

# Силденафил и мястото му В лечението на белодробната артериална хипертония (част I)

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева  
Национална кардиологична болница

Силденафил цитрат (Revatio®) е инхибитор на фосфодиестераза-5 (ФДЕ5), одобрен за приложение в Европа, САЩ и други страни за лечението на белодробна артериална хипертония (БАХ). Пероралният прием на силденафил 20 mg три пъти дневно в монотерапия или в допълнение към основната терапия е сигнификантно по-ефективен в сравнение с плацебо по отношение на повишението на физическия капацитет при пациенти с идиопатична БАХ и БАХ, асоциирана със съединително-тъканна болест или изискваща корекция на вродени сърдечни малформации. Терапията със силденафил води до подобрене на функционалния клас по СЗО и хемодинамичните параметри и е добре поносима. Силденафил има предимства по отношение на физическия капацитет при комбинирана терапия с епопростенол; тези данни обаче са от проучване, в което не се използват официално одобрените дози за силденафил. В заключение, силденафил е ефективен медикамент за перорална терапия на БАХ.

**Фармакологични характеристики.** Силденафил е мощен и селективен инхибитор на PDE5 и предизвиква релаксация на гладката мускулатура, особено в белодробните съдове и съдовете на corpus cavernosum. Той води до белодробна вазодилатация при пациенти с белодробна хипертония и подобрене на средното белодробно артериално налягане (БАН), белодробната съдова резистентност (БСР) и сърдечния индекс. В одобрената доза от 20 mg три пъти дневно силденафил не повлиява системното артериално налягане. Силденафил потенцира хипотензивния ефект на нитратите и тези медикаменти не трябва да бъдат приемани едновременно.

Силденафил се абсорбира бързо и достига пикова плазмена концентрация след около 1 час. Метаболизира се основно от цитохром P450 (CYP) 3A4 и в по-малка степен от CYP2C9; индуктори и инхибитори на тези ензими могат да повлияят клирънса на силденафил. Силденафил не трябва да бъде приеман едновременно с мощни инхибитори на CYP3A4. Повишено внимание е необходимо при съвместното приложение на силденафил и босентан (индуктор на CYP3A4 и CYP2C9), тъй като плазмената концентрация на силденафил се понижава, а на босентан се повишава. Метаболитите на силденафил се екскретират предимно с фекалиите; медикаментът има полуживот 3–5 часа. Основният метаболит на силденафил (N-десметил) има потенциал in vitro наполовина на този на оригиналния компонент.

**Терапевтична ефективност.** Ефективността на силденафил при пациенти с идиопатична БАХ е изследвана в голямо 12-седмично проучване (SUPER-1). Силденафил е използван в доза 20, 40 и 80 mg три пъти дневно. В началото на проучването повечето пациенти са с функционален клас II–III по СЗО и средно разстояние при 6-минутния тест с ходене 344 m. Силденафил във всички изследвани дози сигнификантно повишава разстоянието от 6-минутния тест (първичен критерий) с 45–50 m след 12 седмици, но не се наблюдават сигнификантни разлики между отделните дози. Силденафил в одобрената доза също води до сигнификантно повишение на процента пациенти, които подобряват функционалния си клас с поне една степен по СЗО и при които се подобряват хемодинамичните параметри, включително средното БАН и БСР. Качеството на живота сигнификантно се подобрява при терапия със силденафил в сравнение с плацебо по отношение на БАХ и общия здравен статус. В отворено продължение на проучването SUPER-1 (SUPER-2) всички пациенти получават силденафил 80 mg три пъти дневно (доза, по-висока от одобрената). В това проучване ефективността на терапията се задържа до края на първата година и преживяемостта при общо 141 пациенти с идиопатична БАХ възлиза на 96% при прогнозирана преживяемост 71%.

Във всички проучвания, сравняващи силденафил с други специфични терапевтични режими на БАХ или комбинирана терапия, силденафил се използва в доза, по-висока от одобрената. В малко 16-седмично проучване с пациенти с БАХ (функционален клас III) не се установява сигнификантна разлика между силденафил и босентан по отношение на промяната на деснокамерната маса (първичен критерий) и разстоянието, изминато при 6-минутен тест. Комбинацията от силденафил и венозен епопростенол е изследвана в голямо 16-седмично проучване при пациенти с БАХ. Добавката на силденафил към епопростенол сигнификантно повишава разстоянието, изминато при 6-минутен тест (плацебо-коригирано повишение с 26 m;  $p=0.0009$ ), и подобрява повечето хемодинамични параметри в сравнение с плацебо.

