

Босентан в терапията на белодробната артериална хипертония: фокус върху пациентите с леко изразена симптоматика

Д-р Борислав Георгиев, г-р Елена Костова, доц. Нина Гочева
Университетска национална кардиологична болница

Белодробната артериална хипертония (БАХ) е прогресивна болест с лоша прогноза. Босентан е перорален ендотелин-1-рецепторен антагонист (ЕРА), който ефективно подобрява физическия капацитет при пациенти с БАХ функционален клас III и IV в голямо плацебо-контролирано рандомизирано проучване (BREATHE-1). За съжаление у нас болните с БАХ се диагностицират късно, когато са вече с изявена сърдечна недостатъчност клас III и IV по NYHA. Съвременните схващания за полза от модерната терапия е болните да бъдат диагностицирани рано, когато са още в нисък функционален клас.

Допълнителни проучвания показаха ефективността на босентан в комбинация с други медикаменти за терапия на БАХ, като силденафил, в малки подгрупи пациенти с БАХ, напр. с вродени сърдечни болести, по отношение на подобрението на дългосрочната преживяемост. Наскоро бяха проведени контролирани проучвания с нови ЕРА при пациенти с умерена симптоматика – функционален клас II. Тези проучвания показаха терапевтични ефекти, подобни на ефектите на босентан, но няма контролирани проучвания, които директно да сравняват ефектите на тези нови ЕРА. В проучването EARLY са включени изключително пациенти с функционален клас II и оценка на хемодинамиката на 6 месеца. Макар и сигнификантна, редукцията на белодробната съдова резистентност е сурогатен маркер за забавянето на прогресията на болестта.

Терапия на белодробната артериална хипертония

Белодробната хипертония е обширна нозологична единица, която се отнася до повишение на налягането в белодробната съдова система. Съществуват няколко механизма, по които може да настъпи това, и те са отразени в приетите класификации от последните 10 години. Белодробна артериална хипертония (БАХ) е термин, използван за означаване на промените, които директно засягат белодробните съдове. Тя включва привидно различни нозологични единици, но със сходен патофизиологичен механизъм – вазоконстрикция, пролиферация на гладкомускулни и ендотелни клетки и вътресъдова тромбоза.² Осъвременяване на класификацията бе извършено в Дана Пойнт през 2008 г. („Наука Кардиология“, бр. 2, 2010).

Златен стандарт в диагностиката на БАХ е десностранната сърдечна катетеризация. Диагностични критерии за заболяването са: средно белодробно

артериално налягане (сБАН) >25 mmHg в покой; пулмокапиларно налягане на вклиняване ≤15 mmHg и белодробна съдова резистентност (БСР) ≥240 dynes/s/cm⁵.¹ Белодробната хипертония често се диагностицира късно и изисква изключване на други патофизиологични състояния и установяване на възможната причина. Вазо-реактивните тестове са от изключително значение за идентифицирането на пациентите, които имат полза от терапия с калциеви антагонисти, и могат да се извършват само в специализирани инвазивни лаборатории с обучен персонал.³ Кардио-пулмонарните тестове, използващи се в някои центрове, могат да бъдат полезни в идентифицирането на пациентите с индуцирана от физическото натоварване белодробна хипертония.⁴ Важно е изключването на хроничната тромбемболочна болест с помощта на вентилационно-перфузионно сканиране.⁵ Ехокардиографията се препоръчва за пациентите с висок риск за развитие на БАХ – преки родственици на пациенти с идиопатична БАХ, пациенти с известни генетични мутации за БАХ,

склеродермия, вродени сърдечни заболявания със системно-белодробни шънтове и портална хипертония с тенденция за белодробна трансплантация.³ Повече информация за изследванията и типове белодробна хипертония може да бъде открита в официалните международни препоръки.^{3, 5, 6}

След поставяне на диагноза БАХ има няколко метода за проследяване на прогресирането на болестта. Приложението на функционалната класификация на Световната здравна организация (табл. 1) позволява стандартизираното степенуване на заболяването, което е включено в препоръките за терапия.³ 6-минутният тест с ходене (6MWD) е често използван в проучванията за терапия на БАХ като първичен критерий за оценка. Той е удобен поради простотата и възпроизводимостта на доминантната клинична характеристика на кардио-респираторното заболяване – понижения физически капацитет, но има и прогностично значение.⁷ Може да бъде измерена и кислородната сатурация при пиково натоварване и пациентите с понижено ниво на $<90\%$ могат да имат полза от амбулаторно приложение на кислород. Диспноичният индекс на Борг е визуална аналогова таблица за оценка на количествения ефект на 6MWD. Въпросниците за общото здравословно състояние също са полезни инструменти.

