

Ролята на ендотелин-рецепторните антагонисти в лечението на белодробната артериална хипертония. Босентан и неговият двоен механизъм на действие

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

Ендотелин (ЕТ) има дългосрочни ефекти върху пролиферацията и фенотипа на съдовите гладкомускулни клетки. След активацията на ендотелин-конвертиращия ензим, ЕТ може да се свърже към две различни ендотелинови рецепторни изоформи – ендотелинови рецептори тип А (ЕТ_А) и ендотелинови рецептори тип В (ЕТ_В). Тези рецептори се експресират върху ендотелните клетки, съдовите гладкомускулни клетки и фибробластите в белодробната циркулация. Активацията и на двата типа рецептори води до белодробна вазоконстрикция, пролиферация на белодробните гладкомускулни клетки и пролиферация на фибробластите. ЕТ_В-рецепторите участват в белодробния клирънс на ендотелин. Активацията на ЕТ_В води до вазодилатация и освобождаване на азотен оксид (NO). Спорен е въпросът дали ендотелиновата блокада трябва да обхваща и двата вида ендотелинови рецептори или само ЕТ_А. Някои изследователи смятат, че селективният антагонизъм на ЕТ_А-рецепторите може да има благоприятен ефект в терапията на белодробната артериална хипертония (БАХ), който се дължи на поддържането на функциите на вазодилатация и клирънс на ЕТ_В-рецепторите. Проучвания при агнета обаче показаха, че белодробната хипертония е свързана с прогресивна активация на ЕТ_В-рецепторите, медиращи вазоконстрикцията на белодробните гладкомускулни клетки. Двойният ЕТ_А- и ЕТ_В-рецепторен антагонизъм показва повишена ефективност по отношение на камерната хипертрофия и пре-

живяемостта в сравнение със селективния ЕТ_А-антагонизъм.

В модели на белодробна хипертония босентан – перорално активен не-пептиген антагонист и на двата ендотелинови рецептора, предотвратява и дори стимулира обратното развитие на белодробната хипертония, белодробното съгово ремоделиране и деснокамерната хипертрофия, независимо от пусковите механизми. Експресията, продукцията и концентрацията на ендотелин-1 в плазмата и белодробната тъкан се повишава при пациенти с БАХ. В малка кохорта пациенти с идиопатична БАХ е установена корелация между плазмената концентрация на ЕТ и белодробното артериално налягане, белодробната съдова резистентност и физическия капацитет. Тези наблюдения послужиха за основа на разработването на ендотелин-рецепторни антагонисти (ЕРА) за терапията на БАХ.

Босентан – първият ендотелин-рецепторен антагонист за терапия на белодробна артериална хипертония

Босентан (Tracleer®) е новорегистриран у нас медикамент с двоен ЕТ-рецепторен антагонизъм, одобрен за терапия на БАХ въз основа на задълбочени клинични проучвания.

Механизмът на действие на босентан е компетитивна инхибиция на рецепторите за ендотелин-1.¹ Босентан има относителен афинитет ЕТ_А:ЕТ_В 20:1 и се определя като ЕРА с двойно действие.² Разработени са медикамен-

ми със селективно действие, с относителен афинитет към $ET_A:ET_B$ в отношение наг 100:1 – ситаксентан с относителен афинитет 6500:1, който редуцира нивото на ендотелин-1.³ Въпреки че селективността към ET_A е привлекателна идея, високо-селективните медикаменти не показват предимство пред босентан в клинични проучвания.

