Plicní arteriální hypertenze indukovaná léky

PharmDr. Romana Přikrylová, doc. MUDr. Pavel Jansa, Ph.D.
Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Plicní arteriální hypertenze (PAH) je vzácné onemocnění, charakterizované progresivní obliterací plicních arteriol s následným zvýšením tlaku v plicnici a plicní cévní rezistence. To vede k přetížení pravé srdeční komory a k jejímu selhání. Výskyt PAH je mimo jiné spojován s užíváním některých léků. Poprvé byla tato souvislost pozorována po užívání anorektik, zejména aminorexu, fenfluraminu a benfluorexu. Tyto léky byly staženy z trhu pro potvrzené riziko rozvoje PAH. Dalšími léky, které představují riziko vzniku a rozvoje PAH, se ukázaly být amfetaminy a od nich odvozené molekuly fentermin a mazindol. I když se u nich přímá souvislost se vznikem PAH nepotvrdila, jsou považovány za rizikové. Inhibitory tyrozinkináz, zejména dasatinib (duální inhibitor BCR/ABL kinázy a SRC kináz), je spojen s případy závažné PAH, částečně reverzibilní po jeho vysazení. Byly popsány případy PAH po terapii interferonem alfa a interferonem beta. Bylo hlášeno také několik případů PAH po užívání esenciální aminokyseliny L-tryptofanu u pacientů se syndromem eozinofilie – myalgie, ale také u pacientů, kteří neměli myalgii ani eozinofilii. Fenylpropanolamin, adrenomimetikum používané k dekongesci sliznic, vyvolal smrt sedmiletého chlapce, což podpořilo výsledky studie SOPHIA, zabývající se hypotézou rizika PAH při užívání fenylpropanolaminu. Antiparkinsonikum pergolid bylo staženo z trhu pro prokázané riziko valvulopatií a byl popsán případ izolované PAH po užívání pergolidu. Také inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) mohou vyvolat perzistující plicní hypertenzi u novorozenců (PPHN). Řada případů PAH po užívání těchto léků je publikovaná jen jako kazuistická sdělení, naznačující individuální citlivost vůči vzniku a rozvoji PAH. K potvrzení souvislosti mezi užíváním těchto léků a vznikem PAH by bylo potřeba větších studií, což je vzhledem k povaze PAH jako vzácného onemocnění problematické.

Klíčová slova: plicní arteriální hypertenze vyvolaná léky, anorektika, dasatinib, interferon alfa, interferon beta, L-tryptofan, fenylpropanolamin, pergolid, SSRI.

Drug Induced Pulmonary Arterial Hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease characterized by progressive obliteration of pulmonary arterioles, increase of pressure in the pulmonary artery and pulmonary vascular resistance. These factors lead to overload of the right ventricle and its failure. PAH is among others associated with the use of some drugs. For the first time, this relationship has been observed with the use of anorexigens (aminorex, fenfluramine and benfluorex). These drugs were after withdrawn from the market for a confirmed risk of PAH developing. Amphetamines, phentermine and mazindol have also been shown as the other drugs posing a risk of PAH induction and developing. Although their direct connection with PAH induction has not been confirmed, they are considered to be dangerous. Tyrosine kinase inhibitors, especially dasatinib (a dual BCR / ABL kinase and SRC kinases inhibitor) are associated with cases of severe PAH, partially reversible after discontinuation. The cases of PAH following interferon therapy have been reported in alpha and beta interferon. Several cases of PAH following the use of essential amino acid L-tryptophan in patients suffered with the eosinophilia-myalgia syndrome have been reported, but otherwise PAH have been observed also in patients who did not have myalgia or eosinophilia. Phenylpropanolamine (indicated to decongest mucous membranes) caused the death of a seven-years-old boy.This case supported the results of the SOPHIA study with the hypothesis of the risk of PAH in phenylpropanolamine users. Antiparkinsonic drug Pergolide was also withdrawn from the market for the proven risk of valvulopathy and due to potential association with PAH. Serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) may also cause persisting pulmonary hypertension of newborns (PPHN). Many cases of PAH following the use of these drugs are published only as a case report, indi-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Romana Přikrylová, romana@prikryl.org
Centrum pro plicní hypertenzi, II. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha
U Nemocnice 2, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(5): 259–264
Článek přijat redakcí: 26. 7. 2018
Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2018

cating individual sensitivity to the onset and development of PAH. Larger studies would be needed to confirm the relationship between the use of these drugs and PAH, which is problematic because PAH is a rare disease.

Key words: drug induced pulmonary hypertension, anorexigens, dasatinib, interferon alpha, interferon beta, L-tryptophan, phenylpropanolamine, pergolide, SSRI.

Úvod

Plicní hypertenze je syndrom definovaný jako zvýšení středního tlaku v plicnici (PAPm) ≥ 25 mm Hg, potvrzený pravostrannou srdeční katetrizací (1).

Plicní hypertenze (PH) může provázet a komplikovat řadu chorob, zejména onemocnění srdce a plic. Klasifikace PH dělí plicní hypertenzi do pěti skupin, podle klinických příznaků, patogeneze, hemodynamických charakteristik a léčebné strategie.

Nejméně častou formou PH je plicní arteriální hypertenze (PAH), relativně vzácné onemocnění s minimální prevalencí 15 případů na milion dospělých obyvatel v evropské populaci a minimální roční incidencí 2–3 případy na milion obyvatel (2). V České republice je výskyt PAH vyšší než udávaný minimální výskyt v evropské populaci, pravděpodobně díky lepší detekci onemocnění a centralizaci péče o pacienty s PAH (3). PAH je hemodynamicky definována PAPm ≥ 25 mm Hg a současně tlakem v zaklínění (PAWP) ≤ 15 mg Hg a plicní cévní rezistencí PVR >3 WU (Woodovy jednotky).

