rozdiel v prežívaní pri použití monoterapie, respektíve dvojkombinačnej liečby. Iniciálna trojkombinácia liečiv bola spolu so ženským pohlavím, mladším vekom a vyššou vzdialenosťou pri šesťminútovom teste chôdzou nezávislým prediktorom lepšieho prežívania. V skupine intermediárneho rizika stúpalo prežívanie s vyšším počtom liekov v kombinácii. Naopak, u pacientov s nižším rizikom sa nedokázal rozdiel v prežívaní medzi osobami užívajúcimi monoterapiu alebo kombinačnú liečbu. Okrem toho, podiel pacientov dosahujúcich tri alebo štyri kritériá nízkeho rizika pri prvej kontrole sa zvyšoval so stúpajúcim počtom liekov v kombinácii (17). Napriek tomu, že táto štúdia má retrospektívny charakter, jej výsled-

Tabuľka 4 Navrhovaná terapeutická stratégia iniciálnej a následnej liečby (upravené podľa 20)

Table 4 Proposed initial and subsequent treatment strategy (modified according to 20)

Čas hodnotenia rizika		Riziko a navrhovaný postup		
Pri stanovení diagnózy	nízke	nižšie stredné	vyššie stredné	vysoké
		agresívna titrácia	maximálna farmakoterapia	
Návrh postupu	perorálna dvojkombinácia	perorálna dvojkombinácia	trojkombinácia s i. v. alebo s. c. prostanooidom	trojkombinácia s i. v. alebo s. c. prostanooidom
Prehodnotenie rizika po 3 mesiacoch	eskalácia liečby: úvaha o parenterálnom prostanoide u väčšiny nie nízkorizikových pacientov			
Riziko	nízke	nižšie stredné	vyššie stredné	vysoké
Návrh postupu	systematické sledovanie	eskalácia na trojkombináciu	trojkombinácia s i. v. alebo s. c. prostanooidom	trojkombinácia s i. v. alebo s. c. prostanooidom
Prehodnotenie rizika po 6 mesiacoch	nízkorizikový alebo nie nízkorizikový: nie nízkorizikový by mal dostať parenterálny prostanooid			
Riziko	nízke	stredné až vysoké		
Návrh postupu	systematické sledovanie	trojkombinácia s i. v. alebo s. c. prostanooidom		

ky podporujú význam iniciálnej trojkombinácie pri zlepšení prežívania pacientov s PAH. Intenzívna snaha o dosiahnutie nízkorizikového statusu pri kontrolnom vyšetrení pri liečbe sa môže prejavíť v lepšej dlhodobej prognóze. Podobné výsledky sa ukázali aj v jednej retrospektívnej analýze v pediatrickej populácii. Stav detí so závažnou PAH sa pri iniciálnej trojkombinačnej liečbe obsahujúcej prostanoid významne zlepšil a napriek tomu, že 47 % podstúpilo Pottsov skrat, priaznivo sa ovplyvnilo ich trojročné prežívanie (18).

Tieto výsledky dokumentujú, že dosiahnutie nízkorizikového statusu sa môže odraziť v lepšej dlhodobej prognóze. Aj u pacientov s relatívne nízkym rizikom sa preto môže uplatniť perorálna dvojkombinácia liečiv. Úloha monoterapie zostáva okrajová. U osôb s vysokým rizikom je prospešná iniciálna trojkombinácia obsahujúca parenterálny prostanoid. Epoprostenol podávaný intravenózne vo vysokých dávkach dokázal už v monoterapii znížiť pľúcnu vaskulárnu rezistenciu o 68 % (19), t. j. v podobnom rozsahu, aký sa pozoroval pri kombinačnej liečbe (15). Problematickú skupinu tvoria osoby so stredným rizikom mortality. Ide o širokú skupinu s heterogénnou distribúciou ukazovateľov rizika. Túto skupinu by preto bolo vhodné rozdeliť na pacientov s vyšším stredným rizikom (s väčším podielom vysokorizikových ukazovateľov, respektíve s priemerným rizikom blížiacim sa k vysokorizikovej skupine) a nižším stredným rizikom (s väčším podielom nízkorizikových ukazovateľov, respektíve s priemerným rizikom blížiacim sa k nízkorizikovej skupine). U pacientov s vyšším stredným rizikom by sa malo uvažovať o iniciálnej trojkombinačnej liečbe vrátane prostanoidu. U osôb s nižším stredným rizikom, kde možno iniciálne podávať perorálnu dvojkombináciu, respektíve trojkombináciu (**tabuľka 4**) (20). Zásadné je periodicky prehodnocovať riziko mortality pomocou niektorej z rizikových schém. Cieľom liečby je dosiahnuť status nízkého rizika, čo sa spája s dobrým dlhodobým prežívaním.