Босентан е не-пептиден агент с химична формула $C_{27}H_{29}N_5O_6 \cdot H_2O$ за перорално приложение.¹ Терапията 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.² 98% от абсорбираното количество босентан се свързва с албумините и има полуживот 5.4 часа.² Стабилна плазмена концентрация се постига след 5-дневно приложение на многодозов дневен режим.² Фармакокинетичните параметри на босентан са дозо-зависими до размер на дозата 500 mg дневно. Експозицията на босентан е двукратно по-висока при възрастни пациенти с БАХ в сравнение с деца и здрави лица.² 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.²

Босентан се метаболизира в черния дроб под действието на ензимите от групата на цитохром р450 CYP2C9 и CYP3A4 и метаболитите му се екскретират в жлъчния сок. Един от трите му установени метаболити – Ro 48-5033, има фармакологична активност.² Босентан е индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, което обяснява повишения клирънс и редуцираното плазмено ниво на босентан при стабилна плазмена концентрация.² 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.² 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 трансaminaзите.² Съвместното приложение на босентан и циклоспорин води до понижение на нивото на циклоспорин и тройно повише-

ние 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 (кетоконазол, итраконазол) повишават нивото на босентан.² Друго важно взаимодействие на босентан е с пероралните контрацептивни медикаменти – съвместното им приложение понижава нивото на норетистерона и етинил-естрадиола във фармакокинетично проучване, което може да опорочи хормоналната контрацепция.⁴

Босентан и Ro 48-5033 са субстрати на човешките органични анионни транспортни полипептиди OATP1B1 и OATP1B3.⁵ Циклоспорин А и рифампицин инхибират тези чернодробни транспортни молекули, което обяснява повишението на нивото на босентан при съвместно приложение.⁵ Повишението на минималната концентрация на босентан, наблюдавано при приложение на рифампицин, преминава в понижение на стабилната концентрация на босентан вероятно поради ензимна индукция на р450.⁶ Ритонавир и лопинавир също повишават нивото на босентан при съвместно приложение,⁷ при което се наблюдава и слабо понижение на нивата на лопинавир и ритонавир и необходимост от стриктно проследяване. И ензимната индукция, и инхибицията на OATP вероятно играят важна роля във взаимодействието между силденафил – друг медикамент за перорална терапия при БАХ. При здрави лица съвместното приложение на босентан в доза 2x 125 mg и силденафил в доза 3x 80 mg води до повишение на нивото на босентан с 50% и понижение на нивото на силденафил с около 2/3.⁸ Очакват се резултатите от дългосрочни проучвания на комбинираната терапия при БАХ.

Проведени са различни клинични проучвания, които анализират терапевтичните ефекти и ползите от прилагане на босентан при различни състояния на белодробна артериална хипертония.

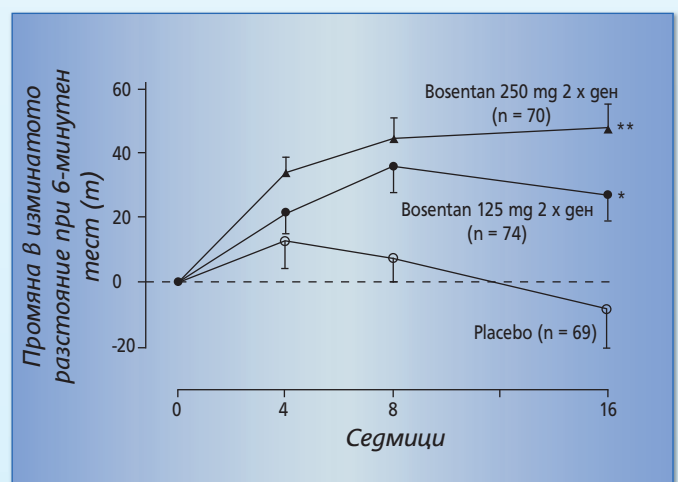
Първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване е изследвало ефектите на босентан върху физическия капацитет и кардиопулмоналната хемодинамика, а така също и сигурността и поносимостта му при пациентите с БАХ.⁸ Пациентите в това проучване страдат от симптоматична тежка идиопатична БАХ или вторична БАХ при склеродермия (функционален клас III по класификацията на Световната здравна организация от 1998 г.) въпреки предходната терапия с вазодилататори, антикоагуланти, диуретици, сърдеч-

