

Ролята на ендотелин-рецепторните антагонисти при лечение на белодробната артериална хипертония

Д-р Борислав Георгиев, г-р Александър Александров
Университетска национална кардиологична болница

Ендотелинът (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 – ЕТА и ЕТВ. 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,¹ пролиферация на белодробните гладкомускулни клетки² и пролиферация на фибробластите.³ ЕТВ-рецепторите участват в белодробния клирънс на ендотелина. Активацията на АТВ 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 ЕТА. Някои изследователи смятат, че селективният антагонизъм на ЕТА-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 ЕТВ-рецепторите. Проучвания при агнета обаче показаха, че белодробната хипертония е свързана с прогресивна активация на ЕТВ-рецепторите, медиращи вазоконстрикцията на белодробните гладкомускулни клетки.⁴ Двойният ЕТА- и ЕТВ-рецепторен антагонизъм показва повишена ефективност по отношение на камерната хипертрофия и преживяемостта в сравнение със селективния ЕТА-антагонизъм.⁵ В модели на белодробна хипертония босентан – перорално активен не-пептиден антагонист и на двата ендотелинови рецептора, предотвратява и дори стимулира обратното развитие на белодробната хипертония, белодробното съдово ремоделиране и деснокамерната хипертрофия, независимо от пусковите механизми.⁶⁻¹⁰ Експресията, продукцията и концентрация на ендотелин-1 в плазмата и белодробната тъкан се повишава при пациенти с БАХ.¹¹ В малка група пациенти с идиопатична БАХ е установена корелация между плазмената концентрация на ЕТ и белодробното артериално налягане, белодробната съдова резистентност и физическия капацитет.¹² 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

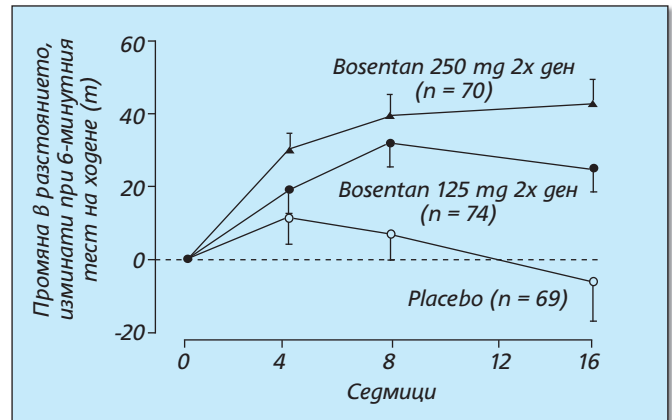
Босентан (Tracleer®) е двоен ЕТ-рецепторен антагонист, одобрен за терапия на БАХ въз основа на резултатите от редица рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания. Резултатите от тези проучвания, дългосрочният опит и резултатите от едно погпроучване, изследващо ефектите на босентан чрез ехокардиографските индекси на сърдечната функция, ще бъдат прегледани накратко.

Първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване е изследвало

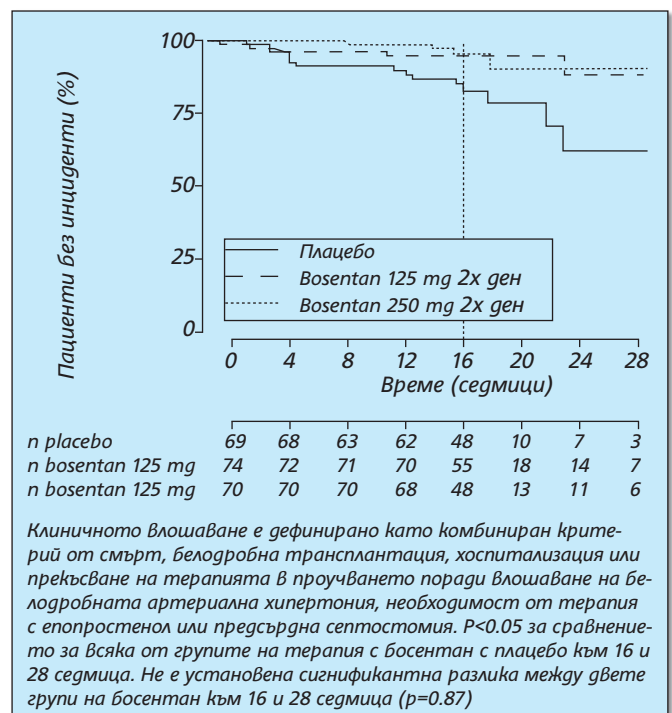
ефектите на босентан върху физическия капацитет и кардиопулмоналната хемодинамика, а така също и сигурността и поносимостта му при пациентите с БАХ.¹³ Пациентите в това проучване страдат от симптоматична тежка идиопатична БАХ или вторична БАХ при склеродермия (функционален клас III по класификацията на Световната здравна организация от 1998 г.) въпреки предходната терапия с вазодилататори, антикоагулантни, диуретици, сърдечни гликозиди или кислород. Пациентите са рандомизирани към терапия с босентан или плацебо в отношение 2:1 (босентан:плацебо). Пациентите получават или босентан, 2х 62.5 мг дневно за 4-седмичен период, след което следва повишение на дозата му до 2х 125 мг 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 седмица; $p < 0.05$); при плацебо не е наблюдавано подобрене (355 ± 25 m в началото до 349 ± 44 m към 12 седмица). 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 кардиопулмоналната хемодинамика от началото на проучването до 12 седмица в сравнение с плацебо. Босентан подобрява сърдечния индекс с разлика между терапевтичните групи към 12 седмица 1.0 l/min/m^2 в полза на босентан (95% CI, $0.6\text{--}1.4 \text{ l/min/m}^2$; $p < 0.001$). 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 $-415 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (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 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 (2x 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.¹⁴ Както и при първото проучване, първичен критерий 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-минут-



