

Současné možnosti léčby plicní arteriální hypertenze v České republice, její limity a perspektivy, aktualizace terapeutického algoritmu plicní arteriální hypertenze. Odborné stanovisko Pracovní skupiny plicní cirkulace České kardiologické společnosti

(Current treatment options of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic, its limitations and perspectives, update of the therapeutic algorithm for pulmonary arterial hypertension. Expert consensus statement of the Working Group on Pulmonary Circulation of the Czech Society of Cardiology)

Pavel Jansa^a, David Ambrož^a, Marián Felšöci^b, Lucie Miksová^a, Jan Přeček^c, Hikmet Al-Hiti^d, Radek Pudil^e, Martin Hutyrá^c

^a Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

^b Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^c I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Palackého univerzity v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc, Česká republika

^d Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

^e I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové, Hradec Králové, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 17. 3. 2025

Přijat: 18. 3. 2025

Dostupný online: 6. 4. 2025

Klíčová slova:

Aktivin

Farmakoterapie

Kostní morfogenetický protein

Plicní arteriální hypertenze

Sotatercept

SOUHRN

Plicní hypertenze je definována jako syndrom charakterizovaný zvýšením středního tlaku v plicnici > 20 mm Hg. Plicní arteriální hypertenze (PAH) je vzácné onemocnění, které tvoří přibližně 1 % všech případů chronické plicní hypertenze. V patofyziologii je rozhodující iniciálně vazokonstrikce a pak remodelace na úrovni plicních arteriol provázená postupným nárůstem plicní cévní rezistence a chronickým tlakovým zatížením pravé komory srdeční. V léčbě PAH dominuje farmakoterapie. U nemocných s pozitivním vazodilatačním testem je indikována léčba vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů. V případě negativního testu (většina nemocných) je indikována farmakoterapie prostanoidy, agonisty prostacyklinových receptorů, antagonisty endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy (iniciální kombinační léčba u pacientů bez kardiopulmonálních komorbidit, iniciální monoterapie u pacientů s kardiopulmonálními komorbiditami, opakovaná reevaluace během sledování a adekvátní modifikace léčby). Nadále vysoká mortalita pacientů léčených v současné době pro PAH podle těchto doporučení dokumentuje naléhavou potřebu nejen časnější diagnózy, ale také účinnější léčby. Zásadní změnu ve farmakoterapii PAH od posledních doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) / Evropské respirační společnosti (ERS) z roku 2022 představuje sotatercept, který vede k navození balancované signalizace mezi proliferacím působením signální cesty aktivinu a antiproliferačním působením kostního morfogenetického proteinu. Vazbou na ligandy receptoru pro aktivin moduluje sotatercept proliferaci, a tak představuje první terapeutickou možnost u PAH dominantně ovlivnit cévní remodelaci na úrovni plicních arteriol jako klíčový patogenetický mechanismus.

© 2025, ČKS.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D., Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, Česká republika, e-mail: pavel.jansa@vfn.cz, jansapavel@yahoo.com

DOI: 10.33678/cor.2025.046

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is defined as a syndrome characterized by an increase of the mean pulmonary artery pressure >20 mmHg. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease that accounts for approximately 1% of all cases of chronic pulmonary hypertension. In the pathophysiology, the key factor is initially vasoconstriction, followed by remodeling of pulmonary arterioles, accompanied by an increase of pulmonary vascular resistance and the right ventricle chronic pressure overload. In the treatment of PAH, medical therapy is dominant. Patients with a positive vasoreactivity testing are indicated for treatment with high doses of calcium channel blockers. In the case of a negative test (in most patients), medical therapy with prostanoids, prostacyclin receptor agonists, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, and soluble guanylate cyclase stimulators is indicated (initial combination therapy for patients without cardiopulmonary comorbidities, initial monotherapy for patients with cardiopulmonary comorbidities, repeated reevaluation during follow-up and appropriate modification of treatment). The still high mortality of patients currently treated for PAH according to these recommendations documents the urgent need not only for earlier diagnosis but also for a more effective treatment. A major change in the medical therapy of PAH since the last 2022 ESC/ERS guidelines is sotatercept, which leads to the induction of balanced signaling between the proliferative effects of the activin signaling pathway and the antiproliferative effects of bone morphogenetic protein. By binding to activin receptor ligands, sotatercept modulates proliferation and thus represents the first therapeutic option to predominantly influence vascular remodeling of pulmonary arterioles, which is a key pathophysiological mechanism in PAH.