Някои общи положения са възприети за БАХ. При наличие на асоциирана причина, напр. съпроводно-клетъчна анемия, се препоръчва оптимизиране на причинното състояние. Трябва да се отбележи, че белодробната васкулопатия, наблюдавана при системен лупус еритематозес и смесена съединително-тъканна болест, отговаря на имunosупресия.^{8, 9} Препоръчват се промени в начина на живот, като ограничение на подвижността за предотвратяване на симптомите, семейно планиране и планиране в случай на оперативни интервенции или при необходимост от анестезия.⁶ Има индикации за кислородотерапия при наличие на хипоксемия и при пациенти, предприемащи пътуване със самолет, тъй като ниското налягане може да

доведе до затруднение в дишането. Поради високия риск от вълтресъдова тромбоза в малките белодробни артериоли, се препоръчва антикоагулантна терапия с варфарин. При пациентите с десностранна сърдечна недостатъчност има индикации за приложение на диуретици за понижено на обемното натоварване. Често се предписва дигоксин поради инотропните си ефекти. Калциевите антагонисти се използват при пациенти, отговарящи на вазодилататори при десностранна катетеризация.⁶

Разкриването на молекулните пътища на действие на тези медикаменти доведе до развитие на целеви терапевтични стратегии за БАХ с ефект върху три основни молекули – простациклин, ендотелин-1 и азотен оксид.² Първата стратегия е базирана на простациклиновия аналог епопростенол, който изисква непрекъсната интравенозна инфузия чрез централен път. Високите изисквания към поддържането на тази терапия и потенциалните усложнения, свързани с нея, обикновено я оставят като резервна за пациентите с функционален клас IV и пациентите, които при които другите стратегии не са ефективни.⁶ Инхибиторът на фосфодиестераза-5 силденафил е индициран за приложение при БАХ функционален клас IV в САЩ и при клас II-III в Европа. Ендотелин-рецепторните антагонисти (ЕРА), включително босентан, ситаксентан и амбрисентан, са перорални медикаменти за терапия на БАХ. Тъй като нито един перорален медикамент не показва предимство пред останалите, остава въпросът за медикацията на първа линия. Терапевтичен алгоритъм за пациентите с БАХ е представен на фиг. 1 за илюстриране на мястото на ЕРА в терапията на БАХ.^{6, 10}

Пациентите с идиопатична БАХ представляват основната част от участниците в проучванията, а БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболяване, е най-рядка сред участниците в повечето проучвания. Следователно, препоръките за терапия на специфичните подтипове на БАХ са ограничени предимно до терапията на идиопатичната БАХ. Приложението на ЕРА е индицирано при пациенти с БАХ, асоциирана със съединително-тъканна болест, тъй като ендотелин-1 играе важна роля в патогенезата на тези заболявания.¹¹ Проведени са проучвания на терапията с босентан при HIV, конгенитални сърдечни заболявания и деца.¹²⁻¹⁴ Белодробната венооклузивна болест и белодробната капилярна хемангиоматоза са редки състояния и белодробният оток е сигнификантен проблем при вазодилатативната терапия.⁶ Персистиращата белодробна хипертония на новороденото се лекува от неонатолози. Пациентите с хронична тромбемболична болест без индикации за хирургична интервенция могат да бъдат лекувани със специфичните терапевтични стратегии за БАХ.¹⁵

Тъй като БАХ е прогресивно заболяване, погрешно е класифицирането на която и да е нейна форма като

Клас I – Пациенти с белодробна хипертония, но без ограничения във физическата активност. Нормалната физическа активност не индуцира диспнея, гръдна болка или синкоп.

Клас II – Пациенти с белодробна хипертония, която води до леко ограничение на физическата активност. Комфорт при покой. Ежедневната физическа активност предизвиква диспнея, уморяемост, гръдна болка или синкоп.

Клас III – Пациенти с белодробна хипертония, която води до изразено ограничение на физическата активност. Комфорт при покой. По-ниска от ежедневната физическа активност предизвиква диспнея, уморяемост, гръдна болка или синкоп.