Patogeneze PAH

Na rozvoji PAH se podílí kombinace zevních a genetických faktorů, vytvářejících podmínky pro vznik nemoci. Nejvýznamnějším genetickým faktorem je mutace genu receptoru kostního morfologického proteinu typ II (BMPR2) (4, 5). Tento receptor je součástí signální dráhy zodpovědné za vaskulární homeostázu v plicním řečišti. BMP u zdravých jedinců inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu svalových buněk stěny plicních arteriol a má proapoptický účinek na buňky endotelu. U nemocných s PAH BMP naopak podporuje proliferaci svalových buněk a má proapoptický účinek na buňky hladké svaloviny i endotelu cévní stěny. Častěji jsou nositelkami mutovaného genu ženy.

Patogenetické mechanismy vzniku a rozvoje PAH zahrnují vazokonstrikci, remodelaci, zánět a trombózy v důsledku relativně vyšší produkce faktorů s vazokonstrikčními, růstovými a trombogenními účinky než faktorů s účinky vazodilatačními, antiproliferačními a antitrombotickými.

V časné fázi onemocnění se uplatňuje hlavně vazokonstrikce. Je řízena třemi hlavními signálními drahami, na nichž se uplatňuje endotelin 1, oxid dusnatý a prostacyklin (6).

Pacienti s PAH mají zvýšenou plazmatickou hladinu endotelinu 1 a serotoninu. Oba mediátory podporují proliferaci buněk. Endotelin 1 je silný vazokonstriktor, zejména v plicním řečišti, podporuje proliferaci buněk hl. svaloviny cév a agregaci trombocytů (7).

Oxid dusnatý cestou cyklického GMP navozuje vazodilataci a proliferaci. U pacientů s PAH je prokázána snížená aktivita endoteliální syntézy oxidu dusnatého (NO). Naopak je zvýšena aktivita syntézy NO v plexiformních lézích, pravděpodobně tam zvyšuje proliferaci endoteliálních buněk (5, 7).

Rovnováha metabolitů kyseliny arachidonové je porušena, a to ve prospěch tromboxanu vůči prostacyklinu. Jelikož je prostacyklin silný vazodilatátor, inhibitor aktivace trombocytů a má antiproliferační účinky a tromboxan má naopak účinky vazokonstrikční a podporuje agregaci destiček, přispívá porušení rovnováhy ve prospěch tromboxanu ke zvyšování tlaku v plicním řečišti a tvorbě trombů.

Mezi další faktory, podílející se na vazokonstrikci, patří vazoaktivní intestinální peptid, jehož hladina je u pacientů s PAH v séru i plicní tkáni snížena (6, 7).

Na vazokonstrikci a proliferaci se podílejí také draslíkové kanály. Regulují koncentraci vápenatých a draslíkových iontů v buňkách endotelu, hladké svaloviny cév a destiček. Koncentrací vápenatých iontů uvnitř cytozolu je ovlivněn tonus cévní stěny, koncentrací draselných iontů zase apoptóza a cévní remodelace. Inhibicí draslíkových kanálů, která může nastat při hypoxii nebo účinkem např. fenfluraminu, dochází k depolarizaci buněčné membrány a influxu vápenatých iontů do cytozolu. V trombocytech se zvyšuje eflux serotoninu a dochází k inhibici jeho zpětného vychytávání. V důsledku toho dochází k vazokonstrikci a proliferaci (7, 8).

Remodelace cévní stěny navazuje na vazokonstrikci a v další progresi nemoci probíhá současně s ní. Dochází k hypetrofii medie cévní stěny, muskularizaci nemuskulárních arteriol, proliferaci intimy a vzniku plexiformních lézí (5).

Pozitivita autoprotilátek, infiltrace cévních lézí zánětlivými elementy a elevace cytokinů (IL-1β, IL-6, IL-8) svědčí o podílu zánětu na progresi PAH (5).

V pozdějších fázích onemocnění vznikají trombózy in situ. Kromě popsaných faktorů, ovlivňujících proliferaci a apoptózu trombocytů, jsou u nemocných s PAH popsány abnormity koagulačního a fibrinolytického systému. Bývá zvýšena hladina von Willebrandova faktoru, fibrinopeptidu A, inhibitoru aktivátoru plazminogenu a tromboxanu. Naopak snížena bývá hladina tkáňového aktivátoru plazminogenu a trombomodulinu, což vede ke zvýšené pohotovosti ke vzniku trombů.

V důsledku popsaných změn dochází ke zvyšování tlaku v plicním arteriálním řečišti, jehož důsledkem je zvýšení plicní rezistence, následně přetížení pravé srdeční komory, její hypertrofie a selhání (6).

Léky, které prokázaly vliv na vznik plicní arteriální hypertenze, patří mezi vnější příčiny vyvolávající PAH.

Tab. 1. *Úroveň rizika vyvolání plicní arteriální hypertenze u léků a toxinů*

Potvrzené riziko	Pravděpodobné riziko	Možné riziko
aminorex fenfluramin dexfenfluramin toxický řepkový olej benfluorex SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)	amfetaminy dasatinib L-tryptofan metamfetaminy	kokain fenylpropanolamin třezalka tečkovaná léky amfetaminového typu interferon α a β některá chemoterapeutika, jako např. alkylující látky (mytocin C, cyklofosfamid)

Plicní arteriální hypertenze indukovaná léky a toxiny

PAH indukovaná léky a toxiny byla poprvé popsána v roce 1967, v souvislosti s užíváním anorektika aminorex (4, 9, 16). Od té doby bylo prokázáno působení různých látek, vyvolávajících PAH, které byly roztříděny do tří kategorií (1), viz tabulka 1.