Keywords:

Activin
Bone morphogenetic protein
Medical therapy
Pulmonary arterial hypertension
Sotatercept

Úvod

Plicní hypertenze je syndrom charakterizovaný zvýšením krevního tlaku v plicnici postihující zhruba 1 % dospělé populace, ve věku nad 60 let je výskyt častější. Hemodynamicky je plicní hypertenze definována zvýšením středního tlaku v plicnici > 20 mm Hg. Většina případů (95 %) souvisí s onemocněním levého srdce a plic. Asi 1 % plicních hypertenzí představuje plicní arteriální hypertenze (PAH).¹

PAH představuje vzácné progresivní a potenciálně fatální onemocnění plicní mikrocirkulace, které postihuje muže i ženy ve všech věkových skupinách. Z hlediska hemodynamické definice se jedná o prekapilární plicní hypertenzi – zvýšený střední tlak v plicnici (PAMP > 20 mm Hg), normální tlak v zaklínění (PCW ≤ 15 mm Hg) a vyšší plicní cévní rezistence (PVR > 2 Woodovy jednotky).

Do skupiny PAH je řazena především idiopatická PAH, u níž dosud neznáme vyvolávající faktor. U hereditární formy není vyvolávající faktor rovněž znám. Onemocnění se však dává do souvislosti s některými genovými mutacemi. Dále patří do této skupiny řada stavů, kde je PAH asociována se známým vyvolávajícím faktorem (systémové onemocnění pojiva, vrozená zkratová srdeční vada, portální hypertenze, užívání některých léků a toxických látek, schistosomiáza nebo HIV infekce) nebo je způsobena poškozením venul a kapilár.

Doporučení ESC/ERS pro léčbu PAH

Poslední doporučené postupy ESC/ERS pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze z roku 2022 dělí terapeutické možnosti PAH na **léčbu podpůrnou** (antikoagulační léčba, léčba pravostranného srdečního selhání, oxygenoterapie, rehabilitace, psychosociální podpora), **léčbu specifickou** (vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy, agonisty prostacyklinových receptorů, antagonisty endotelinových receptorů, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy) a **léčbu nefarmakologickou** (balonková atriální septostomie, transplantace plic).

U pacientů se **zachovanou vazoreaktivitou** (pouze několik procent nemocných s PAH) je indikována léčba vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů za pečlivé monitorace trvání příznivé odpovědi na tuto terapii. Ta je definována jako funkční třída I nebo II, normální koncentrace natriuretických peptidů, střední tlak v plicnici < 30 mm Hg a plicní cévní rezistence < 4 Woodovy jednotky. Při progresi je indikována reevaluace a ve většině případů kombinace stávající léčby blokátory kalciových kanálů s léky ovlivňujícími signální cestu endotelinu, NO a prostacyklinu.

Nemocné bez zachované vazoreaktivity (většina nemocných s PAH) bez přítomnosti kardiopulmonálních komorbidit (obezita, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, onemocnění plicního parenchymu), které mohou být příčinou latentní postkapilární složky plicní hypertenze, léčíme na základě rizikové stratifikace. Ta vychází z hodnocení klinických, funkčních, zátěžových, biochemických a hemodynamických parametrů a z nálezu na zobrazovacích metodách (**tabulka 1**). Odhad roční mortality pacientů v nízkém riziku je < 5 %, u pacientů ve středním riziku 5–20 %, u pacientů ve vysokém riziku > 20 %. Pacienty diagnostikované **v nízkém a středním riziku** je doporučeno léčit iniciálně perorální dvojkombinací specifické léčby, především léky ze skupiny inhibitorů fosfodiesterázy 5 a antagonistů receptorů pro endotelin. U nemocných **s vysokým rizikem** je metodou volby iniciální kombinací léčba včetně intravenózních analogů prostacyklinu a dále má být zvaženo zařazení na čekací listinu k transplantaci plic.

