

THELIN

dr n. med. Marcin Kurzyňa

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc

Kierownik Kliniki – Prof. dr hab. med. Adam Torbicki

Thelin (sitaksentan) jest podawanym doustnie antagonistą endoteliny 1(ET), blokującym w wysoko selektywny sposób receptor ETA. Endotelina indukuje skurcz i przerost miocytów oraz proliferację śródbłonka drobnych tętniczek płucnych, a jej wysoki poziom koreluje z niekorzystnym rokowaniem w tętniczym nadciśnieniu płucnym (TNP). Stymulacja receptora ETA powoduje zwężenie i remodeling naczyń, podczas gdy stymulacja śródbłonkowego receptora ETB powoduje eliminację ET, rozszerzenie naczyń oraz działanie antyproliferacyjne. Koncepcja selektywnej blokady, chociaż pociągająca patofizjologicznie i potwierdzona w modelach eksperymentalnych, nie wykazała jak dotychczas istotnej przewagi w skuteczności klinicznej sitaksentanu nad nieselektywnym antagonistą ET w grupie chorych z TNP. Wśród postulowanych przyczyn są: zwiększona ekspresja oraz zaburzona funkcja receptora ETB w zmienionych chorobowo tętniczkach płucnych.

W celu wykazania skuteczności sitaksentanu przeprowadzono dwa randomizowane, wielośrodkowe badania kontrolowane placebo. W STRIDE-1 (Barst, AJRCCM 2004), z udziałem 178 pacjentów dokonano porównania 2 dawek dobowych (100 mg i 300 mg) z placebo w okresie 12 tygodni. W badaniu STRIDE-2 (Barst, JACC 2006) uczestniczyło 246 pacjentów, przydzielonych do 4 grup leczenia: placebo, bozentanu i dwóch grup sitaksentanu w dawkach 50 mg oraz 100 mg / dobę. W obu badaniach uczestniczyli pacjenci z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (klasa czynnościowa II-IV), będącego wynikiem idiopatycznego NP, schorzenia tkanki łącznej lub wrodzonej wady serca. W obu badaniach leczenie sitaksentanem spowodowało znaczne zwiększenie wydolności wysiłkowej mierzonej wydłużeniem dystansu 6-minutowego testu marszu o odpowiednio 35 m ($p=0,006$) i 31 metrów ($p<0,05$) w porównaniu z placebo. Leczenie sitaksentanem spowodowało poprawę klasy czynnościowej NYHA u 25% pacjentów (placebo 8%; $p<0,05$). W badaniu STRIDE-1 oceniono parametry hemodynamiczne i w porównaniu z grupą placebo wykazano, że sitaksentan spowodował poprawę wskaźnika sercowego i płucnego oporu naczyniowego. W grupie 145 pacjentów, którzy ukończyli badanie STRIDE-2, w otwartym badaniu obserwacyjnym uzyskano wysoką 96% przeżywalność po roku terapii sitaksentanem, ale jednocześnie 24% z nich wymagało dolażenia innej terapii TNP.

Sitaksentan ze względu na niedawno zakończony proces rejestracyjny (EMA, 2006) nie stał się przedmiotem aktualnych wytycznych postępowania w TNP. Biorąc jednak pod uwagę poziom dowodów oraz wygodę stosowania będzie zapewne alternatywnym w stosunku do bozentanu antagonistą receptora endotelinowego w III klasie czynnościowej. Być może będzie również lekiem, który zostanie rekomendowany do terapii chorych w II klasie czynnościowej, ze względu na duży odsetek pacjentów w II klasie czynnościowej uczestniczących w cytowanych badaniach.

Czynnikiem ograniczającym zastosowanie sitaksentanu może być jego hepatotoksyczność oraz interakcje lekowe. Sitaksentan wydaje się powodować wzrost aktywności enzymów wątrobowych rzadziej niż bozentan (odpowiednio 3% wobec 11% w badaniu STRIDE-2). W jednym z badań fazy II obserwowano śmiertelny przypadek uszkodzenia wątroby, w trakcie terapii niestosowaną już dawką sitaksentanu 1000 mg/dobę. W trakcie leczenia sitaksentanem obowiązuje comiesięczna kontrola aktywności AspAT i AlAT. Jeżeli wyniki oznaczenia aktywności transaminaz wzrosną > 5 x należy przerwać leczenie. Jeżeli zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych towarzyszą kliniczne objawy uszkodzenia wątroby, nie należy rozważać powrotu do leczenia sitaksentanem.

Sitaksentan nasila ok. 2,5 x działanie acenokumarolu, dlatego w momencie rozpoczynania terapii u chorego lezonego uprzednio doustnym antykoagulantem, dawkę tego ostatniego należy zmniejszyć do 20% dotychczas stosowanej. Najbliższe lata powinny przynieść wyniki badań dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa sitaksentanu, także w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu TNP.