Клас IV – Пациенти с белодробна хипертония, при които физическата активност е свързана със симптоматика. Тези пациенти имат белези на десностранна сърдечна недостатъчност. Диспнея и/или уморяемост може да се наблюдава при покой. Дискомфортът се повишава при каквато и да е физическа активност.

Табл. 1. Функционална класификация на белодробната хипертония на Световната здравна организация, модифицирана след функционалната класификация на NYHA

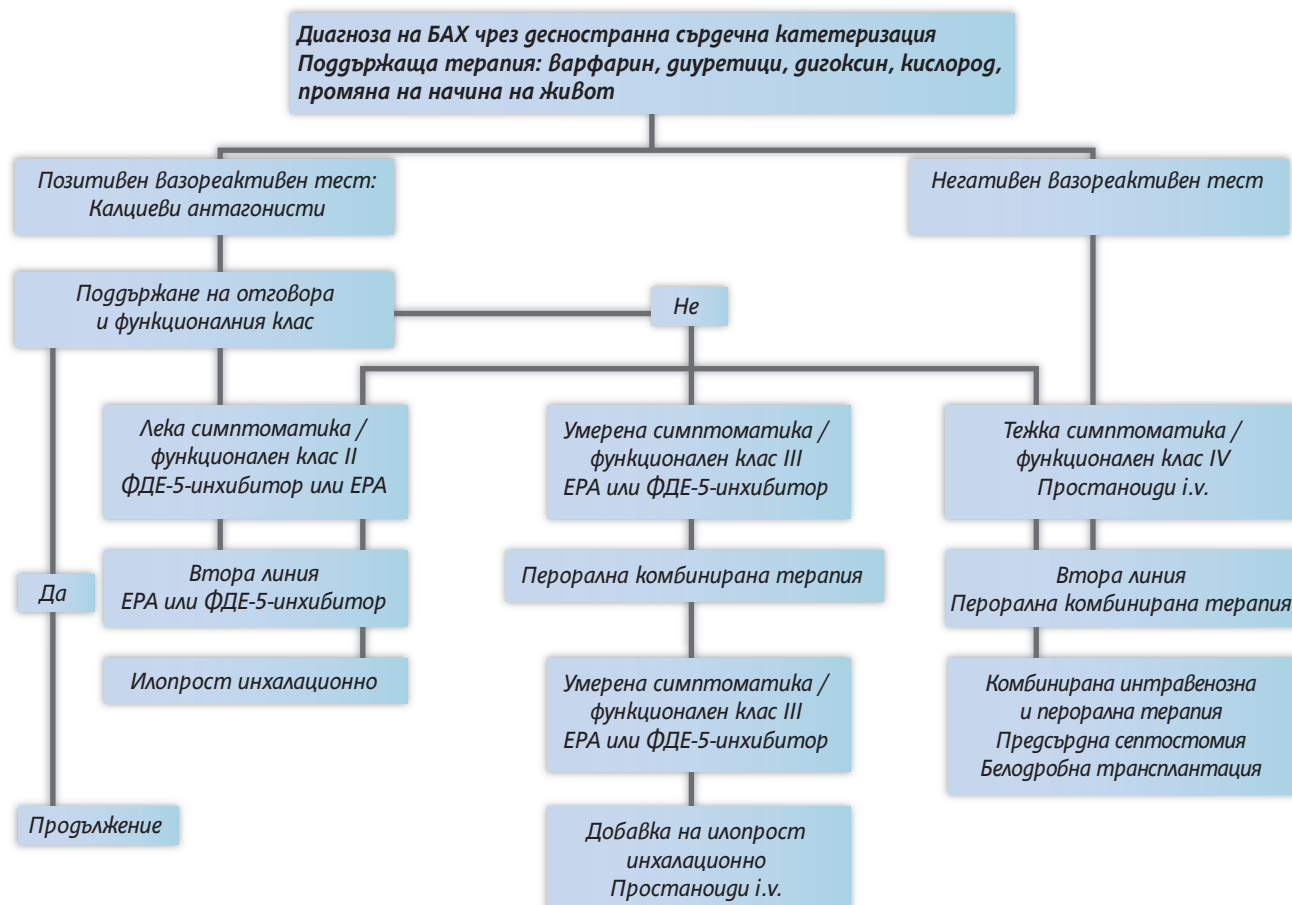
„лека“. Възможно е при скрининг да бъде открита в ранна фаза, когато симптомите ѝ са леко изразени. Най-лесният начин за дефинирането на тази група пациенти е чрез приложението на функционалната класификация на СЗО и приемането на клас II като клас с леко изразена симптоматика. Такова приемане далеч не е идеално и не е лесно съотносимо със субективните оплаквания на пациентите и интерпретацията на лекарите. По-обективна дефиниция може да използва данните от 6MWD или процент от прогнозираната стойност с помощта на диспноичния индекс на Борг или индексите за качеството на живот. Съществуват много фактори, които оказват влияние – хронична адаптация, екзацербация на симптомите при ко-морбидни състояния като белодробна фиброза или анемия. Трудно е всички тези фактори да бъдат отчетени при каквато и да е система. Поради високата смъртност при неклассифицирани случаи има много данни за прогностичната стойност на различни параметри, като деснопредсърдно налягане и сърдечен индекс, но те не корелират със симптоматиката. Функционалната класификация остава основен фактор, определящ началната терапия при БАХ.