Anorektika

Anorektika byla prvním potvrzeným rizikovým faktorem rozvoje PAH (9, 10). Deriváty fenfluraminu jsou potenciálními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a interagují s 5-HT transportérem (11). Tím způsobují zvýšení hladiny 5-HT, což může působit jako růstový faktor buněk hladké svaloviny plicních arterií (12–14).

Aminorex

V roce 1967, dva roky po uvedení aminorexu na trh ve Švýcarsku, Spolkové republice Německo a Rakousku, byl zaznamenán zvýšený výskyt PAH, tehdy označované jako primární plicní hypertenze. Téměř 60 % diagnostikovaných pacientů užívalo aminorex. U těchto pacientů byla vysledována časová i geografická souvislost mezi užíváním léku a rozvojem PAH (15, 16). Aminorex byl stažen z trhu a do dvou let zvýšený výskyt nemocných PAH signifikantně klesl. Polovina těchto pacientů zemřela v důsledku pravostranného srdečního selhání do deseti let od počátku symptomů (15).

Fenfluramin a jeho deriváty

V 80. letech bylo popsáno několik případů PAH u pacientů užívajících fenfluramin a jeho deriváty (17).

Mezinárodní retrospektivní studie „International Primary Pulmonary Hypertension Study", provedená v 90. letech, potvrdila souvislost mezi užíváním anorektik a PAH (18). V roce 1998 byla publikována studie autorů Simonneau a kol., která shromáždila soubor 62 pacientů s diagnózou PAH, kteří užívali deriváty fenfluraminu. Většina z nich užívala lék déle než 3 měsíce, 50 % pacientů užívalo dexfenfluramin v monoterapii, 27 % v kombinaci s amfetaminem, 11 % užívalo fenfluramin, 8 % užívalo dexfenfluramin a fenfluramin. Interval mezi užíváním léku a prvním objevením se dušnosti se pohyboval okolo 49 ± 68 měsíců. Pacienti s PAH vyvolanou užíváním fenfluraminu měli stejné klinické příznaky a podobnou hemodynamiku jako pacienti s PAH, kteří fenfluramin neužívali. Obě skupiny měly podobnou prognózu, po 3 letech přežívalo 50 % pacientů. Pacienti s fenfluraminem vyvolanou PAH měli vyšší věk a Body Mass Index (BMI) ve srovnání s pacienty bez fenfluraminu a také méně pacientů mělo akutní vazodilatační odpověď než ve skupině bez fenfluraminu (10). V roce 2008 Souza a kol. prokázali, že pacienti s PAH vyvolanou fenfluraminem mohou být nositeli mutace receptoru pro kostní morfogenetický protein typu 2 (BMPR2). Pacienti s mutací měli signifikantně kratší dobu expozice fenfluraminu než pacienti bez mutace. Medián doby přežívání byl 6,4 roku bez signifikantního rozdílu mezi skupinou s PAH indukovanou fenfluraminem a kontrolní skupinou, tzn. s idiopatickou nebo hereditární PAH. Délka expozice léku nemá tedy vliv na dobu přežívání. Stejně jako v době přežívání se fenfluraminem vyvolaná PAH neliší v klinických, funkčních, hemodynamických, ani genetických faktorech od idiopatické PAH (19). Stejně tak je podobná i doba přežívání (10, 19).

Deriváty fenfluraminu byly staženy z trhu v USA v roce 1997.

Benfluorex

Benfluorex, ester kyseliny benzoové a fenfluraminu, má podobný farmakologický profil jako fenfluramin a stejný aktivní metabolit nor-fenfluramin jako fenfluramin a jeho deriváty. Nor-fenfluramin je chemickou strukturou velmi blízký amfetaminu. Benfluorex byl uveden na trh v roce 1976 společností Servier jako lék ke snížení inzulinové rezistence a zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu. Nejvíce benfluorexu bylo předepisováno ve Francii (5 milionů pacientů) (20). Protože benfluorex nebyl marketován jako anorektikum, mohl se vyhnout restrikcím, uplatněným koncem 90. let, kdy byl fenfluramin a jeho deriváty staženy z trhu pro prokázanou souvislost mezi užíváním léku a PAH anebo onemocněním srdečních chlopní. V roce 2009 byla prokázána předčasná úmrtí v důsledku kardiotoxického účinku benfluorexu (21). Evropská léková agentura (EMA) doporučila dne 18. prosince 2009 stažení všech léků obsahujících benfluorex z trhu (22).

V letech 1998–2011 bylo evidováno ve francouzském registru French PAH Network 85 případů diagnostikované plicní hypertenze v souvislosti s expozicí benfluorexu, z toho 70 případů PAH. Medián doby od expozice léku do diagnózy byl 108 měsíců, medián trvání expozice léku 30 měsíců. Přibližně 25 % pacientů mělo diagnostikovanou PAH a zároveň lehké nebo střední postižení srdečních chlopní. Jelikož benfluorex je stejně jako fenfluramin metabolizován na nor-fenfluramin, považuje se za rizikový ve vztahu k rozvoji PAH (23).

Stimulancia

Amfetaminy a kokain

Amfetamin, metamfetamin a kokain jsou považovány za rizikové faktory pro vznik PAH na základě farmakologické podobnosti fenfluraminu (24–27). Amfetamin a metamfetamin zvyšují mimobuněčnou koncentraci neuromediátorů noradrenalinu, serotoninu a dopaminu. Zvýšená hladina biogenních aminů má za následek sympatomimetické ovlivnění hladké svaloviny cév. Dochází k vazokonstrikci, která může mít za následek rozvoj PAH (29–31).