ни гликозиди или кислород. 2/3 от пациентите са рандомизирани към терапия с босентан или плацебо (2:1). Пациентите получават или босентан, 2x 62.5 mg дневно за 4-седмичен период, след което следва повишение на дозата му до 2x 125 mg дневно при липса на нежелани странични ефекти (напр. хипотония), или плацебо в съответните дози. След 12-седмична терапия с босентан 6-минутният тест на ходене се подобрява със 70 m (от средна \pm стандартна грешка 360 ± 19 m в началото до 430 ± 14 m към 12 седмици; $p < 0.05$); при плацебо не е наблюдавано подобрене (355 ± 25 m в началото до 349 ± 44 m към 12 седмици). Разликата между терапевтичните групи по отношение на средната промяна на изминатото разстояние при 6-минутния тест е 76 m в полза на терапията с босентан (95% интервал на доверителност, 12–139 m; $p = 0.021$). Терапията с босентан също подобрява сигнификантно белодробната хемодинамика от началото на проучването до 12 седмици. Босентан подобрява сърдечния индекс с разлика между терапевтичните групи към 12 седмици 1.0 l/min/m² в полза на босентан (95% CI, 0.6–1.4 l/min/m²; $p < 0.001$). Белодробната съдова резистентност се понижава в групата на терапия с босентан и се повишава в групата на плацебо, което води до сигнификантен терапевтичен ефект от -415 dyn·s·cm⁻⁵ (95% CI, -608 до -221 ; $p < 0.001$). Сигнификантни терапевтични ефекти има терапията с босентан и по отношение на средното белодробно артериално налягане, пулмокапилярното налягане на вклиняване и деснопредсърдното налягане. При пациентите на терапия с босентан се подобрява и функционалният клас с 43% спрямо 9% за плацебо. По време на проучването не се е наложила белодробна трансплантация и не е настъпил нито един смъртен случай. През първите 12 седмици са наблюдавани преходни странични ефекти, подобни по вид и продължителност и в двете групи. Асимптоматично повишение на нивото на чернодробните аминотрансферази е наблюдавано при двама пациенти на терапия с босентан, но нормализиране е настъпило без промяна или прекъсване на терапията.

Във второто двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy for Pulmonary Hypertension, BREATHE-1) терапията с босентан е изследвана при 213 пациенти с БАХ (първична или асоциирана със съединително-тъканно заболяване). Пациентите са рандомизирани към плацебо или босентан (2 x 62.5 mg дневно за 4 седмици и след това таргетната доза от 2x 125 или 2x 250 mg дневно) за минимален период от 16 седмици.⁹ Както и при първото проучване, първичен кри-

териум е промяната на физическия капацитет. Вторични критерии са промяната на диспноичния индекс на Борг, функционалният клас по СЗО и времето от рандомизацията до настъпване на клинично изразено влошаване на състоянието. В проучването са включени пациенти с тежка симптоматична БАХ (функционален клас III-IV по СЗО) въпреки предходната терапия с антикоагуланти и/или вазодилататори, диуретици, сърдечни гликозиди или кислород. Критериите за включване и изключване са подобни на тези в първото проучване за босентан. След 16-седмична терапия босентан подобрява с 36 метра разстоянието при 6-минутния тест на ходене, а в групата на плацебо се установява влошаване с 8 метра. Разликата между терапевтичните групи по отношение на средната промяна на разстоянието, изминато за 6 минути, е 44 метра в полза на босентан (95% CI, 21–67 m, $p < 0.001$). Въпреки че и двата дозови режима с босентан индуцират сигнификантен терапевтичен ефект, подобрието е по-изразено при дозата от 2x 250 mg спрямо дозата от 2x 125 mg – съответно $+54$ m и $+35$ m. Разликата в разстоянието между тези две групи обаче не е сигнификантна (фиг. 1). При сравнение между групите на терапия с босентан и плацебо подобрието на физическия капацитет е съпроводено от понижение на диспноичната симптоматика (спрямо повишение в групата на плацебо) и повишение на процента на пациентите с подобрене на функционалният клас (съответно 42% и 30%).