**Поносимост.** Силденафил е добре поносим при пациенти с БАХ. При приложение в доза 20 mg 3 пъти дневно най-честите нежелани ефекти, наблюдавани в проучването SUPER-1, са епистаксис, главоболие, диспнея, еритем, безсъние. Ретинални кръвоизливи настъпват при 1.4% от пациентите при доза 20 mg три пъти дневно (спрямо 0% за плацебо). Епистаксисът е по-чест при пациенти със съединително-тъканни заболявания в сравнение с идиопатична БАХ, а съвместната употреба на антагонисти на витамин К повишава риска от епистаксис.



Белодробната артериална хипертония (БАХ) е рядко заболяване, характеризиращо се с повишена белодробна съдова резистентност; нелекувана, води до развитие на деснокамерна сърдечна недостатъчност и смърт.<sup>1</sup> БАХ може да бъде идиопатична или асоциирана с други заболявания, като съединително-тъканна болест.<sup>2</sup> Данните за честотата на БАХ са ограничени,<sup>3,4</sup> но идиопатичната БАХ възлиза на около 50% от регистрираните случаи. Изследването на Шотландската популационна болнична база данни за периода 1986–2001 г. показва годишна честота на БАХ от 7.1 на милион души.<sup>3</sup> Данните от френския регистър на болните с БАХ сочат честота 2.4 на милион души.<sup>4</sup>

Преди разработването на специфична терапия за лечение на БАХ средната продължителност на живота след поставяне на диагнозата е 2.8 години.<sup>5</sup> Клиничните симптоми включват диспнея, уморяемост, понижен физически капацитет, синкоп и зръдна болка; заболяването обаче често протича асимптоматично в началните стадии.<sup>2</sup> Конвенционалната терапия в миналото се е състояла от антикоагуланти, диуретици, дигоксин, кислород и калциеви антагонисти.<sup>6</sup> Разработването на специфични терапевтични режими за БАХ, включващи простаноиди и ендотелин-рецепторни антагонисти, повишиха терапевтичните възможности.<sup>7</sup> Някои от тези медикаменти обаче изискват непрекъсната интравенозна инфузия, подкожна инфузия или чести инхалации.<sup>8</sup> БАХ е прогресивно заболяване, терапията му е неефективна при някои пациенти и изисква приложението на няколко медикамента. Остава необходимостта от разработването на допълнителни терапевтични стратегии, особено перорални.

Един от патогенетичните механизми на БАХ е нарушението на пътя на азотния оксид.<sup>9</sup> Белодробните вазодилататорни ефекти на азотния оксид се медиатират от цикличния гуанозин-монофосфат (цГМФ), който се метаболизира от фосфодиестераза-5 (ФДЕ5) – ензим, който се открива в гладката мускулатура на белодробните съдове.<sup>9</sup>

Силденафил е селективен инхибитор на ФДЕ5, повишава нивото на цГМФ и в резултат на това – нивото на азотния оксид и NO-медираната вазодилатация.<sup>9</sup> Силденафил е одобрен за употреба в много страни в Европа и в САЩ за лечение на БАХ,<sup>1</sup> а така също и за лечение на еректилна дисфункция.<sup>10</sup> В тази статия ще бъдат разгледани фармакологичните характеристики, терапевтичната ефективност и поносимостта на силденафил (Revatio®) за перорално приложение при пациенти с БАХ.

## Фармакодинамични характеристики на силденафил

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на ФДЕ5. Чрез инхибиция на метаболизма на цГМФ от ФДЕ5 силденафил повишава релаксацията на гладката

мускулатура на белодробните съдове.<sup>11</sup> Това води до вазодилатация на белодробните съдове при пациенти с белодробна хипертония. Освен в белодробната гладка мускулатура, ФДЕ5 се намира и в други тъкани – *cavernosum* и тромбоцитите.<sup>9</sup> Половината от максималната инхибиция на ФДЕ5 (IC50) възлиза на 3.5 nmol/L.<sup>11</sup> За сравнение, IC50 за инхибицията на ФДЕ6 е около 10 пъти по-висока, а стойностите за ФДЕ-1 го ФДЕ-4 са 80 до >8500 пъти по-високи.<sup>11</sup> Фармакодинамичните характеристики на силденафил са представени в табл. 1.<sup>9, 10, 12</sup>

Няколко малки проучвания, изследвали приложението на силденафил в доза 50 mg (75<sup>13</sup> или 100 mg<sup>14</sup>), показва, че силденафил провокира развитие на белодробна вазодилатация при пациенти с идиопатична БАХ<sup>13, 15–18</sup> или БАХ, асоциирана с други състояния.<sup>13, 16, 18, 19</sup> В тези проучвания силденафил понижава средното белодробно артериално налягане (БАН)<sup>14, 16–19</sup> и белодробната съдова резистентност (БСР) и повишава сърдечния индекс.<sup>13–19</sup>

