

REMODULIN

Dr n. med. Marcin Kurzyňa

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Kierownik Kliniki – Prof. dr hab. med. Adam Torbicki

Treprostinil (UT-15) jest analogiem prostacykliny zarejestrowanym przez FDA do podawania podskórnego i dożylnego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w klasie czynnościowej II, III i IV. W Europie jest zarejestrowany w podobnym wskazaniu we Francji, natomiast w pozostałych krajach Unii Europejskiej trwa obecnie procedura wzajemnego uznania (MRP). W Polsce leczenie treprostinilem jest możliwe na podstawie realizacji tzw. „importu docelowego”, który wymaga uzyskania pozwolenia Ministerstwa Zdrowia na sprowadzenie leku oraz zgody właściwego oddziału wojewódzkiego NFZ na finansowanie terapii.

Era leczenia TNP prostacykliną rozpoczęła się w połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku po opublikowaniu pionierskich badań Barst i wsp. (Barst, NEJM 1996), w których to wykazali oni pozytywny wpływ dożylną prostacykliny na parametry hemodynamiczne i przeżycie chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym. Kolejnym krokiem było wprowadzenie analogów prostacykliny, które zachowują działanie naczyniorozszerzające, antyproliferacyjne oraz przeciwplatekcyjne prostacykliny, a jednocześnie charakteryzują się większą stabilnością chemiczną, dłuższym $T_{0,5}$ oraz są możliwe do podania drogą inną niż dożylną. Skuteczność terapii treprostinilem oceniono w największym z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, jakie dotychczas przeprowadzono w TNP. Włączono do niego 470 pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym (58%), z układowymi chorobami tkanki łącznej (19%) oraz przeciekowymi wadami serca (23%). 12-tygodniowe leczenie treprostinilem powodowało w stosunku do grupy placebo statystycznie istotną poprawę głównych wskaźników hemodynamicznych oraz jedynie nieznaczny, nieznamienny statystycznie wpływ na dystans 6-minutowego testu-marszu (+10 m). Średnia dawka osiągnięta w grupie treprostinilu w ciągu 12 tygodni była jednak stosunkowo niewielka i wyniosła 9 ng/kg/min. Jak wykazała analiza podgrup, dobry efekt kliniczny zależał wprost proporcjonalnie od wysokości osiągniętej dawki. Wysoką skuteczność w trakcie długotrwałej terapii treprostinilem potwierdzają obserwacje pochodzące z badań nierandomizowanych. Roczne przeżycie na poziomie 91% w stosunku do prognozowanych 69% osiągnięto w grupie 860 chorych z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym (Barst, Eur Respir J 2006). W mieszanej grupie obejmującej także chorych z zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym roczne przeżycie wyniosło 89% (Lang, Chest 2006), ale przy średniej dawce treprostinilu 40 ng/kg/min (16-84 ng/kg/min).

Zasadą leczenia treprostinilem jest rozpoczynanie terapii od dawek minimalnych, które następnie są zwiększane w zależności od tolerancji miejscowej. Leczenie treprostinilem jest prowadzone w warunkach ambulatoryjnych. Lek jest podawany w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą zestawu składającego się z cienkiej plastikowej kaniuli umieszczonej w tkance podskórnej brzucha oraz miniaturowej pompy, analogicznej do stosowanej w insulino-terapii. Najczęstszym działaniem ubocznym jest zaczerwienienie, obrzęk i ból w miejscu wkłucia. Od czasu rynkowego debiutu treprostinilu w USA w 2002 r. zmodyfikowano stosowany rozpuszczalnik oraz wydłużono zalecane odstępy pomiędzy wymianami zestawów umieszczanych w tkance podskórnej. Spowodowało to zmniejszenie odczynów miejscowych oraz pozwoliło osiągać pacjentom wyższe dawki leku. Wytyczne ESC rekomendują treprostinil do leczenia TNP zarówno w III, jak i w IV klasie czynnościowej. Może być również stosowany dożylnie jako terapia ratunkowa lub alternatywa dla epoprostenolu (Tapson, Chest 2006). Opisywano serie pacjentów skutecznie „przestawianych” z leczenia dożylnym epoprostenolem na podskórną terapię treprostinilem (Gomberg-Maitland, AJRCCM 2005). Wydaje się, że treprostinil wśród parenteralnych prostanoidów, swą siłą działania jest najbardziej zbliżony do epoprostenolu. W najbliższym czasie oczekiwane są wyniki badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo wziewnej formy treprostinilu (badanie TRIUMPH), a także – w nieco dalszej przyszłości – postaci doustnej (badanie FREEDOM).