Терапията с босентан сигнификантно редуцира и риска от клинично влошаване, дефиниран като комплексен критерий, включващ смърт, бе-



Фиг. 1. Ефекти на босентан 125 и 250 mg b.i.d. в сравнение с плацебо върху изминатото разстояние при 6-минутен тест на ходене.

Средни стойности \pm стандартна грешка. * $p < 0.01$ и ** $p < 0.001$ в сравнение с плацебо по U-теста на Манн-Уитни. Не се установява сигнификантна разлика между двете групи на босентан ($p = 0.18$).

логробрна трансплантация, хоспитализация или прекъсване на терапията поради влошаване на БАХ, необходимост от терапия с епопростенол или предсърна септостомия. Сигнификантно отсрочване на времето до поява на клинично влошаване е наблюдавано и при двата терапевтични режима с босентан в сравнение с плацебо след 28 седмици на слъпа терапия ($p=0.01$ за всяка доза) и разликата се проявява към 16 седмица ($p=0.03$ и $p=0.02$ съответно за дозите 2x 125 mg и 2x 250 mg) (фиг. 2).⁹

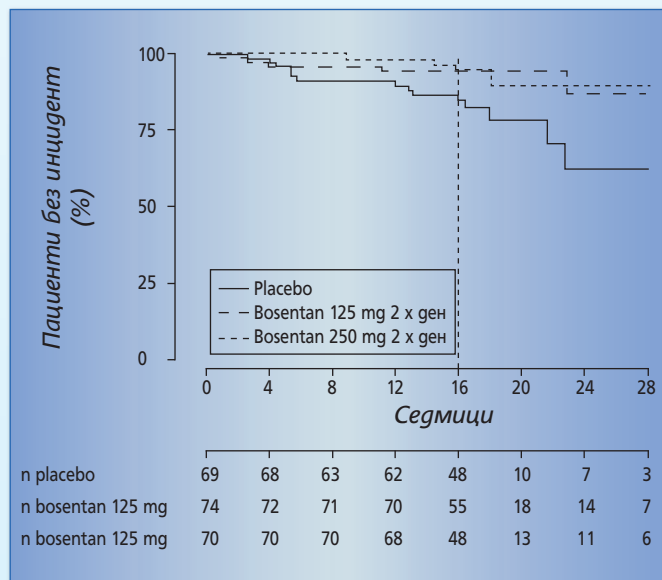
В проучването BREATHE-1 страничните ефекти, по-чести в плацебо-групата в сравнение с групата на активна терапия, са свързани с болестта и включват световъртеж, утежняване на БАХ, кашлица и диспнея. Обратно, анормална чернодробна функция (повишение на нивата на аланин-аминотрансферазата и/или аспартат-аминотрансферазата), синкоп и еритем са наблюдавани по-често в групата на босентан. Най-честата причина за това е абнормната чернодробна функция за групата на босентан (2% за босентан в сравнение с 0% за плацебо) и утежняване на БАХ и синкоп в групата на плацебо (съответно 6% и 3% за плацебо спрямо 1% и 0% за босентан). Абнормната чернодробна функция е зависима от дозата. Тя е наблюдавана по-често в групата на високодозова терапия с босентан (2x 250 mg дневно) в сравнение с групата на нискодозова терапия (2x 125 mg) – съответно 14% спрямо 5%. Повишението на нивото на чернодробните ензими повече от 3 пъти над горната граница на нормата се наблюдава при 10 пациенти (14%) в групата на терапия с босентан спрямо плацебо. Повишение на нивото на чернодробните ензими над 8 пъти спрямо нормата е наблюдавано при 2 пациенти в групата на нискодозова терапия с босентан (2x 125 mg) и при 5 пациенти (7%) в групата на високодозова терапия с босентан (2x 250 mg); трима от тези пациенти са били оттеглени от проучването. Отклоненията в чернодробната функция са преходни, преминават с продължаване на терапията, повлияват се от редукция на дозата на босентан, от временно или окончателно преустановяване на терапията с босентан. Три смъртни случая са настъпили по време на проучването – двама пациенти от групата на плацебо са починали поради агравирание на БАХ, а един от групата на босентан (2x 125 mg) поради сърдечна недостатъчност.