Силденафил води до умерена и преходна редуция на системното артериално налягане. Въпреки че редовното приложение на силденафил в доза 80 mg три пъти дневно при пациенти със системна хипертония редуцира систолното и диастолното артериално налягане съответно с 9.4 и 9.1 mmHg, продължителното приложение на силденафил в тази доза има ограничен ефект при пациентите с БАХ (редукция и на систолното, и на диастолното артериално налягане с 2 mmHg). Силденафил в дозата, одобрена за терапия на БАХ – 20 mg три пъти дневно, не оказва ефект върху системното артериално налягане.

Силденафил подобрява физическия капацитет, което води до подобрене на белодробния кръвоток и баланс вентилация/перфузия, редуцирайки вентилаторните изисквания при физическо натоварване.<sup>20</sup> В малко проучване с 28 пациенти с БАХ добавката на

### Ефекти върху белодробните съдове

Понижава средното белодробно налягане<sup>a</sup>  
 Понижава средната белодробна съдова резистентност<sup>a</sup>  
 Редуцира белодробната хипертония, асоциирана с хипоксия при покой и при натоварване<sup>b</sup>

### Други ефекти

- Леко и преходно понижение на системното артериално налягане<sup>a, b, c</sup>
- Повишение на сърдечния индекс<sup>a</sup>
- Без клинично значими ефекти върху ЕКГ<sup>a, b</sup>
- Без клинично значими ефекти върху сърдечната честота<sup>a, b</sup>
- Повишена артериална ендотелна функция при пациенти с хронична конгестивна сърдечна недостатъчност
- Повишен еректилен отговор при сексуална стимулация<sup>b</sup>
- Стимулира антиагрегантния ефект на натриевия нитропрусид върху тромбоцитите<sup>b</sup>
- Преходни зрителни нарушения и хроматопсия<sup>a, b</sup>

Табл. 1. Фармакодинамични характеристики на силденафил<sup>9, 10, 12</sup>  
<sup>a</sup> При пациенти с БАХ; <sup>b</sup> При здрави доброволци; <sup>c</sup> При доза на силденафил, по-висока от одобрената за терапия на БАХ – 20 mg три пъти дневно; <sup>d</sup> In vitro и in vivo

силденафил към други медикаменти за специфична терапия на БАХ води до подобрене на белодробната вентилация.<sup>20</sup>

Поради тези ефекти върху пътя на NO/цГМФ, силденафил може да потенциира хипотоничния ефект на нитратите<sup>21</sup> и едновременното приложение на тези медикаменти е противопоказано. Синергични хемодинамични ефекти са наблюдавани и при приложение на силденафил с илопрост.<sup>16, 17</sup> Комбинираното приложение на силденафил с алфа-блокери може да доведе до развитие на симптоматична хипотония при някои пациенти, тъй като и двата класа медикаменти са вазодилататори; съвместното им предписване изисква повишено внимание. Амлодипин и алкохолът не потенцират антихипертензивния ефект на силденафил.

В проучване с 40 пациенти с БАХ на дългосрочна терапия с босентан приложението на единична доза силденафил 25 mg понижава БСР с 15%, общата белодробна резистентност с 13% и средното БАН с 9% ( $p < 0.0001$ ) и повишава сърдечния дебит с 6% ( $p = 0.0026$ ).<sup>22</sup>

Силденафил не повишава времето на кръвене при съвместно приложение с ацетилсалицилова киселина.

### Фармакокинетични характеристики на силденафил

Данните за фармакокинетиката на силденафил са получени предимно от проучвания със здрави доброволци.<sup>23-29</sup> Някои от данните са заимствани от лекарствените характеристики на медикамента в Европа и САЩ.

Приет перорално, силденафил се резорбира бързо, с максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) след около един час в гладно състояние.<sup>23</sup> Силденафил претърпява *first pass* метаболизъм,<sup>28</sup> средната абсолютна бионаличност е около 41%.<sup>24</sup> При прием с храна степента на резорбция на силденафил се забавя, времето до постигане на  $C_{max}$  се удължава с един час, а  $C_{max}$  се понижава с 29%. При прием на храна областта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) се понижава с 11%, но този ефект не е клинично сигнификантен.<sup>24</sup>  $C_{max}$  и AUC се повишават дозозависимо в интервала 20–40 mg три пъти дневно.