V letech 2002–2004 Chin a kol. provedl největší retrospektivní studii o vlivu amfetaminů na rozvoj PAH. Bylo analyzováno 340 pacientů s idiopatickou PAH (IPAH), chronickou tromboembolickou PH (CTEPH) a asociovanou PH (APAH), asociovanou s dalšími rizikovými faktory. Užívání stimulancií mělo v anamnéze 28,9 % pacientů s IPAH, 3,8 % pacientů s APAH a 4,3 % pacientů se CTEPH (28).

Fentermin

Fentermin stimuluje sekreci noradrenalinu v CNS a potlačuje chuť k jídlu regulací β adrenergních receptorů. Používá se ke krátkodobé léčbě obezity (32).

V 80. letech se fentermin a fenfluramin staly standardem léčby obezity. Po roce 1997, kdy americká léková agentura Food and Drug Administration (FDA) zakázala používání derivátů fenfluraminu, byl fentermin i nadále předepisován ke krátkodobé léčbě obezity ve specifických situacích. Ačkoli díky dlouhodobému souběžnému užívání s fenfluraminem nelze zcela vyloučit roli fenterminu v rozvoji PAH, nebyl fentermin shledán rizikovým faktorem vzniku PAH v analýze autorů Rich a kol. (33).

Mazindol

Mazindol je amin se sympatomimetickým účinkem, podobný amfetaminu, který stimuluje CNS, zvyšuje krevní tlak a potlačuje chuť k jídlu. Jedná se o stimulans, používané k léčbě narkolepsie a obezity. Byl reportován případ částečně

reverzibilní PAH spojené s užíváním mazindolu. (34). Díky jeho mechanismu účinku by měly být doporučeny pravidelné kardiovaskulární testy pacientů, ačkoli rozsáhlá studie na 139 pacientech léčených mazindolem neprokázala žádný případ PAH. ECHO však bylo provedeno pouze u 45 nemocných (35).

Inhibitory tyrozinkináz

Dasatinib a imatinib

Dasatinib a imatinib jsou inhibitory tyrozinkináz (TKs), používané k léčbě chronické myeloidní leukemie (CML) a akutní lymfoblastické leukemie (ALL). Studie Brissot a kol s 390 pacienty ukázala, že podávání inhibitorů tyrozinkináz (imanitib, dasatinib a nilotinib) může statisticky významně zlepšit přežití pacientů a snížit výskyt relapsů u Philadelphia pozitivní chromozom (Ph+) forem ALL, u kterých je potvrzena o téměř 10 % nižší komplexní remise a horší prognóza přežití (medián 8 měsíců), v porovnání s Ph- ALL (36–38). Bylo prokázáno, že PAH může vzniknout ovlivněním destičkového růstového faktoru (PDGF) (39). Imatinib, potenciální inhibitor receptoru PDGF, byl testován jako lék k léčbě PAH (40). Dasatinib má výrazně vyšší afinitu vůči BCR/ABL kináze oproti imatinibu. Inhibuje větší skupinu tyrozinkináz než imatinib, včetně Src kináz. Je schválen k léčbě jako lék 2. volby u imatinib rezistentních CML. Ukazuje se, že může být účinnější než imatinib u nově diagnostikovaných pacientů. Byly reportovány případy PAH po užívání dasatinibu (41–43).

Ve francouzském registru French PAH Network je zahrnuto 9 pacientů s dasatinibem indukovanou PAH, dominantně u žen (44). Na rozdíl od PAH spojené s užíváním anorektik se PAH vždy objevila během léčby dasatinibem. Medián mezi začátkem užívání dasatinibu a diagnózou PAH byl 34 měsíců (8–48). V době diagnózy měla většina pacientů těžké klinické, funkční a hemodynamické postižení. Stav některých pacientů vyžadoval vazoaktivní léky a hospitalizaci na jednotce intenzivní péče. Po vysazení dasatinibu došlo ke zlepšení klinického stavu a funkční zdatnosti, ale stav některých pacientů vyžadoval specifickou léčbu PAH. Akutní vazodilatační reakce byla pozorována pouze u jednoho z devíti pacientů, proto se lze domnívat, že izolovaná vazokonstrikce nemůže být hlavním mechanismem rozvoje PAH, vyvolané dasatinibem. V této studii nebyl nalezen žádný prediktivní faktor (včetně klinických komorbidit a mutace genu BMPR2) relativní toxicity dasatinibu (44). Autoři odhadli 0,45% výskyt PAH u pacientů léčených dasatinibem. Všichni sledovaní pacienti před dasatinibem užívali imatinib. Šest pacientů dostalo po vysazení dasatinibu nilotinib a PAH se u nich neopakovala. Proto se lze domnívat, že PAH vyvolaná dasatinibem není „class effect", ale jedná se o specifickou vlastnost molekuly dasatinibu (44). PAH indukovaná dasatinibem byla reverzibilní a po vysazení léku se zlepšila. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě dasatinibem a byli pro vzniklou PAH léčeni, PAH na léčbu inhibitorem fosfodiesterázy 5 nereagovala. Zdá se, že dasatinibem indukovaná vazokonstrikce nevzniká cestou druhého posla c-GMP, ale jiným patobiologickým mechanismem, odlišným od idiopatické PAH (45).

Existuje více nepotvrzených hypotéz možného mechanismu vzniku PAH po dasatinibu. Jedna z nich vysvětluje účinek dasatinibu jeho inhibujícím účinkem na Src kinázy, které mají důležitou úlohu v proliferaci svalových buněk a vasokonstrikci. Dasatinib mění rovnováhu mezi proliferací a antiproliferací v buňkách endotelu a hladké svaloviny plicních arterií. Tato nerovnováha může být příčinou rozvoje PAH při léčbě dasatinibem (46). Nízká specifita účinku inhibitorů tyrozinkináz na široké spektrum tyrozinkináz může být zodpovědná za neočekávanou toxicitu.