Босентан е одобрен за терапия на БАХ функционален клас III–IV от 2002 г. в Северна Америка и Европа. Преди въвеждането му терапията се е базирала на

калциеви антагонисти (за пациентите с положителен вазодилатативен отговор) и венозно приложение на простаноиди. Следователно, босентан представлява терапия на първи избор за много пациенти и въпреки че в момента са налични и други медикаменти, босентан запазва ключовата си роля в терапията на БАХ както при монотерапия, така и, все по-често, като комбинирана терапия.

Фармакологична характеристика на босентан в терапията на белодробната артериална хипертония

Механизмът на действие на босентан е компетитивна инхибиция на рецепторите за ендотелин-1.¹⁷ Ендотелин-1 е мощен вазоконстриктор, който стимулира клетъчна пролиферация, фиброза и възпаление. Той се синтезира основно в ендотелните клетки и действа локално по автокринен или паракринен механизъм.¹⁸ Открити са два типа ендотелинови рецептори, които в гладкостъдовата мускулатура стимулират вазоконстрикция. Ендотелиновите рецептори тип А (ETA) са откриват предимно в гладката мускулатура и във фибробластите, а ендотелиновите рецептори тип В (ETB) се експресират в гладката мускулатура и



Фиг. 1. Терапевтичен алгоритъм за белодробна артериална хипертония. ФДЕ-5 – фосфодиестераза 5; ЕРА – ендотелин-рецепторни антагонисти

ендотелните клетки.¹⁹ Активацията на ендотелните ЕТВ медира клирънс на ендотелин-1 и вазодилатация чрез освобождаване на азотен оксид и простаглицин.¹⁸ Поради тези ефекти активацията на ЕТВ теоретично е желана при БАХ. Босентан има относителен афинитет ЕТА:ЕТВ 20:1 и се определя като ЕРА с двоен ефект.²⁰

Терапията с босентан обикновено започва с доза 62.5 mg два пъти дневно, която се титрира до 125 mg два пъти дневно за 4-седмичен период. Босентан достига пикова плазмена концентрация 3–5 часа след приема и има абсолютна бионаличност 50%, която не се повлиява от приема на храна.²⁰ 98% от абсорбираното количество босентан се свързва с албумините и има полуживот 5.4 часа.²⁰ Стабилна плазмена концентрация се постига след 5-дневно приложение на многодозов дневен режим.²⁰ Фармакокинетичните параметри на босентан са дозо-зависими до доза от 500 mg дневно. Експозицията на босентан е двукратно по-висока при възрастни пациенти с БАХ в сравнение с деца и здрави лица.²⁰ Тежкото бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–30 mL/min) и лекото чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) нямат клинично значими ефекти върху терапията, но умерено до тежкото чернодробно увреждане е относително противопоказание за терапия с босентан.²⁰