U nemocných s přítomnými kardiopulmonálními komorbiditami je léčba zahajována monoterapií inhibitory fosfodiesterázy 5 nebo antagonisty receptorů pro endotelin s pečlivým dalším sledováním a individualizovanou modifikací léčby.

Po zahájení iniciální terapie je mandatorní opakovaná **reevaluace**, většinou v intervalu tří až šesti měsíců. Ke stanovení rizikového profilu je navržen neinvazivní model vycházející ze tří parametrů, který umožňuje kategorizovat pacienty do nízkého, nižšího středního, vyššího střed-

Tabulka 1 – Hodnocení rizika u PAH při diagnóze – třístupňový model (upraveno podle 1)

Determinanty prognózy (odhadovaná 1roční mortalita)	Nízké riziko (< 5 %)	Střední riziko (5–20 %)	Vysoké riziko (> 20 %)
Klinická pozorování a modifikovatelné proměnné			
Příznaky pravostranného srdečního selhání	Nepřítomny	Nepřítomny	Přítomny
Progrese symptomů a klinická manifestace	Ne	Pomalá	Rychlá
Synkopa	Ne	Občasná synkopa	Opakovaná synkopa
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD	> 440 m	165–440 m	< 165 m
CPET	Max VO_2 > 15 ml/min/kg (> 65 % norm.). Sklon VE/VCO_2 < 36	Max VO_2 11–15 ml/min/kg (35–65 % norm.). Sklon VE/VCO_2 36–44	Max VO_2 < 11 ml/min/kg (< 35 % norm.). Sklon VE/VCO_2 > 44
Biomarkery: BNP nebo NT-proBNP	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50–800 ng/l NT-proBNP 300–1 100 ng/l	BNP > 800 ng/l NT-proBNP > 1 100 ng/l
Echokardiografie	Plocha PS < 18 cm ² TAPSE/sPAP > 0,32 mm/mm Hg Bez perikardiálního výpotku	Plocha PS 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/mm Hg Minimální perikardiální výpotek	Plocha PS > 26 cm ² TAPSE/sPAP < 0,19 mm/mm Hg Střední až velký perikardiální výpotek
CMR	EF PK > 54 % SVI > 40 ml/m ² RVESVI < 42 ml/m ²	EF PK 37–54 % SVI 26–40 ml/m ² RVESVI 42–54 ml/m ²	EF PK < 37 % SVI < 26 ml/m ² RVESVI > 54 ml/m ²
Hemodynamika	RAP < 8 mm Hg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SVI > 38 ml/m ² SvO ₂ > 65 %	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ² SVI 31–38 ml/m ² SvO ₂ 60–65 %	RAP > 14 mm Hg CI < 2,0 l/min/m ² SVI < 31 ml/m ² SvO ₂ < 60 %

6MWD – vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí; BNP – natriuretický peptid typu B; CI – srdeční index; CMR – magnetická rezonance srdce; CPET – kardiopulmonální zátěžový test; EF – ejekční frakce; HF – srdeční selhání; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; PAH – plicní arteriální hypertenze; PK – pravá komora; pred. – předpokládaný; RA – pravá síň; RAP – tlak v pravé síni; RVESVI – index end-systolického objemu pravé komory; sPAP – systolický plicní arteriální tlak; SVI – indexovaný tepový objem; SvO₂ – saturace smíšené žilní krve kyslíkem; TAPSE – systolická exkurze roviny trikuspidálního prstence (anulu); VE/VCO₂ – ventilační ekvivalenty pro oxid uhličitý; VO₂ – spotřeba kyslíku; WHO-FC – funkční třída Světové zdravotnické organizace.