Терапията с босентан има благоприятен ефект при подгрупата пациенти със склеродермия, но ефектът се дължи по-скоро на ста-

билизиране, отколкото на подобрение на резултата от 6-минутния тест на ходене.⁹ В тази подгрупа средното разстояние се повишава с 3 метра в групата на босентан ($n=33$) и се понижава с 40 метра в плацебо-групата ($n=14$). Тази разлика не достига статистическа сигнификантност, вероятно поради малкия брой пациенти със склеродермия.

Пациентите в първоначалното проучване са включени в отворено, дългосрочно проучване с босентан. 29 от 32 пациенти са получавали босентан в продължение на още 1 година. Подобрението на 6-минутния тест на ходене се поддържа към 6 месец, а така също и към 12 месец; наблюдавано е и подобрение на хемодинамичните параметри и функционалния клас по NYHA.

Ефектите на босентан върху ехокардиографските параметри на десностранната и левостранната сърдечна функция са изследвани в подпроучване на проучването BREATHE-1. В сравнение с плацебо, босентан сигнификантно подобрява сърдечните индекси, скоростта на ранно диастолно пълнене на лявата камера и крайната диастолна област, а така също и отношението на деснокамерната към левокамерната диастолна област. Тези данни са в корелация с подобрението на деснокамерната функция, изразяващо се с редукция на дилатаци-



Фиг. 2. Каплан-Майерови криви за пропорцията на пациентите с клинично влошаване.

Клиничното влошаване е дефинирано като комбинацията от следните състояния - смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация или прекъсване на терапията на проучването поради влошаване на белодробната артериална хипертония, необходимост от терапия с епопростенол или атриална септостомия. $p<0.05$ за сравнението между групите на босентан и плацебо към 16 и 28 седмица ($p=0.87$).

ята на гясната камера и подобрение на левокамерното пълнене.

Проучването TRUST изследва преживяемостта и качеството на живот при пациенти с БАХ, при болни със съединително-тъканно заболяване. На 48 седмица преживяемостта възлиза на 92% при отсъствие на клинично влошаване при 68%.¹⁰ Заключениеето от тези резултати е, че благоприятните ефекти на терапията с босентан при един тип БАХ могат да не се наблюдават при друг тип.

Плацебо-контролираното проучване BREATHE-5 изследва ефектите на босентан при 52 пациенти със синдром на Ајзенменгер по отношение на хемодинамичните параметри и системната кислородна сатурация в допълнение. Наблюдавано е сигнификантно подобрение на 6MWD, сБАН и белодробната съдова резистентност при понижаване на кислородната сатурация само с 1%.¹¹ Данните от проследяването демонстрират подобрение на 6MWD към 24 седмица с понижаване на системната артериална кислородна сатурация само с 0.5%.¹² Мултицентрово проучване с босентан при пациенти с хронична тромбемболична белодробна хипертония показва подобрение на хемодинамиката, но не и подобрение на физическия капацитет.¹³