При пациенти с БАХ оралната бионаличност е по-висока с 43% при дозата 80 mg три пъти дневно в сравнение с по-ниските дози. Средната  $C_{max}$  за силденафил 20 mg три пъти дневно е около 113 ng/mL. При пациенти с БАХ, приемащи силденафил в доза 20–80 mg три пъти дневно, средната плазмена концентрация в стабилно състояние е с около 20–50% по-висока, а минималната концентрация е двойно по-висока в сравнение със здрави доброволци. Средният обем на разпределение в стабилно състояние е 105 L. Силденафил и неговият основен метаболит N-гесметил са свързани с плазмените протеини в 96%.

Силденафил се метаболизира основно от цитохром P450 (CYP) 3A4 и в по-малка степен от изоензима

CYP2C9. N-гесметил има мощност *in vitro* наполовина на мощността на силденафил. След приложение на силденафил 20 mg три пъти дневно при пациенти с БАХ плазмената концентрация на N-гесметил е около 72% от тази на силденафил.

Общият клирънс на силденафил е 4 l/h с полуживот 3–5 часа.<sup>23, 28</sup> Силденафил се екскретира основно под формата на метаболити с фекалиите (около 80% от приетата доза), а малка част от дозата (около 13%) – с урината.

### Специални популации пациенти

При възрастни пациенти (над 65-годишна възраст) клирънсът на силденафил е редуциран,  $C_{max}$  е по-висока с 60–70%, AUC е по-висока с около 100% и полуживотът на силденафил е по-дълъг с около един час в сравнение с по-млади лица.<sup>25</sup> Свободната плазмена концентрация на силденафил е само с 40% по-висока при възрастни поради разлика в протеинното свързване при тази възрастова група.<sup>25</sup> При възрастни пациенти обикновено не се налага ажустиране на дозата.

Фармакокинетиката на силденафил не се променя сигнификантно при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30–80 mL/min); при пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс <20 mL/min) AUC и  $C_{max}$  се повишават съответно с 100% и 88% за силденафил и с 200% и 79% за N-гесметил.<sup>25</sup> Ажустиране на дозата обикновено не се налага.

При пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (клас A и B по Child-Pugh) AUC и  $C_{max}$  се повишават съответно с 85% и 47% за силденафил и с 154% и 87% за N-гесметил.<sup>25</sup> Ажустиране на дозата обикновено не се налага. Фармакокинетиката на силденафил не е изследвана при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

### Лекарствени взаимодействия

Тъй като силденафил се метаболизира от CYP3A4 и CYP2C9, инхибиторите и индукторите на тези ензими могат да повлияят клирънса на медикамента.<sup>30</sup> Популяционен фармакокинетичен анализ на пациенти с БАХ показва, че съвместното приложение на силденафил със субстрати на CYP3A4 с/без бета-блокери повишава бионаличността на силденафил съответно с 43% и 66%.

При здрави доброволци съвместното приложение на силденафил 100 mg и инхибиторите на CYP3A4 ритонавир (500 mg два пъти дневно), саквинавир (1200 mg три пъти дневно) или еритромицин (500 mg два пъти дневно) повишава експозицията на силденафил съответно с 1000%, 210% и 182%. Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4 в чревната стена и може да повиши експозицията на силденафил с 23%.<sup>26</sup>

Съвместното приложение на силденафил и босентан, индуктор на CYP3A4 и CYP2C9, води до понижаване на плазмената концентрация на силденафил и повишаване на плазмената концентрация на босентан.<sup>27, 29</sup> При здрави доброволци, получаващи силденафил 80 mg три пъти дневно и босентан 125 mg два пъти дневно, AUC





на силденафил се понижава с 63%, а АУС на босентан се повишава с 50%.<sup>29</sup> При 10 пациенти с БАХ, приемали единична доза силденафил 100 mg в комбинация с босентан 62.5 mg два пъти дневно, експозицията на силденафил се понижава с 50% при двукратно повишение на клирънса на силденафил.<sup>27</sup> Малко данни са налични за ефектите на комбинацията силденафил + босентан в клинични условия и няма препоръки за дозите на тези медикаменти в комбинация, но е необходимо повишено внимание.

Не са наблюдавани сигнификантни фармакокинетични взаимодействия между силденафил и антиацити, орални контрацептиви, толбутамид, варфарин, аторвастатин, аценокумарол и ацетилсалицилова киселина.

### Терапевтична ефективност

В тази статия използваме само данните от рандомизирани проучвания, контролирани по отношение на плацебо или активна терапия. Данните от няколко малки, кръстосани, плацебо-контролирани проучвания<sup>31-33</sup> потвърждават клиничната ефективност на силденафил в терапията на БАХ, но в тези проучвания силденафил е прилаган в дози, различни от одобрената.