Přidělené body: zelený (1), žlutý (2), červený (3)

Výpočet: Součet bodů 6–8 parametrů dělený počtem použitých parametrů

Stratifikace: Nízké riziko 1,0–1,49, střední riziko 1,5–2,49, vysoké riziko ≥ 2,5

Tabulka 2 – Hodnocení rizika u PAH během sledování – čtyřstupňový model (upraveno podle 1)

Determinanty prognózy	Nízké riziko	Nižší střední riziko	Vyšší střední riziko	Vysoké riziko
Přidělené body	1	2	3	4
WHO-FC	I nebo II	–	III	IV
6MWD, m	> 440	320–440	165–319	< 165
BNP nebo	< 50	50–199	200–800	> 800
NT-proBNP, ng/l	< 300	300–649	650–1 100	> 1 100

6MWD – vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí; BNP – natriuretický peptid typu B; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B; WHO-FC – funkční třída Světové zdravotnické organizace.

Výpočet: Součet bodů dělený počtem použitých parametrů

Stratifikace: Nízké riziko 1,0–1,49, nižší střední riziko 1,5–2,49, vyšší střední riziko 2,5–3,49, vysoké riziko ≥ 3,5

ního a vysokého rizika (**tabulka 2**). Cílem terapie je udržení nebo dosažení nízkorizikového profilu.

U pacientů, kteří jsou během sledování v nízkém riziku, se pokračuje v iniciační terapii. U pacientů, kteří jsou

během sledování v nižším středním riziku, je doporučena kombinace s agonisty prostacyklinových receptorů nebo terapeutický switch inhibitorů fosfodiesterázy 5 za stimulator solubilní guanylátcyklázy. U pacientů, kteří jsou bě-

hem sledování ve vyšším středním riziku, je doporučena kombinace s parenterálními (intravenózními nebo subkutánními) prostanoidy, případně zvažování transplantace plic.

Vzhledem k tomu, že všechny léky zahrnované dnes do specifické léčby PAH byly testovány na populacích, kde byla použita starší definice PAH (PAMP ≥ 25 mm Hg, PCW ≤ 15 mm Hg, PVR ≥ 3 Woodovy jednotky), indikace specifické léčby respektuje nadále tuto definici.

Limity současné farmakoterapie PAH a její perspektivy

Současná farmakoterapie má nepochybně významný příznivý vliv na symptomy a zátěžovou kapacitu nemocných. Ovlivnění přežití však nadále zůstává velkým problémem. Před érou moderní farmakoterapie byl medián přežití PAH 2,8 roku.²

Ve velkém evropském registru COMPERA bylo jednoleté přežití pacientů diagnostikovaných pro PAH v letech 2015–2019 a léčených podle aktuálních doporučených postupů 90,8 % a tříleté přežití 70,5 %.³

Data z francouzského registru ukazují, že pacienti s diagnostikovanou PAH v letech 2009–2020 léčení podle aktuálních doporučení nedosáhli při první kontrole od zahájení terapie (medián doby od stanovení diagnózy 5,1 měsíce) nízkorizikového profilu v 69 %.⁴

V ČR existuje od roku 2008 databáze pacientů s PAH – registr REPLY (REgistr PLicní hYpertenze v ČR). Kumulativní roční mortalita pacientů diagnostikovaných v letech 2008–2019 pro idiopatickou a familiární PAH činila 12,2 %, tříletá kumulativní mortalita byla 38,5 %. To nepředstavuje zlepšení proti přežití kohorty s diagnostikovanou PAH v ČR v letech 2000–2007.⁵

Nadále vysoká mortalita pacientů léčených v současné době pro PAH podle aktuálních doporučení dokumentuje naléhavou potřebu nejen časnější diagnózy, ale také účinnější léčby.

Perspektivy farmakoterapie PAH se opírají o 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 experimentálních modelů chronické plicní hypertenze. Mimo jiné jejich zřejmá nedokonalost je jednou z příčin poklesu procenta látek úspěšně testovaných preklinicky a následně úspěšně i v klinických studiích. Před 20 lety bylo procento látek testovaných v klinických studiích a následně úspěšně uvedených do klinické praxe 21 % z těch, u nichž byly klinické studie zahájeny. V současnosti je to jen 16 %. Zhruba 50 % testovaných léčiv selhává z důvodu nedostatečné účinnosti, zhruba 25 % pro nepříznivý bezpečnostní profil.⁶