Тъй като БАХ е прогресивно заболяване, изглежда логично ранната терапия да предотвратява клиничното влошаване при пациенти с лека симптоматика. Повечето проучвания съобщават за пациенти, подобряващи функционалния си клас (от III до II). В клиничната практика обаче няма достатъчно данни, оправдаващи терапията на пациентите от II функционален клас. Въпреки че пациентите от II клас са с повишена честота на инцидентите и повишена смъртност в сравнение със здрави лица, честотата на инцидентите и смъртността е по-ниска от тази на пациентите от III–IV клас. Изследването на изхода по отношение на честотата на инцидентите изисква по-дълъг плацебо-контролиран период от този, който е етично приемлив при пациентите с ранна БАХ. Проучването BREATHE-1 съобщи за понижаване на терапевтичния ефект върху 6MWD при пациентите с по-благоприятни хемодинамични параметри: сБАН <50 mmHg и сърдечен индекс ≥ 2.3 L/min/m².⁹ Ограниченият ефект на ситаксентан върху 6MWD в проучването STRIDE-1 повдигна въпроса за подобрението на 6MWD, за което не бе уточнена горна граница.¹⁴ Неблагоприятните резултати от проучванията могат да се дължат на включва-

нето на пациенти с лека БАХ като потенциално объркващи фактори, но няколко проучвания с малък брой пациенти с функционален клас II демонстрираха позитивни резултати. Достатъчно на брой пациенти от клас I и II са проследени в проучванията SUPER-1 и ARIES, които показват ефективност на терапията по отношение на 6MWD при тези групи.^{15, 16} Данните от дългосрочното проследяване на пациентите на терапия с амбрисентан показаха подобрение на 6MWD на 2 година от терапията спрямо началото и подобрение на преживяемостта с 95%.¹⁷

Проучването EARLY е единственото проучване на БАХ, чийто дизайн е ориентиран специално към пациентите с функционален клас II. Проучването е проспективно, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано. Включени са пациенти с идиопатична, фамилна, анорексигенна, асоциирана с HIV-, съединително-тъканно или конгенитално сърдечно заболяване (с някои ограничения) БАХ.¹⁸ Вместо фиксирани на абсолютна горна граница за изходните стойности, са специфицирани стойности за 6MWD <80% от прогнозираната или 500 m при диспноичен индекс на Борг ≥ 2 и белодробна съдова резистентност ≥ 320 dynes/s/cm⁵. Първичен критерий на проучването е промяната на белодробната съдова резистентност и 6MWD към 6 месеца, а вторичен критерий – клиничното влошаване на състоянието и промяната на функционалния клас по СЗО, индекса на Борг, деснопредсърдното налягане, сБАН, сърдечния индекс и смесената венозна кислородна сатурация (mVO₂) към 6 месеца. Дефиницията за клинично влошаване варира между проучванията. В проучването EARLY е използвана смъртността, хоспитализациите поради усложнение на БАХ и прогресията на симптомите (новопоява или влошаване на десностранната сърдечна недостатъчност, понижаване на 6MWD с 10% спрямо изходната стойност при двукратно определяне за период над 2 седмици или понижаване на 6MWD с 5% спрямо изходната при двукратно определяне за период над 2 седмици в комбинация с повишение на индекса на Борг с поне 2 единици). При тази дефиниция за клинично влошаване честотата на тези случаи в групата на плацебо е 14% към 6 месеца.¹⁸

От 476 скринирани пациенти 139 не са удовлетворявали изискването за функционален клас II, а 76 не са отговаряли на критериите за включване.¹⁸ В проучването са включени 81 пациенти на терапия с босентан и 82 пациенти на плацебо. В групата на босентан е наблюдавано

подобрене на средната стойност на $6MWD$ с $+11.2$ m спрямо -7.9 m за плацебо.¹⁸ Статистическият анализ показва сигнификантно понижение на белодробната съдова резистентност в групата на босентан (83.2% спрямо 107.5% за плацебо) и подобрене на хемодинамичните параметри – сБАН, сърдечен индекс и mVO_2 , и отсрочване на клиничното влошаване в групата на босентан в сравнение с плацебо ($p < 0.02$).¹⁸ 20 пациенти от групата на плацебо са преминали във функционален клас III в сравнение със само 3 пациенти от групата на босентан ($p < 0.05$). Нивата на N-терминалния про-BNP са изследвани само в някои центрове и терапията с босентан е довела до понижение с -471 ng/L ($p < 0.0005$) в сравнение с плацебо.¹⁸