Босентан е индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, което обяснява повишения клирънс и редуцираното плазмено ниво на босентан при стабилна плазмена концентрация.²⁰ Ензимната индукция засяга и плазмените нива на други субстанции, метаболизирани от тези ензими – циклоспорин, глибенкламид, симвастатин и варфарин. Така например нивото на симвастатин може да се понижи с 50%; нивото на варфарин се понижава, но не се наблюдават сигнификантни промени в INR.²⁰ При съвместно приложение на глибенкламид и босентан се понижават нивата и на двата медикамента, като при това се повишава риска от повишение на нивата на трансаминазите.²⁰ Съвместното приложение на босентан и циклоспорин води до понижение на нивото на циклоспорин и тройно повишение на нивото на босентан по пътя на CYP3A4. Поради това съвместното приложение на циклоспорин и глибенкламид с босентан е контраиндицирано. Инхибиторите на CYP2C9 (флуконазол, амиодарон) и на CYP3A4 (кетоназол, итраконазол) повишават нивото на босентан.²⁰ Друго важно взаимодействие на босентан е с пероралните контрацептивни медикаменти – съвместното им приложение понижава нивото на норетистерона и етинилестрадиола във фармакокинетично проучване, което може да опорочи хормоналната контрацепция.²¹

Сигурност и поносимост

Ендотелин-рецепторните антагонисти имат множество класови странични ефекти и въпреки че

сигнификантните проблеми със сигурността на терапията са редки, необходимо е внимание при приложението им. Както вече бе споменато, те индуцират чернодробните ензими и опорочават контрацептивната терапия. Разбира се, те са противопоказани при бременност поради своята тератогенност. Кърменето също не се препоръчва, тъй като все още не е известно дали преминават в млякото. Сигурността на босентан при деца с БАХ е изследвана в отворено проучване, което потвърди сигурността на дозовата редукция при деца. Едновременно приложение на циклоспорин А и ЕРА е контраиндицирано, а така също на босентан и глибенкламид, поради лекарствени взаимодействия. Опитът с босентан при HIV-асоцирана БАХ е ограничен и взаимодействието му с антиретровирусните препарати трябва да се проследява внимателно по същите причини.¹²

Принципен проблем при терапията с босентан е хепатотоксичността, проявяваща се в началото с повишение на нивата на аланин-аминотрансферазата и аспартат-аминотрансферазата. В лекарствената информация за босентан е посочена честота 11% за повишението на тези чернодробни ензими над 3 пъти спрямо горната граница на нормата.⁵⁶ Тези промени са дозозависими. В проучването BREATHE-1 е наблюдавана честота на повишение на чернодробните ензими 14% при дневна доза 2x 250 mg босентан в сравнение с 4% при доза 2x 125 mg босентан и 3% за плацебо.²⁹ Нива над 8 пъти спрямо горната граница на нормата са наблюдавани при 2 пациенти на терапия с босентан в доза 2x 125 mg и при 5 пациенти на терапия с босентан в дневна доза 2x 250 mg.²⁹ В проучването BREATHE-5 повишение на трансаминазите е наблюдавано при 2 от 37 пациенти, което е довело до прекъсване на терапията в единия случай.¹⁴ В проучването TRUST повишение на трансаминазите е наблюдавано при 17% от пациентите с БАХ, асоцирана със съединително-тъканно заболяване, като прекъсване на терапията с босентан е било необходимо при 3 пациенти.³⁴ Постмаркетингови проучвания потвърдиха препоръката за ежемесечно проследяване на чернодробната функция.⁵⁷ Тъй като пациентите често страдат от инфекции, свързани с венозните инфузии, приносът на босентан към чернодробното увреждане не може да бъде изключен.⁵⁷ Бе съобщен случай на хепатотоксичност при добавката на метотрексат, разрешен чрез прекъсване на терапията с босентан.⁵⁸ Понастоящем се препоръчва прекъсване на терапията с босентан при повишение на нивата на чернодробните ензими над 5 пъти над горната граница на нормата и възстановяване на терапията в случаите, при които повишението е под 8 пъти над нормата. При повишение в рамките на 3-5 пъти над горната граница на нормата може да се помисли за редукция на дозата при стриктно проследяване.⁵⁶ Въпреки че значимо увреждане може да настъпи в

редки случаи, повишението на чернодробните ензими е най-честата причина за прекъсване на терапията с босентан. Честотата на това усложнение е по-ниска при терапия със ситаксентан (7%) и амбрисентан (<1%).