Od publikace posledních doporučení ESC/ERS pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v roce 2022 je patrný posun v terapeutické inovaci – ve Spojených státech amerických i Evropské unii byl pro léčbu PAH registrován sotatercept, publikovaná studie AFFILIATE dokumentovala účinnost a bezpečnost titrace sildenafilu až do dávky 3x 80 mg a konečně data ze studie A DUE přinášejí evidenci

o účinnosti a bezpečnosti první fixní kombinace u PAH – macitentanu a tadalafilu v jedné tabletě. Nadějný se rovněž jeví serralutinib (inhalační tyrozinkinázový inhibitor receptorů pro růstový faktor z destiček [PDGF] a kolonie stimulující faktor [CSF-1]), s nímž probíhá studie 3. fáze.^{7,8}

Sotatercept

Sotatercept je nový lék s odlišným mechanismem účinku v porovnání s většinou léčiv využívaných ke specifické terapii PAH (většina léčiv cílí na vazokonstrikční a vazodilatační signální dráhy, jejich antiremodelační potenciál není dominantní). Jedná se o rekombinantní fúzní protein, který se skládá z extracelulární domény ActRIIA a z Fc fragmentu lidského imunoglobulinu IgG₁. Vychytává nadbytečný aktivin-A a další ligandy ActRIIA. Blokováním aktivace molekul SMAD2/3 zprostředkované faktorem 8 růstové diferenciaci (GDF-8), GDF-11 a aktivinem inhibuje sotatercept proliferaci v oblasti plicních arteriol a obnovuje rovnováhu mezi proliferací podporující dráhou (zprostředkovanou ActRIIA/SMAD2/3) a proliferaci inhibující dráhou (zprostředkovanou BMPRII/SMAD1/5/8).⁹

Evidenci pro zásadní změnu farmakoterapie PAH od publikace posledních doporučení ESC/ERS z roku 2022 přinesla publikace studie STELLAR.¹⁰ Do projektu byli zařazeni pacienti s průměrnou dobou od stanovení diagnózy devět let, kteří byli ve 34,7 % léčení dvojkombinací specifické léčby a v 61,3 % trojkombinací. Celkem 39,9 % nemocných bylo léčeno parenterálními prostanoidy. Pacienti dostávali po dobu 24 týdnů k chronické léčbě sotatercept nebo placebo. Ve skupině léčené sotaterceptem iniciálně v dávce 0,3 mg/kg, která byla po 21 dnech zvýšena na 0,7 mg/kg/min, bylo po 24 týdnech ve srovnání s placebem patrné výrazné zlepšení zátěžové kapacity měřené vzdáleností při testu šestiminutovou chůzí o 40,8 m. Kromě toho vedl sotatercept k výraznému zlepšení hemodynamiky (zejména mimořádně významný byl pokles PAMP o 13,6 mm Hg), funkční třídy podle New York Heart Association (NYHA), kvality života, dále léčba vedla k významnému poklesu koncentrace N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) a k oddálení doby do klinického zhoršení. V otevřeném prodloužení studie STELLAR příznivé účinky přetrvávaly.¹¹

V post hoc analýze výsledků echokardiografie a invazivní hemodynamiky ze studie STELLAR je vedle zlepšení tlaku v plicnici, plicní cévní rezistence a compliance patrné významné zlepšení řady parametrů funkce pravé komory a ventrikulo-arteriální interakce v plicní cirkulaci.¹²

Pozitivní jsou také výsledky druhé studie 3. fáze se sotaterceptem (studie ZENITH), která analyzovala redukcí rizika úmrtí, hospitalizace pro PAH a nutnosti transplantace u pacientů s PAH ve funkční třídě NYHA III a IV, ve vysokém riziku úmrtí, kteří již užívali maximální tolerovanou specifickou léčbu.¹³ Jedná se historicky o první studii u PAH, kde výsledky interim analýzy odpovídaly dosažení cílového ukazatele.