Тъй като специфичните терапевтични стратегии за БАХ повлияват различни пътища и ефективността им е доказана, логична стъпка е комбинираната терапия за БАХ. В проучването BREATHE-2¹⁹ пациенти с начална интравенозна терапия с епопростенол са рандомизирани към допълнителна терапия с босентан или плацебо. На 6 седмици е установено подобрене на $6MWD$ и функционалния клас в двете групи с тенденция за по-изразено подобрене на хемодинамиката в групата на босентан.¹⁹ Малко проучване, проведено в Япония, също показва подобрене при добавяне на босентан към терапията с епопростенол при идиопатична БАХ. 8 пациенти на стабилна доза епопростенол (100 ng/kg/min) са мониториращи постоянно в продължение на първите 2 дни от добавката на босентан към терапията (2x 62.5 mg дневно).²⁰ Дори при редукция на епопростенол за поддържане на SvO_2 към изходната стойност, систолното белодробно артериално налягане и белодробната съдова резистентност се понижават; тези промени са се задържали при 6 от пациентите и в края на първата година.²⁰⁵

Няколко изследователски групи са изследвали комбинираната терапия босентан + силденафил. В обсервационна кохорта от 9 пациенти с идиопатична БАХ комбинирана терапия се е наложила след няколко месеца поради влошаване на симптоматиката.²¹ Началният отговор към терапията с босентан е сигнификантен ($+57$ m) в добавка към средната стойност от 403 m, но се понижават до 277 m в момента на прибавяне на силденафил между 6 и 16 месец. Повишението на $6MWD$ ($+122$ m) се поддържа към 6 месец.²¹ В групата, включваща 13 пациенти с идиопатична БАХ и 12 пациенти с БАХ, асоциирана със склеродермия, към началната терапия с босентан е добавен силденафил вместо интравенозна терапия при кли-

нично влошаване. Подобрене на функционалния клас и $6MWD$ е наблюдавано само при пациентите с идиопатична БАХ.²² Силденафил бе одобрен за терапия на БАХ по времето, когато се провеждаше проучването EARLY. Поради това в протокола на проучването бе допълнено позволение за добавка на силденафил; в тези случаи терапията със силденафил е започната повече от месец преди включването в проучването и дозата му е останала стабилна по време на проучването. Функционалният статус на тези 28 пациенти преди началото на терапията със силденафил не е известен. Понижението на белодробната съдова резистентност в тази група е подобно на това, наблюдавано в основния анализ, но с разлика в интервала на доверителност (от -44% до $+13\%$) поради малкия брой.¹⁸ В тази група е наблюдавана и тенденция за понижение на $6MWD$.¹⁸

Ефектите на босентан са сравнени и с ефектите на други медикаменти за терапия на БАХ. В проучването SERAPH 26 пациенти с БАХ и функционален клас III са рандомизирани на терапия с босентан или силденафил (2x 50 mg дневно за 4 седмици, след което 3x 50 mg дневно).²³ Към 16 седмици не са наблюдавани значими разлики между двата медикамента; босентан подобрява $6MWD$ с 59 m в сравнение със 75 m за силденафил.²³ И двете терапевтични стратегии подобряват сърдечния индекс, но само силденафил понижава плазменото ниво на BNP.²³ Изследване на преживяемостта при 346 пациенти с идиопатична БАХ на терапия с епопростенол показва благоприятния ефект на босентан. При 139 пациенти с функционален клас III в началото на проучването на терапия с босентан е установена преживяемост 97% и 91% съответно към 1 и 2 година в сравнение с 91% и 84% за епопростенол.²⁴ В проучването STRIDE-2 е включено отворено рамо с босентан към рамената с плацебо и ситаксентан. След 18 седмична терапия ситаксентан (100 mg) и босентан повишават $6MWD$ (с разлика между групите < 2 m).²⁵ Ситаксентан подобрява функционалния клас, но нито един от терапевтичните режими не отсрочва времето до настъпване на клинично влошаване.²⁵ В периода на проследяване всички пациенти са преминали на доза 100 mg за 1-годишен период. Не са наблюдавани разлики в $6MWD$ и функционалния клас.²⁶ В групата на БАХ, асоциирана със съединително-тъканно заболяване, разликата за времето до клинично влошаване достига сигнификантност в полза на ситаксентан (честотно отношение 0.20).²⁷