Нивото на хемоглобина се понижава с около 0.9 g/dL при терапия с босентан, особено в първите няколко седмици, и се стабилизира след 12 седмица.²⁰ Понижение >1 g/dL е наблюдавано при 68% от пациентите на терапия с босентан в сравнение с 29% за плацебо.⁵⁶ При трима пациенти в проучването 351 е отчетено значимо понижение на нивото на хемоглобина, но не под 10.4 g/dL.²⁸ Един пациент в проучването BREATHE-5 е развил сигнификантна анемия с ниво на хемоглобина <10 g/dL.^{14, 40}

Ефектът на хроничната перорална терапия върху артериалното налягане не е толкова изразен, за разлика от интравенозната терапия. Средното системно артериално налягане се понижава с 3 mmHg в BREATHE-1 и с 4 mmHg в BREATHE-5.^{14, 29} В проучването BREATHE-5 е включен критерий за изследване на сигурността поради опасението, че босентан може да редуцира кислородната сатурация. Наблюдавана е несигнификантна, слаба редукция на смесената венозна сатурация в групата на босентан без странични ефекти в резултат от това.¹⁴ При терапия на хроничната сърдечна недостатъчност с босентан са наблюдавани периферни отоци в продължение на няколко седмици.¹⁸ Този ефект е документиран при БАХ с честота 10% в проучването 351 и при много пациенти е било необходимо епизодично приложение на диуретици или хоспитализация.²⁸ Честотата в другите проучвания с БАХ е по-висока: 27% в BREATHE-2, 19% в BREATHE-5 и 17% в TRUST.^{14, 30, 34} Механизмът на развитие на оток не е напълно изяснен; при някои пациенти може да бъде резултат от влошаване на десностранната сърдечна недостатъчност. Може да бъде резултат и от вазодилатация, предизвикана от EPA, или от ефекти върху бъбречната тубулна функция.¹⁸ В проучването 351 са съобщени голям брой странични ефекти – главоболие, световъртеж, кашлица, диспнея, синкоп, еритем, инфекции на дихателната система, гърдна болка, палпитации, уморяемост, артралгия, диспнея, епистаксис и гагене.²⁸ Много от тях вероятно се дължат на прогресията на БАХ и не са наблюдавани със сигнификантно повишена честота в групата на босентан в сравнение с плацебо в проучването BREATHE-1.²⁹ Главоболие, световъртеж, палпитации и гърдна болка са най-честите странични ефекти на терапията на босентан в BREATHE-5.¹⁴ За диария, диспнея и гагене при повече от 10% от участниците съобщава проучването TRUST.³⁴ Тази разлика в съобщените странични ефекти може да се дължи на различните популации на проучванията.

От наличните данни, повечето от които не са плацебо-контролирани, може да се заключи, че комби-

нираната терапия е добре поносима. В проучване, изследващо комбинацията босентан + силденафил, не е установен повишен брой на случаите на повишение на чернодробните ензими в сравнение с монотерапията с босентан.¹⁰ В друго проучване няколко пациенти са прекратили терапията си със силденафил поради тежка диспнея (предимно пациенти с БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболяване). При двама пациенти са установени отклонения в чернодробните функционални тестове след добавка на силденафил – единият е разрешен с прекратяването на приема на силденафил, а другият – с редукция на дозата на босентан. Един пациент е развил неповлияващо се главоболие, което е наложило прекратяване на терапията със силденафил. В проучването BREATHE-2 периферният едем е сигнификантно по-чест в групата на комбинирана терапия босентан/енопростенол, въпреки че повишение на чернодробните ензими е наблюдавано по-често в групата на плацебо/енопростенол.³⁰

Разбира се, при използване на медикаментите при състояния, при които те нямат значителен позитивен ефект, се налага преценка на отношението риск/полза. Най-честите странични ефекти на терапията с босентан в проучването EARLY са назофарингитът и повишението на чернодробните ензими.³⁶ Повишение на трансaminaзите над 3 пъти над горната граница на нормата е наблюдавано при 12 пациенти на терапия с босентан, при 10 от които в първите 20 седмици. Във всички случаи нивата на трансaminaзите се възстановяват към изходните при адекватно лечение. В периода на проследяването са наблюдавани следните тежки странични ефекти: сърдечна недостатъчност и анемия, прогресия на БАХ, абнормни нива на чернодробните ензими (n=3), един смъртен случай след припадък, вероятно дължащ се на реактивация на васкулит, и един епизод на токсична епидермална некролиза и остър хепатит.³⁶ Постмаркетинговите проучвания посочват и свръхчувствителност, обриви, тромбоцитопения, жълтеница, анемия, изискваща трансфузия, и хепатитна цироза/недостатъчност като сериозни странични ефекти. Тези потенциално тежки реакции трябва да се имат предвид при назначаване на терапия при пациенти с леки симптоми.