Placebem kontrolovaná studie 3. fáze HYPERION zařazovala léčené pacienty s PAH nadále ve středním a vysokém riziku s dobou od diagnózy nejdéle 12 měsíců. Cílem bylo analyzovat, zda přidání sotaterceptu změní dobu do klinického zhoršení. Na základě dosud dostupných pře-

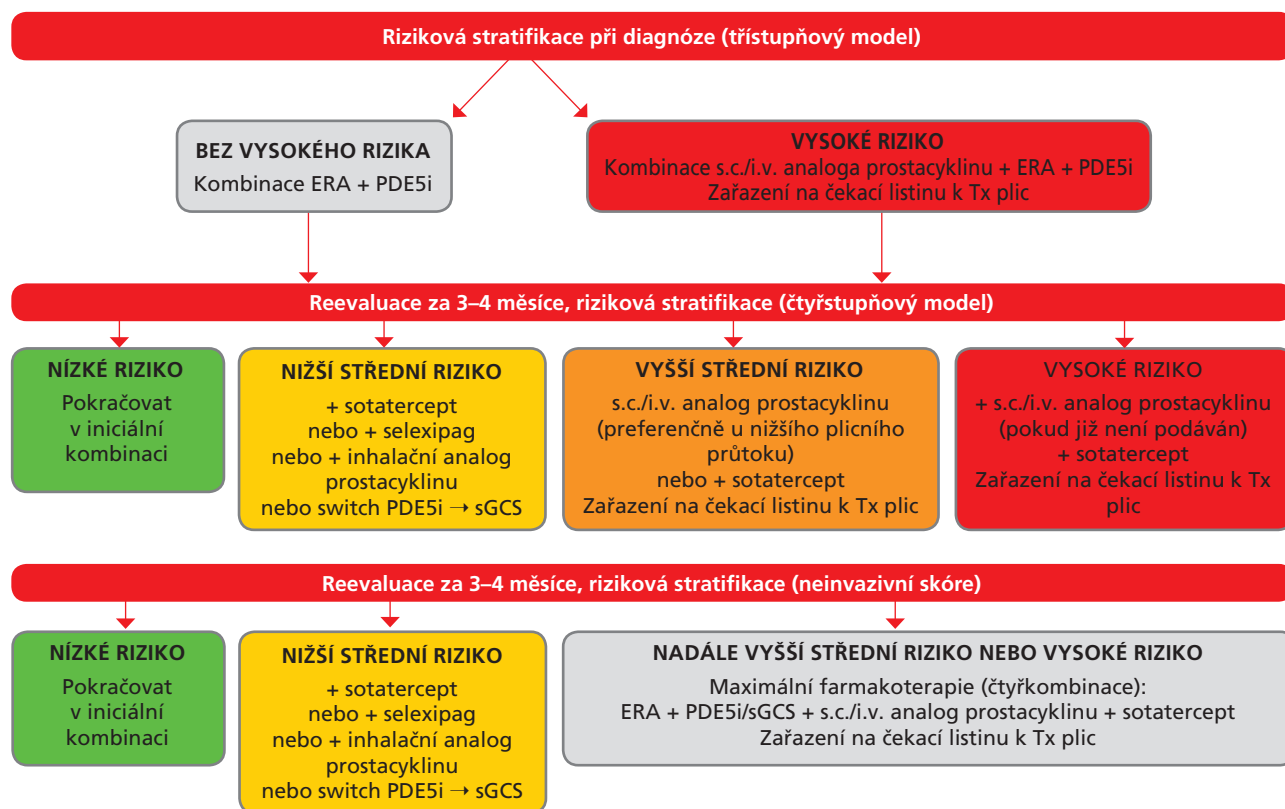
svědčivých dat z celého klinického programu se sotaterceptem u PAH, zejména na základě příznivých výsledků interim analýzy studie ZENITH, byla studie HYPERION předčasně ukončena i s ohledem na etické aspekty využití placebové skupiny a všem účastníkům byla nabídnuta možnost pokračovat v otevřeném prodloužení na aktivní léčbě.¹⁴

Modifikace terapeutického algoritmu pro PAH

Nově získaná evidence o účinnosti a bezpečnosti sotaterceptu vedla na 7. světovém sympoziu o plicní hypertenzi (Barcelona, červen–červenec 2024) k návrhu modifikace stávajícího doporučení léčby.¹⁵ Modifikovaný algoritmus ESC/ERS zahrnuje vedle dalších změn především určení pozice sotaterceptu. Sotatercept je začleněn jako doporučená kombinální léčba u pacientů, u nichž iniciační léčba nevedla k dosažení nízkorizikového profilu. Vzhledem k mechanismu účinku sotaterceptu (antiremodelační působení) a silné evidenci o vysoké účinnosti a dobrém bezpečnostním profilu je tato doporučená pozice sotaterceptu v navrženém terapeutickém algoritmu zásadní, ostatní lékové skupiny používané u PAH se totiž nevyznačují primárně antiremodelačním působením.