Тук се посочват данни за одобрената доза на силденафил – 20 mg три пъти дневно. Само едно плацебо-контролирано проучване със силденафил изследва одобрената доза – SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension).<sup>34</sup> Дългосрочното продължение на това проучване – SUPER-2,<sup>34</sup> а така също и проучвания, сравняващи силденафил с други медикаменти<sup>35</sup> или комбинации от медикаменти,<sup>36</sup> не използват одобрената доза на силденафил и ще бъдат само накратко споменати.

Проучванията със силденафил<sup>34-36</sup> включват пациенти с БАХ (идиопатична, асоциирана със съединително-тъканна болест или употреба на анорексигени или възникнала в резултат от хирургично възстановяване на конгенитален системно-белодробен шънт). В проучванията са включени пациенти с резултат от 6-минутния тест с ходене между 100 и 450 m, от всички функционални класове по СЗО.<sup>34-36</sup> Силденафил, самостоятелно или в комбинация, е добавян към стандартната терапия (калциеви антагонисти, дигоксин, диуретици, кислород, антикоагуланти). С изключение на едно проучване с комбинирана терапия,<sup>36</sup> съвместното приложение на силденафил с други медикаменти за специфична терапия на БАХ (епропростенол, босентан, илопрост, трепростинил, L-аргинин) не е тествано.

Първичен критерий на двете най-големи проучвания със силденафил е промяната във физическия капацитет,<sup>34, 36</sup> оценена чрез изминатото разстояние за 6 минути ходене. Често използван вторичен критерий е промяната на хемодинамичните параметри (напр. средно БАН), диспнеята (оценявана обикновено по скалата на Борг, където с 0 се означава липса, а с 10 – максимално изразена диспнея), функционалният клас по

СЗО и времето до настъпване на клинично влошаване (смърт, трансплантация, хоспитализация за БАХ или назначаване на допълнителна терапия за БАХ, започване на терапия с босентан или промяна на дозата на епропростенол над 10%).<sup>34, 36</sup> Качеството на живота също е оценено в тези две проучвания<sup>34, 36</sup> с помощта на въпросници.

Първичният анализ е извършен на базата на популацията, предвидена за терапия, която се определя като пациентите, приемащи медикамента на проучването, при което изходно е проведено поне едно изследване на ефективността (с изключение на клинично влошаване).<sup>34-36</sup>

### SUPER-1 и SUPER-2

Проучването SUPER-1 е голямо, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване с 12-седмична продължителност.<sup>34</sup> В него участват 278 пациенти, които са рандомизирани към терапия със силденафил 20, 40 или 80 mg или плацебо, три пъти дневно, в допълнение към стандартната терапия. Пациентите, приемащи доза от 80 mg, са получавали 40 mg силденафил три пъти дневно през първата седмица, след което дозата е била повишена. Рандомизацията е извършена спрямо етиологията на белодробната хипертония и изходните стойности от 6-минутния тест на ходене (<325 m ≥325 m). Изходите във всяка група са сравнявани с плацебо, започвайки от групата на най-висока доза и при сигнификантна ефективност, продължавайки и в групите с по-ниска доза.<sup>34</sup>

75% от пациентите са жени, средната възраст е 49 години. Пациентите страдат от БАХ (дефинирана като средно БАН ≥25 mmHg и белодробно капилярно клиновидно налягане ≤15 mmHg в покой) – идиопатична (63%), асоциирана със съединително-тъканна болест (30%) или резултат от реконструкция на конгенитален системно-белодробен шънт преди повече от 5 години (7%). 39% от пациентите имат изходен функционален клас II, а 58% – клас III по СЗО. Средното изминато разстояние при 6-минутния тест на ходене в началото на проучването е 344 m.<sup>34</sup>

След края на проучването SUPER-1 259 пациенти са преминали в несравнително 1-годишно продължение на проучването – SUPER-2,<sup>34</sup> в което силденафил е използван в по-висока от одобрената доза (80 mg три пъти дневно). Пациентите, приемали 20 и 40 mg силденафил в SUPER-1, през първите 6 седмици на проучването SUPER-2 са приемали силденафил 40 mg три пъти дневно, след което дозата е повишена. Пациентите, приемали плацебо, също са преминали на силденафил с титриране на дозата до 80 mg за 12 седмици. Фалшиво повишение на дозата е извършено за пациентите от оригиналната група на 80 mg силденафил.

*Следва продължение*