Jinou hypotézou je mechanismus účinku inhibitorů TKs při rozvoji PAH: Aktivní (fosforylované) Src kinázy (SrcTK) udržují otevřené draslíkové kanály, čímž jsou membrány svalových buněk plicních arterií udržovány v negativním klidovém potenciálu. Jestliže jsou SrcTK inhibovány, dochází k uzavření K^+ kanálů, depolarizaci membrány svalových buněk, vzestupu hladiny intracelulárního Ca^{2+}, a to vede k vazokonstrikci (47).

Interferon (IFN)

Interferony patří do skupiny cytokinů (typu I nebo II). Jsou to signální proteiny podílející se jako extracelulární přenašeče s pleiotropním působením na široké škále odpovědí organismu, jako např. antivirové, antiprotiferativní a imunomodulační. Jsou secernovány buňkami imunitního systému (48). Typ I IFN zahrnuje α (leukocyty), β (fibroblasty), τ, ω, ξ a K subtypy, vzniklé ze společného astrálního genu.

Interferon alfa (IFN–α) je skupina proteinů, syntetizovaných leukocyty po antigenní stimulaci, které inhibují replikaci viru, mají antiproliferativní vlastnosti, stimulují NK buňky a mohou vyvolat horečku.

IFN-α se proto používá k léčbě virové hepatitidy, hematologických, nefrologických a kožních malignit. V kombinaci s ribavirinem byl zvažován jako běžný standard léčby hepatitidy C (49, 50). Byla reportována řada nežádoucích účinků, jako flu-like syndrom, včetně závažných, jako srdeční arytmie, kardiomyopatie, selhání jater a ledvin a polyneuropatie (51). Byly popsány 4 případy PAH u pacientů léčených IFN-α pro hepatitidu C (52). Ačkoli řada nežádoucích účinků vymizí spontánně po vysazení IFN–α, všechny čtyři případy PAH byly ireverzibilní (52). V experimentu na zvířatech se ukázalo, že IFN-α může stimulovat kaskádu tromboxanu, což může vést k tranzientní PAH (53). Autoři se domnívají, že k rozvoji tohoto subklinického jevu mohou přispět další faktory, jako humánní herpetický virus 8, virus hepatitidy C nebo může jít o nerozpoznanou genetickou predispozici (52, 54).

Interferon beta (IFN–β) je extracelulární glykoprotein, produkovaný fibroblasty. IFN-β má antivirové, antiproliferativní a imunomodulační vlastnosti. Rekombinantní IFN-β se používá k léčbě relapsů roztroušené sklerózy. Byly popsány dva případy PAH po terapii IFN-β (55, 56).

Data z francouzského registru z let 1998–2012 prokazatelně identifikovala 53 pacientů s PAH, kteří měli v anamnéze užívání IFN. Ve 48 případech byla PAH diagnostikována po expozici IFN, u 5 případů začala léčba IFN, zatímco diagnóza PAH již byla potvrzena. Většina pacientů byla léčena IFN-α pro chronickou hepatitidu C a všichni měli další rizikový faktor rozvoje PAH (portální hypertenzi a/nebo HIV infekci) (57). Pět pacientů bylo léčeno IFN-β pro roztroušenou sklerózu, pouze jeden z nich měl další rizikový faktor vzniku PAH. Ačkoli lze říci, že léčba interferony α i β může být spojena se zvýšeným rizikem rozvoje PAH, bude třeba více údajů pro zhodnocení jejich vlivu na plicní hemodynamiku (57).

Léky podezřelé z indukce plicní hypertenze

L-tryptofan

Esenciální aminokyselina tryptofan, jedna z proteinogenních aminokyselin, je v lidském organismu prekurzorem serotoninu, a bývá proto předepisován např. v léčbě insomnie, deprese

a obezity. Jako doplněk stravy je doporučován při různých psychických poruchách (58, 59).

V 90. letech byla prokázána souvislost mezi L-tryptofanem a rozvojem syndromu eozinofilie-myalgie. Autoři Tazelaar a spol. (59) na pěti zdokumentovaných a histologicky potvrzených případech eozinolifie–myalgie syndromu ukázali, že všech pět pacientek vykazovalo respirační symptomy, které začaly v rozmezí od 1 do 9 měsíců po terapii L-tryptofanem. Plicní biopsie ukázala zřetelné vaskulární abnormality a změny v intersticiu. U dvou případů byla prokázána plicní hypertenze. Autoři se domnívají, že toxicita L-tryptofanu by měla být zvažována jako potenciální příčina u všech pacientů s plicním infiltrátem a eozinofilií, zvláště pokud biopsie prokáže vaskulární změny (59).

Konzumace L-tryptofanu může vést k rozvoji plicní hypertenze u pacientů se syndromem eozinofilie-myalgie. V literatuře jsou popsány také případy plicní hypertenze u pacientů, kteří neměli eozinofilii ani myalgii. U některých pacientů plicní hypertenze ustoupila po vysazení L-tryptofanu a následné léčbě perorálními steroidy, u jiných pacientů přetrvávala i nadále. Vzorky otevřené plicní biopsie ukázaly rozsáhlé arteriopatie, připomínající změny u PAH (60).