Navržené změny terapeutického algoritmu, které se týkají pacientů s PAH bez zachované vazoreaktivity, kde etiologie onemocnění je idiopatická, hereditární, asociovaná se systémovými onemocněními pojiva, korigovanými vrozenými srdečními vadami, užíváním některých léků a toxických látek, zahrnují tyto modifikace (obr. 1):

1. Je vypuštěn zvláštní algoritmus pro pacienty s kardiopulmonálními komorbiditami. Je kladen důraz na pečlivé diferenciallydiagnostické odlišení jednotlivých skupin plicní hypertenze. Nemocní správně diagnostikovaní jako pacienti s PAH mohou profitovat z kombinální léčby i v případě zátěže komorbiditami za podmínky pečlivého sledování a monitorace možných nežádoucích účinků léčby.
2. U nově diagnostikovaných pacientů je redukována kategorizace podle rizika na pacienty s vysokým rizikem a bez vysokého rizika.
3. Iniciační léčba u pacientů bez vysokého rizika spočívá v kombinaci inhibitoru fosfodiesterázy 5 a antagonisty receptorů pro endotelin.
4. Iniciační léčba u pacientů s vysokým rizikem spočívá v kombinaci inhibitoru fosfodiesterázy 5, antagonisty receptorů pro endotelin a podkožně nebo intravenózně podávaného analoga prostacyklinu.
5. První reevaluační návštěva se má uskutečnit za tři až čtyři měsíce od diagnózy s cílem včas identifikovat suboptimální odpověď na zahájenou léčbu.
6. U pacientů v nízkém riziku při kontrolním vyšetření je indikováno pokračování v zahájené léčbě.
7. U pacientů v nižším středním riziku při kontrolním vyšetření je indikována kombinace iniciační léčby se sotaterceptem, případně kombinace s agonistou prostacyklinových receptorů, inhalačním analogem prostacyklinu nebo terapeutický switch inhibitorů fosfodiesterázy 5 za stimulator solubilní guanylát-cyklázy.



Obr. 1 – Modifikovaný terapeutický algoritmus PAH. ERA – antagonisté receptorů pro endotelin; PDE5i – inhibitory fosfodiesterázy 5; sGCS – stimulator solubilní guanylát-cyklázy; Tx – transplantace.

8. U pacientů ve vyšším středním riziku při kontrolním vyšetření je indikována kombinace iniciační léčby s podkožně nebo intravenózně podávaným analogem prostacyklinu (preferenčně zejména u pacientů s nižším klidovým plicním průtokem) nebo se sotaterceptem.
9. U pacientů ve vysokém riziku při kontrolním vyšetření je indikována kombinace iniciační léčby s podkožně nebo intravenózně podávaným analogem prostacyklinu, pokud již nebyla zahájena iniciačně. Pokud je nemocný léčen trojkombinací klasické specifické léčby, je indikována kombinace se sotaterceptem.
10. U pacientů ve vyšším středním a vysokém riziku při následných kontrolních vyšetřeních je indikována maximální farmakoterapie (čtyřkombinace) – kombinace inhibitoru fosfodiesterázy 5 nebo stimulatoru solubilní guanylátcyklázy, antagonisty receptorů pro endotelin, podkožně nebo intravenózně podávaného analoga prostacyklinu a sotaterceptu.
11. Zařazení na čekací listinu k transplantaci plic je indikováno u pacientů ve vysokém riziku při diagnóze, dále při podezření na plicní venookluzivní nemoc nebo plicní kapilární hemangiomatózu. Při dalším sledování je indikací zařazení na čekací listinu progresu nebo perzistence v kategorii vyššího středního a vysokého rizika.