Фиг. 1. Ефекти на терапията с босентан 125 mg и 2x 250 mg на ден в сравнение с плацебо върху изминатото разстояние при 6-минутен тест на ходене



Фиг. 2. Каплан-Майерови криви за процента пациенти с клинично влошаване

ния 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, $21\text{--}67$ m, $p < 0.001$). Въпреки че и двата дозови режима с босентан индуцират сигнификантен терапевтичен ефект, подобренето 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 подобренето на физическия капацитет е съпроводено от намаляване на диспнеята (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, белодробна трансплантация, хоспитализация или прекъсване на терапията поради влошаване на БАХ, необходимост от терапия с епопростенол или предсърдна 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).¹⁴

В проучването BREATHE-1¹⁴ най-често срещаният страничен ефект и в двете терапевтични групи (21% и 19% съответно в групата на босентан и плацебо). 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. 9 пациенти от групата на босентан (6%) и 5 пациенти от групата на плацебо (7%) се прекъснали преждевременно терапията си. Най-честата причина за това е абнормната чернодробна функция за групата 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 про-

дължаване 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 аgravиране 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 стабилизиране, отколкото на подобрение на резултата от 6-минутния тест на ходене.¹⁴ 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.¹⁵ 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 месеца; наблюдавано е и подобрение на хемодинамичните параметри и функционалния клас по NYHA.

Ефектите на босентан върху ехокардиографските параметри на десностранната и левостностранната сърдечна функция са изследвани в подпроучване на проучването BREATHE-1.¹⁶ В сравнение с плацебо, босентан сигнификантно подобрява сърдечните индекси, скоростта на ранно диастолно пълнене на лявата камера и теледиастолното налягане, а така също и отношението на деснокамерното към левокамерното диастолно налягане. Тези данни са в корелация с подобрението на деснокамерната функция, изразяващо се с редукция на дилатацията на дясната камера и подобрение на левокамерното пълнене.

Наскоро бяха публикувани данните от дългосрочно проследяване на пациенти с първична белодробна хипертония на терапия с босентан за период от 3.3 години (2.1 ± 1.5 години).¹⁷ Общата преживяемост за този период е представена в табл. 1. 40 пациенти (24%) са получили алтернативна терапия (простаноиди, фосфодиестеразен инхибитор или трансплантация). В сравнение с очакваната преживяемост, терапията на първа линия с босентан при първична белодробна хипертония и последваща допълнителна терапия при необходимост е свързана с подобрение на преживяемостта.

Терапията с босентан е свързана с няколко потенциални токсични ефекта. Поради риска от чернодробно увреждане Администрацията по храните и лекарства 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

	1 г.	2 г.	3 г.
Пациенти с риск	163	113	16
Наблюдавана преживяемост ^a	96%	89%	86%
Очаквана преживяемост ^b	69%	57%	48%

^aКаплан-Майерова оценка, базирана на данните от 169 пациенти с белодробна артериална хипертония клас III, проследени за средно 2.1 ± 0.5 години

^bДанни, базирани на уравнението на D'Alonzo за данни, изведени от Американския здравен регистър на пациентите с първична белодробна хипертония

Табл. 1. Преживяемост при пациенти с белодробна артериална хипертония на терапия от първа линия с босентан

жените в хетерогенна възраст. Тъй като босентан може да понижи ефективността на хормоналните контрацептиви, трябва да бъде взето в съображение и други форми на контрацепция. Регулярни тестове за бременност се препоръчват при жените в хетерогенна възраст. Класов ефект на ендотелиновите антагонисти е атрофията на тестисите 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 тромбоемболична 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.

Книзони

1. McCulloch KM, Docherty C, MacLean MR. Endothelin receptors mediating contraction of rat and human pulmonary resistance arteries: effect of chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol* 1998; 123:1621–30.
2. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:398–405.
3. Stannard C, Lehenkari P, Godovac-Zimmermann J. Functional diversity of endothelin pathways in human lung fibroblasts may be based on structural diversity of the endothelin receptors. *Biochemistry* 2003; 42:13909–18.
4. Black SM, Mata-Greenwood E, Dettman RW, et al. Emergence of smooth muscle cell endothelin B-mediated vasoconstriction in lambs with experimental congenital heart disease and increased pulmonary blood flow. *Circulation* 2003; 108:1646–54.
5. Jasmin JF, Lucas M, Cernacek P, Dupuis J. Effectiveness of a nonselective ET(A/B) and a selective ET(A) antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103:314–8.
6. MacLean MR. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11:125–32.
7. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodeling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15:640–8.
8. Chen SJ, Chen YF, Meng QC, Durand J, Dicarolo VS, Oparil S. Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1995; 79:2122–31.
9. Hill NS, Warburton RR, Pietras L, Klinger JR. Nonspecific endothelin-receptor antagonist blunts monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1997; 83:1209–15.
10. Pearl JM, Wellmann SA, McNamara JL, et al. Bosentan prevents hypoxia-reoxygenation-induced pulmonary hypertension and improves pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1714–21.
11. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732–9.
12. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension (abstract). *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (Suppl 1):273.
13. Channick R, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119–23.
14. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346:896–903.
15. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. A 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124:247–54.
16. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1380–6.
17. McLaughlin VV, Sitbon O, Rubin LJ, et al. The effect of first-line bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (7): A442. B87 Pulmonary Hypertension: Mediators and Therapeutic Options/mini symposium.
18. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343–9.