Adrenomimetika

Fenylpropanolamin

Fenylpropanolamin je směs stereoizomerů nor-efedrinu a nor-pseudoefedrinu, alkaloidů fenyletylaminového typu. Působí jako agonisté na α-adrenergních, β-adrenergních a dopaminových D1 receptorech. Díky svému sympatomimetickému účinku zvyšují krevní tlak a tepovou frekvenci, způsobují miózu zornic, vazokonstrikci atd. V medicíně jsou využívány k dekongesci sliznic, jako stimulancia, léky proti chřipce, anorektika a antitusika u nezvladatelného kašle. Díky svému anorektickému účinku byl fenylpropanolamin součástí některých volně prodejných léků. Po několika případech hemorrhagické mrtvice byl stažen z trhu v USA lék Dimetapp. V roce 2005 vydala FDA doporučení ke snížení obsahu fenylpropanolaminu v lécích vázaných na recept i volně prodejných a označila jeho bezpečnost jako kategorie II = látky, které nejsou obecně uznávané jako bezpečné a účinné (61). V České republice je dále používán lokálně k dekongesci sliznic, většinou ale byl nahrazen pseudoefedrinem.

Studie SOPHIA (Surveillance of Pulmonary Hypertension in America) prokázala, že anorektika obsahující fenylpropanolamin představují riziko rozvoje PAH, stejně jako anorektika skupiny amfetaminových derivátů (62). V roce 2004 byl publikován případ 7,5letého chlapce, léčeného pro opakované obstrukce horních dýchacích cest dekongestivy, obsahujícími fenylpropanolamin. Sedm dní před smrtí byl hospitalizován s pneumonií. Kromě pneumonie měl trombocytopenii, bolesti v břiše a v týdnu před hospitalizací prodělal dvě synkopické epizody po předchozí námaze. Echokardiograficky byla prokázána těžká trikuspidální regurgitace s odhadovaným systolickým tlakem v plicnici 105 mm Hg. Byla nalezena dysfunkce a hypertrofie pravé komory, oploštěné mezikomorové septum, související s těžkou plicní hypertenzí. Během uplynulých šesti let pacient čtyřicetkrát navštívil pediatra pro opakované infekce horních dýchacích cest, sinusitidy a otitis media. Byl léčen různými antibiotiky a v 35 případech – alespoň pětkrát do roka – přípravkem Dimetapp, obsahujícím fenylpropanolamin. Dimetapp užíval pokaždé minimálně 4 dny, což vedlo ke kumulaci dávky na minimálně 5 g (63). Tento první publikovaný případ smrti dítěte pro PAH po expozici fenylpropanolaminu podporuje hypotézu PAH indukované fenylpropanolaminem.

Dostupnost volně prodejných přípravků s obsahem nor-pseudoefedrinu a nor-efedrinu jako dekongestiv nosní sliznice představuje možné riziko rozvoje PAH v široké populaci.

Antiparkinsonika

Pergolid

Pergolid je ergotový derivát, odvozený od námelových alkaloidů s dopaminergním působením. Pod obchodním názvem Permax® se používal jako agonista dopaminových receptorů v léčbě pozdních komplikací Parkinsonovy choroby. V roce 2007 byl stažen z trhu pro prokázané riziko valvulopatií. V literatuře byl popsán jeden případ izolované plicní hypertenze po léčbě pergolidem (64).

Antidepresiva

SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)

Stále více lidí užívá SSRI k léčbě deprese jako lék první volby. Běžně se nevysazují ani v těhotenství, protože jsou ženy právě v období těhotenství vystaveny vyššímu stresu. Dávají se do souvislosti s perzistující PH novorozenců. Perzistující PH novorozenců je definována jako oběhové selhání, objevující se po porodu s následnou mortalitou (65). Serotonin (5-hydroxytryptamin 5-HT) je biologicky aktivní amin, obsažený mimo jiné v krevních destičkách, při uvolnění aktivuje trombocyty a tím hraje důležitou roli v agregaci krevních destiček. SSRI inhibují zpětné vychytávání serotoninu nejen v mozku, ale i v krevních destičkách, proto zvýšená hladina serotoninu může vést k nadměrné agregaci destiček a tím k ischemii, akutnímu koronárnímu syndromu a náhlé smrti (66, 67). Pravděpodobným mechanismem vzniku PPHN může být vazokonstrikční působení serotoninu, zvyšující plicní vaskulární rezistenci při současné akumulaci SSRI v plicích. Současně má serotonin mitogenní efekt na buňky hladké svaloviny cév. Vyšší hladina serotoninu u fétu a akumulace SSRI v plicích může způsobit zvýšenou proliferaci buněk hladké svaloviny plicních cév, která je typická pro PPHN (68). Souvislost mezi užíváním SSRI v pozdním stadiu těhotenství a perzistující plicní hypertenzí u novorozenců byla prokázána ve dvou velkých studiích. První z nich zkoumala soubor 377 žen, jejichž novorozené děti trpěly PPHN. Čtrnáct z nich užívalo SSRI (fluoxetin, paroxetin nebo sertralin) po 20. týdnu gestace a 2 ženy před 20. týdnem gestace. V kontrolní skupině bylo 836 žen, které porodily zdravé děti, bez PPHN. Osmnáct z nich užívalo SSRI před 20. týdnem gestačního věku a 4 po uplynutí 20. týdne. U žen, které užívaly antidepresiva jiného druhu než SSRI, nebylo prokázáno zvýšené riziko PPHN pro plod. Snížení počtu výskytu PPHN u žen, které užívaly SSRI před 20. týdnem těhotenství, nebylo signifikantní, ale lze s určitostí říci, že užívání SSRI po 20. gestačním týdnu zvyšuje riziko PPHN pro plod (68). Druhá studie zahrnovala 1,6 milionu novorozenců narozených po 33. týdnu gestačního věku. Dvacet devět tisíc žen užívalo SSRI během těhotenství, z nich 11 tisíc po dosažení 20. týdne těhotenství. Ve skupině žen, které užívaly SSRI po 20. týdnu těhotenství, se narodilo 33 novorozenců s PPHN. Výskyt PPHN u novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI po 20. týdnu těhotenství, byl pozorován v počtu 3 na 1 000 živě narozených dětí. Při porovnání s incidencí PPHN v populaci novorozených dětí 1,2 na 1 000 živě narozených lze říci, že užívání SSRI po 20. týdnu těhotenství zvyšuje riziko perzistující plicní hypertenze novorozenců (69). Vzhledem k tomu,

že toto zvýšení rizika bylo pozorováno u třech SSRI s rozdílnou chemickou strukturou, je zřejmé, že se jedná o tzv. „class effect" a antidepresiva ze skupiny SSRI by neměla být předepisována ženám v pozdějších stadiích těhotenství.