Praktické aspekty související s léčbou sotaterceptem

Garantem koncepce péče o pacienty s PAH v České republice je Česká kardiologická společnost a její Pracovní skupina plicní cirkulace. Síť center pro diagnostiku a léčbu PAH v ČR zahrnuje centrum ve VFN v Praze (II. interní klinika 1. LF UK a VFN), v IKEM (Kardiologická klinika) a ve FN Olomouc (I. interní klinika – kardiologická). Centrum ve VFN v Praze je součástí Evropské referenční sítě ERN LUNG a má statut centra vysoce specializované péče o vzácná onemocnění. Síť center pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze v ČR je z hlediska kapacity a expertizy zcela dostatečná, jak vychází také ze schváleného Národního kardiiovaskulárního plánu.¹⁶

Léčba sotaterceptem bude indikována a předepisována centry pro diagnostiku a léčbu plicní hypertenze. Kontraindikací léčby sotaterceptem je gravidita a kojení a trombocytopenie $< 50 \times 10^9/l$. Zvláštní pozornosti je třeba u polymorbidních nemocných, u pacientů s vyšší koncentrací hemoglobinu, v případě substituce železem, u pacientů s arteriální hypertenzí, trombocytopenií a s vyšším rizikem přítomnosti teleangiektázií (systémová onemocnění pojiva, Oslerův–Weberův–Renduův syndrom). Nemáme evidenci o léčbě sotaterceptem u nemocných s Eisenmengerovým syndromem a u portopulmonální hypertenze.

Před zahájením léčby sotaterceptem a následně při jejím vedení je nezbytné stanovení počtu trombocytů a koncentrace hemoglobinu. Při léčbě je nutno respektovat platné SPC.

Literatura

1. Humbert M, Kovacs K, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by 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 for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022;43:3618–3731.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
3. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102024.
4. Boucly A, Beurnier A, Turquier S, et al. Risk stratification refinements with inclusion of haemodynamic variables at follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2024;64:2400197.
5. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. *BMC Pulm Med* 2014;14:45.
6. Sommer N, Ghofrani A, Pak O, et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2021;178:6–30.
7. Hoeper MM, Ewert R, Jansa P, et al. Randomized, multicenter study to assess the effects of different doses of sildenafil on mortality in adults with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2024;149:1949–1959.
8. Grünig E, Jansa P, Fan F, et al. Randomized trial of macitentan/tadalafil single-tablet combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:473–484.
9. Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021;57:2002341.
10. Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2023;388:1478–1490.
11. Preston IR, Badesch D, Ghofrani HA. A Long-Term Follow-Up Study of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Interim Results of SOTERIA. *Eur Respir J* 2025 Feb 20:2401435. Online ahead of print.
12. Souza R, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Effects of sotatercept on haemodynamics and right heart function: analysis of STELLAR trial. *Eur Respir J* 2023;62:2301107.
13. Merck Announces Pivotal Phase 3 ZENITH Trial Evaluating WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) Met Primary Endpoint at Interim Analysis. Online. In: merck.com. Dostupné z: <https://www.merck.com/news/merck-announces-pivotal-phase-3-zenith-trial-evaluating-winrevair-sotatercept-csrk-met-primary-endpoint-at-interim-analysis/> [citováno 2025-04-07].
14. Merck Announces Decision to Stop Phase 3 HYPERION Trial Evaluating WINREVAIR™ (sotatercept-csrk) Early and Move to Final Analysis. Online. In: merck.com. Dostupné z: https://www.merck.com/news/merck-announces-decision-to-stop-phase-3-hyperion-trial-evaluating-winrevair-sotatercept-csrk-early-and-move-to-final-analysis/#xd_co_f=OGY5MzBmYjQtYTEyOS00MWQzLWl3MTQNTlxiZjM4MGYMTVtk [citováno 2025-04-07].
15. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325.
16. Národní kardiiovaskulární plán ČR na období 2025 – 2035. Online. In: Ministerstvo zdravotnictví ČR. Dostupné z: <https://mzd.gov.cz/narodni-kardiiovaskularni-plan-cr-na-obdobi-2025-2035/> [citováno 2025-04-07].