Няма данни за сравнение на босентан и амбри-сентан, но данните за ефективността от проучвания с ЕРА не показват превъзходство на нито един от медикаментите.

Терапията с босентан е свързана с няколко потенциални токсични ефекта. Поради риска от чернодробно увреждане Администрацията по храните и лекарствата на САЩ изисква извършването на чернодробни тестове поне веднъж месечно при пациентите на терапия с босентан. Терапията с босентан може да доведе и до развитие на анемия, обикновено лека. Поради потенциално тератогенните ефекти на босентан, повишено внимание и прецизна контрацепция е необходима при жените в детеродна възраст. Тъй като босентан може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви, трябва да бъдат взети в съображение и други форми на контрацепция. Регулярни тестове за бременност се препоръчват при жените в детеродна възраст. Класов ефект на ендотелиновите антагонисти е атрофията на местисите и мъжкия стерилитет; мъжете, които желаят да имат деца, трябва да бъдат предупредени за тази вероятност преди назначаване на терапията.

Заклучение

Ендотелин-рецепторните антагонисти предоставят голямо предимство в терапията на белодробната артериална хипертония – сигурна и ефективна перорална медикация. Бъдещи проучвания трябва да отговорят на въпроса за ролята на ендотелиновите рецепторни антагонисти при ранната БАХ, функционален клас I–II по СЗО, а така също и за ролята на комбинираната терапия като терапевтична възможност на първи избор или като адитивна терапия. От голям интерес са възможностите на ендотелин-рецепторните антагонисти и при други състояния, като хронична тромбемболична белодробна хипертония или фиброзна белодробна болест.

С все по-загълбоченото изясняване на патогенетичните механизми на БАХ ще нараства и възможността за разработване на терапевтични стратегии, насочени към таргетните биохимични пътища, и поради това с повишена ефективност.

Литература

1. Kenyon KW, Nappi JM. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1055–1062.

2. Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:1089–1115.
3. Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J* 2008; 29:1936–1948.
4. van Giersbergen PL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44:113–118.
5. Treiber A, Schneider R, Hgusler S, Stieger B. Bosentan is a substrate of human OATP1B1 and OATP1B3: inhibition of hepatic uptake as the common mechanism of its interactions with cyclosporin A, rifampicin, and sildenafil. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1400–1407.
6. van Giersbergen PL, Treiber A, Schneider R, Dietrich H, Dingemans J. Inhibitory and inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81:414–419.
7. McRae MP, Lowe CM, Tian X, et al. Ritonavir, saquinavir, and efavirenz, but not nevirapine, inhibit bile acid transport in human and rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318:1068–1075.
8. Channick RN, Simmoneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist Bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119–1123.
9. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Eng J Med* 2002; 346:896–903.
10. Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1222–1228.
11. Galis N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48–54.
12. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galis N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: Results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008; 127:27–32.
13. Jans X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2127–2134.
14. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol* 2005; 43:36–39.
15. Galis N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al; for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157.
16. Galis N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized double-blind, placebocontrolled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010–3019.
17. Torres F. Long-term ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an analysis by WHO Functional Class [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A3370.
18. Galis N, Rubin LJ, Hoepfer MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:2093–2100.

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