Závěr

PAH indukovaná léky je závažný klinický problém. Ačkoli již řada léků, obsahujících účinné látky, které prokazatelně zvyšují riziko rozvoje PAH, byla stažena z trhu, stále je v lékařské praxi používán např. inhibitor tyrozinkináz dasatinib a IFN, které se považují za riziko rozvoje PAH.

Ve snaze odhalit potenciální nebezpečí rozvoje PAH pomáhají rozsáhlé národní registry pacientů s PAH a spolupráce s regulátory, jako jsou FDA a EMA. Je důležité odhalovat potenciální nebezpečí a informovat o něm odbornou veřejnost, aby lékař v případě potřeby mohl zodpovědně zvážit přínos na jedné straně a potenciální riziko pro pacienta na straně druhé. Také je důležité stále zvyšovat povědomí o PAH a léky indukované PAH formou edukačních aktivit pro odbornou veřejnost tak, aby se zkrátil čas od prvních příznaků onemocnění k diagnóze. Včasná diagnostika PAH vyvolané léky je velmi důležitá, obzvlášť je-li možné vysazením léku zvrátit nepříznivý stav pacienta.

LITERATURA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eu Heart J2016; 37: 67–119
2. Humbert M, Sitbon O, PAH in France, result from nat. Registry, Am J Respir Crit Care 2006
3. Jansa et al.: Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry. BMC Pulmonary Medicine 2014 14: 45
4. Austin ED, Loyd JE The Genetics of pulmonary arterial hypertension. Circ. Res. 2014 Jun 20; 115(1): 189–202
5. Jansa P, Aschermann M a kol. Chronická plicní hypertenze. Praha: Maxdorf 2017; 378 s. ISBN 978-80-7345-525-5.
6. Maron BA, Loscalzo J Pulmonary Hypertension: pathophysiology and signaling pathways, Handb Exp Pharmacol 2013; 218: 31–58
7. Humbert M, Morrel NW, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension, JACC 2004; 43(12): S13-S24
8. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M et al. Dysfunctional voltage – gated K+ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 1998, Oct 6; 98(14): 1400–1406
9. Kay JM, Smith P, Heath D. Aminorex and the pulmonary circulation. Thorax 1971; 26: 262–270
10. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, et al. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramin derivates. Chest 1998; 114: Suppl. 3, 195S–199S
11. Eddahibi S, Adnot S. Anorexigen – induced pulmonary hypertension and the serotonin (5HT) hypothesis: lessons for the future in pathogenesis. Respir Res 2002; 3: 9
12. Eddahibi S, Raffestin B, Hamon M, et al. Is the serotonin trasporter involved in the pathogenesis of pulmonary hypertensio? J Lab Clin Med 2002; 139: 194–201
13. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Hyperplasia of pulmonary artery smooth muscle cell sis causally related to overexpression of the serotonin transporter in primary pulmonary hypertension. Chest 2002; 121: Suppl. 3, 97S–98S
14. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. AM J Med 1995; 99: 249–254
15. Gurtner HP. Chronische pulmonare Hypertonie vaskularen Ursprungs, plexogene pulmonale Arteriopatie und der Appetizugler Aminorex: Nachlese zu einer Epidemie [Chronic pulmonary hypertension of vascular aetiology, plexogenic pulmonary arteriopathy and the appetite depressant Aminorex: lessons from an epidemic]. Schweiz Med Wochenschr 1985; 115: 818/827
16. Loogen F, Worth H, Schwan G, et al. Long-term follow-up of pulmonary hypertension in patients with and without anorectic drug intake. Cor Vasa 1985; 27: 111–124
17. Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. Br Heart J (Clin Res Ed) 1981; 283: 881–883
18. Brenot F, Herve P, Petitpretz P, et al. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. Br Heart J 1993; 70: 537–541
19. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramin exposure: report of 109 cases. Eur Respir J 2008; 31: 343–348
20. Boutet K, Franchon I, Jobic Y et al. Fenfluramin-like cardiovascular side-effects of benfluorex. Eur Respir J 2009; 33: 684–688
21. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, et al. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case control study. PLos One 2010; 5: e10128
22. Press release EMA 17. 12. 2009
23. Savale L, Chaumais MS, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. Eur Respir J 2012; 40: 1164–1172
24. van Wolferen SA, Vonk Noordegraaf A, Boonstra A, et al. Pulmonale arteriele hypertensie door amfetaminen gebruikt als drugs of dopping [Pulmonary arterial hypertension due to the use of amphetamines as drug or dopping]. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149: 1283–1288
25. Collazos J, Martínez E, Fernandez A, et al. Acute, reversible pulmonary hypertension associated with cocain use. Respir Med 1996; 90: 171–174
26. Yakel DL Jr, Eisenberg MJ. Pulmonary artery hypertension in chronic intravenous cocaine users. Am Heart J 1995; 130: 398–399
27. Schaiberger PH, Kennedy TC, Miller FC et al. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of „crank" methamphetamine. Chest 1993; 104: 614–616
28. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? Chest 2006; 130: 1657–1663
29. Tseng YT, Padbury JF. Expression of a pulmonary endothelial norepinephrine transporter. J Neural Transm 1998; 105: 1187–1191
30. Marcos E, Fadel E, Sanchez O, et al. Serotonin-induced smooth muscle hyperplasia in various forms of human pulmonary hypertension. Circ Res 2004; 94: 1263–1270
31. Salvi SS. α1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. Chest 1999; 115: 1708–1719
32. Wellmann PJ, Maher TJ. Synergistic interactions between fenfluramine and phentermine. Int J Obes Relat Metab Disord 1999; 23: 723–732
33. Rich S, Rubin L, Walker AM, et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States: results from the surveillance of North American pulmonary hypertension. Chest 2000; 117: 870–874
34. Hagiwara M, Tsuchida A, Hzakkoku M, et al. Delayed onset of pulmonary hypertension associated with an appetite suppressant, mayindol: a case report. Jpn Circ 2000; 64: 218–221
35. Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refraktory to stimulants: a long-term chart review. Sleep Med 2013; 14: 30–36
36. Brissot E, Labopin M, Beckers MM, et al. Tyrosin kinase inhibitors improve long-term outcome of allogeneic hematopoietis stem cell transplantation for adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Haematol 2015; 100(3): 392–399
37. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. Leukemia 1991; 5(3): 196–199
38. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patient treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007; 109(8): 3189–3197
39. Drukker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344: 1031–1037
40. Ghofrani HA, Morrel NW, Hoeper MM et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1171–1177
41. Rasheed W, Flaim B, Seymour JF. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. Leuk Res 2009; 33: 861–864
42. Mattei D, Feola M, Orzan F, et al. Reversible dastinib-induced pulmonary arterial hypertension and right ventricle failure in a previously allographted CML patient. Bone Marrow Transplant 2009; 43: 967–968
43. Dumitrescu D, Seck C, ten Freyhaus H, et al. Fully reversible pulmonary arterial hypertension associated with dasatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. Eur Respir J 2011; 38: 218–220
44. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation 2012; 125: 2128–2137
45. Groeneveldt JA, Gans S JM, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension unresponsive to PDE-5 inhibition. Eur Resp J 2013; 42: 869–870
46. Guignabert C, Montani D. Key roles of Src family tyrosine kinases in the integrity of the pulmonary vasclar bed. Eur Respir 2013; 41: 3–4
47. Nagaraj Ch, Tang B, Bálint Z, et al. Src tyrosine kinase is crucial for potassium channel function in human pulmonary arteries. Eu Respir J 2013; 41: 85–95
48. Dusheiko GM, Roberts JA. Treatment of chronic type B and C hepatitis with interferon α: an economical appraisal. Hepatology 1995; 22: 1863–1873
49. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. N Engl J Med 1989; 321: 1501-1506
50. Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa –resistant chronic hepatitis C. Gastroenterology 1994; 107: 812–817
51. Anderson P, Höglund M, Rodjer S. Pulmonary side effects of interferon-alpha therapy in patients with hematological malignancies. Am J Hematol 2003; 73: 54–58
52. Dhillon S, Kaker A, Dosanjh A, et al. Irreversibile pulmonary hypertension associated with the use of interferon alpha for chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2010; 55: 1785–1790

