

## REVATIO

**Dr n. med. Marcin Kurzyna***Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej**Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc**Kierownik Kliniki – Prof. dr hab. med. Adam Torbicki*

Revatio jest postacią syldenafilu przeznaczoną do przewlekłego stosowania w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Pouczające jest prześledzenie ewolucji zastosowań syldenafilu na przestrzeni ostatnich lat. W początkowym okresie był testowany jako lek przeciwdławicowy, ale później, już w zupełnie innym wskazaniu, stał się jedną z ikon farmakoterapii końca XX wieku. Będąc przedmiotem rozlicznych żartów, był niesłusznie postrzegany jako afrodyzjak, by obecnie powrócić do terapii chorób układu sercowo-naczyniowego z nowym, mocnym wskazaniem. Trzeba bowiem pamiętać, że syldenafil jest przede wszystkim lekiem rozszerzającym naczynia. Jego działanie jest najsilniejsze w tych obszarach naczyniowych, w których aktywność fosfodiesterazy 5 jest największa, a więc w naczyniach ciała jamistych prącia oraz krążenia płucnego. Syldenafil w sposób wysoce selektywny blokuje fosfodiesterazę 5 i zwiększając tą drogą stężenie cyklicznego cGMP, nasila działanie endogennego tlenu azotu. W TNP syldenafil działa przede wszystkim naczyniorozszerzająco, ale wykazuje również wpływ antyproliferacyjny na komórki śródbłonna i mięśni gładkich (Tantini, Basic Res. Cardiol, 2005).

Pierwsze pozytywne doniesienia o zastosowaniu syldenafilu w TNP pochodzą z badań nierandomizowanych oceniających lek albo w warunkach ostrego testu hemodynamicznego (Wilkins, Circulation, 2001, Ghofrani, Ann. Int. Med., 2002), albo przewlekłego leczenia, gdzie był dołączany do terapii iloprostem (Ghofrani, JACC, 2003). Jednak rozstrzygające znaczenie dla jego zastosowania w TNP miało dopiero randomizowane, kontrolowane placebo badanie SUPER-1 (Galie, NEJM, 2005). Objęło ono 278 pacjentów z idiopatycznym TNP (63%), TNP związanym z chorobą układową (30%) oraz TNP po korekcji wrodzonych wad serca (7%). Pacjenci zostali przydzieleni do czterech grup: placebo albo syldenafilu podawanego 3 x / dobę w dawce po 20 mg, 40 mg lub 80 mg. Większość należała do klasy czynnościowej II (39%) i III (58%). Wydłużenie dystansu w teście 6-minutowego marszu – stanowiące pierwszorzędowny punkt końcowy – wynosiło w grupach syldenafilu 20 mg, 40 mg i 80 mg, odpowiednio: 45 (p<0,0001), 46 (p<0,0001) i 50 metrów (p<0,0001) w stosunku do grupy placebo. Różnice pomiędzy grupami, w których stosowano różne dawki leku, nie okazały się statystycznie istotne. Przeżywalność w czasie rocznej obserwacji wyniosła 96%, w stosunku do prognozowanych 70%. Istotne, że tylko 6% pacjentów wymagało dołączenia do stosowanej terapii prostanoidów lub antagonistów receptora endotelinowego.

Warto w tym miejscu zauważyć, iż w obserwacjach długoterminowych poddano ocenie wyniki leczenia dawką syldenafilu 3 x 80 mg, podczas gdy zarówno EMEA, jak i FDA zarejestrowały dawkę 3 x 20 mg. Prawdopodobnie agencje te kierowały się podobną do wyższych dawek skutecznością (stwierdzoną w badaniu 3-miesięcznym) oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych. Ocenę długoterminowej skuteczności dawki 3 x 20 mg przyniosą najbliższe lata.

Wytyczne ESC rekomendują syldenafil do terapii TNP w III klasie czynnościowej. Ze względu na wykazywaną skuteczność, brak poważnych działań ubocznych oraz stosunkowo niską cenę, syldenafil ma szansę stać się lekiem pierwszego wyboru nie tylko w III, ale prawdopodobnie również w II klasie czynnościowej. Przemawiają za tym także dobre wyniki badań w leczeniu skojarzonym z prostanoidami (Ghofrani, JACC, 2003; Gombert-Maitland, Am.J.Cardiol, 2005) i bozentanem (Mathai, Eur Resp J., 2006). Najbliższe lata przyniosą zapewne potwierdzenie korzystnego działania syldenafilu w innych postaciach nadciśnienia płucnego: zakrzepowo-zatorowym (Bresser, Proc Am Thorac Soc, 2006), żylnym – tak przed transplantacją serca (Gomez-Moreno, Transplant.Proc, 2005), jak i po jej przeprowadzeniu (Kulkarni A, J. Heart Lung Transplant, 2004) - oraz nadciśnieniu płucnym związanym z hipoksją (Richalet, AJRCCM, 2005).