Záver

Napriek významným pokrokom v medikamentóznej liečbe zostáva PAH vzácne nevyliciteľné ochorenie so zlou prognózou. Súčasné terapeutické rozhodnutia sa opierajú o zhodnotenie rizika bezprostredne po stanovení diagnózy, ale aj v rámci pravidelných kontrolných vyšetrení. Základom farmakoterapie je kombinácia liečiv. Argumenty pre priaznivý vplyv kombinačnej liečby pochádzajú predovšetkým z retrospektívnych analýz registrov pacientov, dôkazov z prospektívnych a randomizovaných štúdií je naďalej nedostatok.

U pacientov s vysokým a vyšším stredným rizikom sa odporúča trojkombinačná liečba vrátane parenterálneho prostanoidu. U pacientov s nižším stredným a nízkym rizikom je odôvodnená dvojkombinácia. Monoterapia je určená pre okrajovú skupinu pacientov, ktorí netolerujú iné lieky, majú

lahkú PH, mimoriadne dobrú prognózu, prípadne sa dlhodobo nachádzajú v pásme nízkého rizika pri súčasnej monoterapii. Pri kombinačnej liečbe je potrebné zvažovať aj ďalšie faktory – toleranciu liečiv, technické aspekty kontinuálnej infúzie, ošetrovateľské, ako aj rodinnú a sociálnu podporu. Potrebne je hľadať aj nové prostriedky zamerané na iné mechanizmy než je vazodilatácia, a to je ovplyvnenie proliferatívnej zložky a funkcie pravej komory.

Literatúra

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
2. Hoeper MM, Pausch Ch, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021;2102024.
3. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* 2005;26:858-863.
4. Sadushi-Koliçi R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:735-743.
5. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801889.
6. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension *Eur Heart J* 2018;39:4175-4181.
7. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740.
8. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700889.
9. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522-2533.
10. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
11. Galie N, Barberà JA, Frost A, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834-844.
12. Schoenberg NC, Farber HW. When “AMBITION” Isn’t Good Enough: Risk Status and Dual Oral Therapy in Pulmo-

- nary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:410–411.
13. Momoi M, Hiraide T, Shinya Y, et al. Triple oral combination therapy with macitentan, riociguat, and selexipag for pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2021;15:113.
 14. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403.
 15. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014;43:1691–1697.
 16. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Upfront triple combination therapy with ambrisentan, tadalafil and subcutaneous treprostinil in incident patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2019;40(Suppl 1):4972.
 17. Boucly A, Savale L, Jaïs X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021;204:842–854.
 18. Haarman MG, Lévy M, Roofthoof MTR, et al. Upfront triple combination therapy in severe paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2021;57:2001120.
 19. Akagi S, Nakamura K, Miyaji K, et al. Marked hemodynamic improvements by high-dose epoprostenol therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2010;74:2200–2205.
 20. Cascino TM, McLaughlin VV. Upfront Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Time to Be More Ambitious than AMBITION. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:756–759.
 21. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 2021;159:337–346.