53. Hanaoka M, Kubo K, Hayano T, et al. Interferon-alpha elevates pulmonary blood pressure in sheep – the role of thromboxane cascade. Eur J Pharmacol 1999; 370: 145–151
54. Jochmann N, Kiecker F, Borges AC, et al. Long-term therapy of interferon-alpha induced pulmonary arterial hypertension with different PDE-5 inhibitors: a case report. Cardiovasc Ultrasound 2005; 3: 26
55. Caravita S, Secchi MB, Wu SC, et al. Sildenafil therapy for interferon-β-1a-induced pulmonary arterial hypertension: a case report. Cardiology 2011; 120: 187–189
56. Ledinek AH, Jazbec SS, Drinovec I, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with interferon beta treatment for multiple sclerosis: a case report. Multiple sclerosis 2009; 15: 885–886
57. Savale L, Sattler C, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Eur Respir J 2014; 44: 1627–1634
58. Smolík P. Farmakologie nespavosti a související lékové interakce v klinické praxi. Med. praxi 2011; 8(5): 219–221
59. Tazelaar HD, Myers JL, Drage CW, et al. Pulmonary disease associated with L-tryptophan-induced eosiniphilic myalgia syndrome. Clinical and pathologic features. Chest 1990; 97(5): 1032–1036
60. Yakovlevitch M, Siegel M, Hoch DH, Rutlen DL. Pulmonary hypertension in a patient with tryptophan-induced eosinophilia-myalgia syndrome. Am J Med 1991; 90(2): 272–273
61. www.fda.gov
62. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. Am Heart J 2006; 152(3): 521–526
63. Barst RJ, Abenhaim L. Fatal pulmonary arterial hypertension associated with phenylpropanolamine exposure. Heart 2004; 90(7): e42
64. Evrard F, Dupuis M, Muller T, Jacquerye P. Isolated pulmonary hypertension and pergolide. Rev Neurol 2008; 164(3): 278–279
65. Tiefenbrunn LJ, Riemenschneider TA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am Heart 1986; 111(3): 564–572
66. Menys VC, Smith CCT, Lewins P, et al. Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibiting drug fluoxetine. Clin Sci 1996; 91: 87–92
67. Belcher, P. R. and Drake-Holland, A.J. and Noble, M.I.M. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular disease. Vascular disease prevention 2015: 2(1): 67–76.
68. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 2006; 354(6): 579–587
69. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericson O, et al. Selective serotonine reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. BMJ 2012; 344: d 8012