Качество на живот

Субективната оценка на качеството на живота при БАХ може да бъде оценена чрез няколко различни системи. Диспноичният индекс на Борг е най-често използваният в проучванията на БАХ; понижението на точковата стойност на този индекс показва по-слабо нарушение на дишането при физическо натоварване. Чистият терапевтичен ефект в проучването BREATHE-1 е -0.6 (CI -1.2 до -0.1).^{28, 29} В BREATHE-4 е установено подобрене на индекса на Борг при HIV-асоциирана БАХ (1.5 спрямо 3.4 в началото, p<0.02).¹² Според

очакванията, не е наблюдавана промяна в индекса на Борз в проучването EARLY.³⁶ В проучването BREATHE-2 е използван индексът диспнея-уморяемост, който не се променя при добавка на босентан.³⁰

Проучванията на БАХ използват различни системи за оценка на качеството на живот. Качеството на живот, оценено по скалата EQ-5D, се подобрява в проучването BREATHE-4 ($p < 0.001$), а така също и 6 от 8 параметри от формата SF-36: физическа работоспособност, общо здравословно състояние, жизненост, социална работоспособност, умствена работоспособност.¹² В проучването TRUST са анализирани множество параметри, които отразяват подобрието на състоянието на съединителната тъкан. В това проучване е установено минимално подобриение на параметрите към 48 седмица по точковата система SF-36; повечето от пациентите са отбелязали подобриение на здравословното си състояние (средно -0.83 , 95% CI -1.27 до -0.39).³⁴ В проучването EARLY е използван въпросникът SF-36 и 57% от пациентите на терапия с босентан и 38% от пациентите на плацебо съобщават за подобриение на състоянието си ($p < 0.05$).³⁶

Заклучение

Прогресивното развитие на БАХ дава основание за ранно започване на терапията. Критериите, които се използват за решение за назначаване на терапия, обаче все още обект на дискусия. Проучването EARLY показва, че въпреки терапията се очаква прогресия на пациентите от функционален клас II до състояния с по-изразена симптоматика. Нов мета-анализ на данните от проучвания на БАХ показва подобриение на преживяемостта при целева терапия – при лечение на 20 лица за една година може да бъде предотвратен един смъртен случай.⁵⁹ Тъй като преживяемостта е най-важното съображение при пациентите с по-тежки заболявания, при състоянията с лека симптоматика не

се очаква толкова бърза прогресия. Терапевтичните стратегии, които имат благоприятен ефект върху смъртността при тежки заболявания, вероятно не могат да отсрочат прогресията в ранните етапи на болестта толкова ефективно, колкото други медикаменти. В терапевтичните цели при БАХ като ясна цел трябва да бъде включен и функционален клас II. Много пациенти с БАХ функционален клас II започват да бъдат лекувани едва след признаци на влошаване на клиничното състояние. Чакането на този момент за започване на терапия не е логичен подход. Проучването EARLY даде ясни доказателства за терапията на пациентите от функционален клас II, които бяха потвърдени и от подгрупови анализи на данни от други проучвания, като ARIES.^{36, 44}

Босентан ефективно подобрява физическия толеранс при пациенти с БАХ функционален клас III-IV в рандомизирани, контролирани проучвания. В отсъствието на сравнителни данни, които да показват превъзходство на един перорален медикамент пред другите по отношение на клиничния ефект, прекрипцията трябва да бъде аргументирана чрез други фактори. Предвид необходимостта терапията на пациентите с функционален клас II да продължи няколко години, идеалният медикамент за това не би трябвало да има сигнификантни нежелани ефекти, но босентан има по-значими странични ефекти от останалите ендотелин-рецепторни антагонисти и инхибитори на фосфодиестераза-5. Очакват се резултатите от дългосрочни и постмаркетингови проучвания, които да изяснят въпроса дали по-ниската честота на странични ефекти на останалите медикаменти персистира.

В заключение, босентан има благоприятни терапевтични ефекти при пациенти с БАХ функционален клас II, но относително високата честота на страничните му ефекти може да бъде контраиндикация при някои състояния.

Книгопис

1. Simonneau G, Galis N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 Suppl S:5S–12S.
2. Farber HW, Loscalzo J. Mechanisms of disease: pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2004; 351:1655–1665.
3. Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 Suppl:S40–S47.
4. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104:429–435.
5. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126 Suppl; S14–S34.
6. Galis N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2243–2278.
7. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161:487–492.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.