

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

Tracleer (bozentan) jest podawanym doustnie, nieselektywnym antagonistą receptorów dla endoteliny 1, która odgrywa kluczową rolę w patogenezie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP). Niekorzystne działanie endoteliny 1 polega na bezpośrednim działaniu naczyniokurczącym oraz silnym wpływie na proliferację komórek śródbłonna oraz przerost mięśni gładkich ścian drobnych tętniczek płucnych. W modelach zwierzęcych NP długotrwałe podawanie bozentanu zmniejszało naczyniowy płucny opór i powodowało cofnięcie przerostu naczyń płucnych i prawej komory serca.

Dwa randomizowane, kontrolowane placebo badania, obejmujące łącznie 245 pacjentów (Channick, Lancet, 2001 oraz BREATHE 1, NEJM, 2002) z idiopatycznym TNP oraz TNP związanym z twardziną, w III i IV klasie czynnościowej stały się podstawą rejestracji bozentanu do leczenia TNP przez FDA i EMEA w 2002 r. W badaniach tych bozentan lub placebo dodawano do standardowego leczenia TNP. Odpowiednio 12- i 16-tygodniowa terapia bozentanem znacząco zwiększała wydolność wysiłkową, mierzoną wydłużeniem dystansu 6 minutowego marszu o 76 m ($p = 0,02$), i 44 m ($p = 0,0002$) w porównaniu do placebo. Parametry hemodynamiczne, oznaczane metodami inwazyjnymi oceniano tylko w pierwszym badaniu, gdzie leczenie bozentanem prowadziło do znaczącego zwiększenia indeksu sercowego, obniżenia ciśnienia w tętnicy płucnej, płucnego oporu naczyniowego i średniego ciśnienia w prawym przedsionku.

Poważnym argumentem za stosowaniem bozentanu są pochodzące z kilku badań, przekonywujące dane o pozytywnym wpływie na przeżywalność. W analizie Sitbona i wsp. (Thorax, 2005) przeżycie po roku i po dwóch latach wynosiło 97% i 91%, przy czym odpowiednio 87% i 75% pacjentów przyjmowało monoterapię bozentanem. Wyniki te nie różniły się od uzyskanych w historycznej grupie leczonej epoprostenolem. Z kolei McLaughlin i wsp. (ERJ, 2005) w grupie 169 pacjentów z idiopatycznym NP i tętnicznym NP związanym z chorobami układowymi stwierdziła 96% i 89% przeżywalność odpowiednio po 12 i 24 miesiącach, co było wyraźną poprawą w stosunku do przewidywanego przeżycia obliczonego na podstawie równania D'Alonzo.

Według wytycznych ESC (Galie, EHJ, 2004) bozentan posiada najsilniejszy stopień rekomendacji (Ia) do leczenia tętniczego NP w III klasie czynnościowej oraz stopień IIa w leczeniu pacjentów w klasie IV. W ostatnim okresie bozentan został zarejestrowany do terapii tętniczego NP związanego z wrodzonymi wadami serca. Tak mocne rekomendacje wynikają nie tylko z potwierdzonej skuteczności bozentanu, ale również z faktu, że jako lek doustny jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Sprawilo to, że do 2006 r. ponad 31 000 pacjentów z tętnicznym NP było leczonych bozentanem.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym bozentanu jest jego hepatoksyczność występująca u około 10% pacjentów leczonych standardową dawką leku. Zwiększenie aktywności aminotransferaz pojawia się zazwyczaj w ciągu pierwszych 26 tyg terapii, ale może też występować w późniejszym okresie leczenia. Nie należy więc zaniedbywać kontroli enzymów wątrobowych co 4 tygodnie. Wzrost aktywności transaminaz 3-krotnie powyżej górnej granicy normy jest wskazaniem do zmniejszenia dawki bozentanu, a 5-krotne przekroczenie normy nakazuje czasowe przerwanie terapii. 8-krotny wzrost aktywności aminotransferaz jest wskazaniem do bezwarunkowego zakończenia terapii bozentanem i nie rozważania jej ponownego rozpoczęcia.

W chwili obecnej zakończyły się dwa duże randomizowane badania oceniające skuteczność leczenia bozentanem pacjentów z tętnicznym NP w II klasie czynnościowej (EARLY) oraz leczenie pacjentów z nieoperacyjnym, zakrzepowo-zatorowym NP (BENEFIT). Jeśli badania te potwierdzą wcześniejsze pozytywne informacje pochodzące z mniejszych badań otwartych, to bozentan po raz kolejny może odegrać przełomową rolę w leczeniu chorych z NP.