

آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین در درمان هیپرتانسیون شریان ریوی

دکتر امید غلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دارد که تحت عنوان اندوتلین ۲ (ET-2) و اندوتلین ۳ (ET-3) شناخته شده‌اند. هر سه این پپتیدها اثر خود را از طریق ۲ رسپتور اندوتلین A (ET_A) و اندوتلین B (ET_B) اعمال می‌کنند. ژن بیان‌کننده اندوتلین در سلول‌های مختلف اعم از عضله صاف عروق، میوسیت قلب، سلول‌های اپی‌تلیال توبول کلیه، سلول‌های اپی‌تلیال برونش، سلول‌های گلیال، ماکروفاژها، ماست سل‌ها و ... بیان می‌شود و لذا اندوتلین نقش‌های مختلفی را در ارگان‌های مختلف می‌تواند ایفا کند.

اولین مهارکننده آنزیم مبدل اندوتلین (ECE) phosphoramidon در سال ۱۹۹۲ ساخته شد و اولین آنتاگونیست رسپتور اندوتلین، BO-123 در

امروزه می‌دانیم که لایه اندوتلیوم عروق، تنها یک لایه غیرفعال جهت فرایند انتشار و انتقال مواد نمی‌باشد. بلکه می‌تواند مواد مختلفی اعم از پروستاگلین، نیتریک اکساید (NO) و اندوتلین را تولید و ترشح کند و نیز در فرایند انقباض عضله صاف عروق، واکنش‌های ایمنولوژیک، انعقاد خون و متابولیسم چربی‌ها نقش دارد.

در سال ۱۹۸۸، پپتیدی با ۲۱ اسیدآمین به نام اندوتلین - ۱ (ET-1) شناخته شد که ترکیب منقبض‌کننده عروق مشتق از اندوتلیوم (EDCF)^۲ بوده و اثر آن در انقباض عروق، چندین برابر بیشتر از آنژیوتانسین II است. البته امروزه مشخص شده است که دو ترکیب مشابه دیگر نیز در بدن وجود

سال ۱۹۹۳ تولید شد. اولین کارآزمایی بالینی بر روی داروهای این گروه در سال ۱۹۹۵ آغاز گردید.

■ سنتز اندوتلین

اندوتلین سه ایزوform مختلف دارد شامل اندوتلین - ۱ (ET-1)، اندوتلین - ۲ (ET-2) و اندوتلین - ۳ (ET-3) که هر سه ۲۱ آمینو اسید دارند. اندوتلین - ۱ عمدتاً در سیستم قلب و عروق یافت می‌شود در حالی که اندوتلین - ۲ عمدتاً در کلیه و اندوتلین - ۳ عمدتاً در روده و سیستم عصبی وجود دارد. اندوتلین در سلول‌های اندوتلیال ساخته و ذخیره می‌شود و ترشح آن در پاسخ به تحریکات سلول‌های اندوتلیال انجام می‌شود. عواملی که سبب تحریک ترشح اندوتلین می‌شوند عبارتند از: ۱ - آدرنالین، آنژیوتانسین II، وازوپرسین، انسولین و کورتیزول

۲ - سایتوکاین‌های IL-1 و TGF- β

۳ - داروی سیکلوسپورین

۴ - شرایط هایپوکسی و اسمولاریته

۵ - ترومبین، گلوکز و LDL.

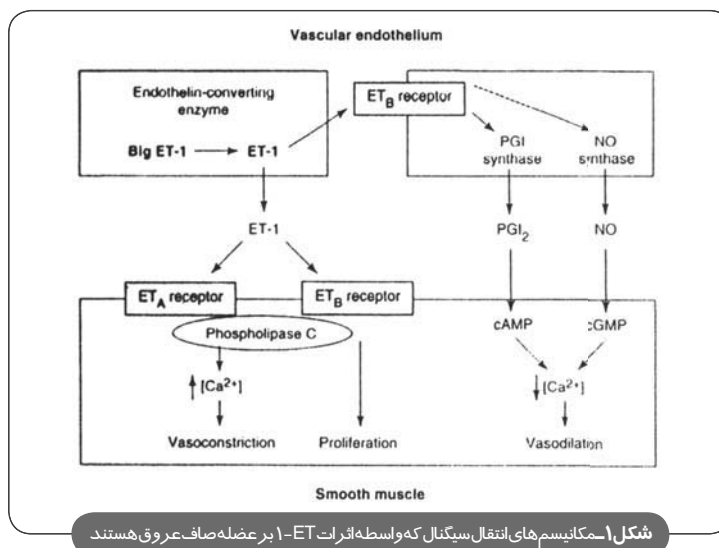
در عین حال ترشح اندوتلین توسط پروستاگلندین (PGI₂)، نیتریک اکساید (NO) و هیپارین و ... مهار می‌شود.

محصول اولیه ژن اندوتلین، prepro ET-1 می‌باشد که پپتیدی با ۲۱۲ اسید آمینه است. که توسط آنزیم آندوپروتئاز به نام Furin Like enzyme ترکیب Big ET-1 با ۳۸ اسید آمینه شکسته می‌شود و نهایتاً توسط آنزیم‌های تبدیل‌کننده اندوتلین (ECE-1) (endothelin converting enzymes) و ECE-2) به مولکول اندوتلین تبدیل می‌گردد.

آنزیم‌های ECE توسط phosphoramidon مهار می‌شوند. نیمه عمر اندوتلین کوتاه و کمتر از ۵ دقیقه است و کلیرانس آن از طریق اتصال به رسپتور و متابولیزم در ریه و کلیه‌هاست.

■ رسپتورهای اندوتلین

همان‌طور که گفته شد اندوتلین اثرات خود را از طریق ۲ نوع رسپتور ET_A و ET_B اعمال می‌کند. اندوتلین - ۱ برای ET_A و ET_B افینیتی یکسانی دارد. رسپتور ET_A در بافت‌های مختلفی بیان می‌شود به‌عنوان مثال در جدار عروق مسؤول انقباض عروق از طریق اندوتلین - ۱ است. در حالی که رسپتور ET_B در سلول‌های اندوتلیال عروق انقباض ناشی از اندوتلین - ۱ را با تولید عوامل گشادکننده عروق مثل پروستاگلندین و NO تعدیل می‌کند. این رسپتورها از نوع رسپتورهای کوپل شده به G پروتئین (GPCR) می‌باشد و میزان کلسیم داخل سلولی را متعاقب اتصال اندوتلین - ۱ به رسپتور ET_A از مسیرهای مختلفی مثل تولید IP₃ و آزادسازی کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمی، فعال کردن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L، فعال کردن کانال‌های کاتیونی غیرانتخابی و ... افزایش می‌دهند و سبب انقباض عروق می‌شوند. البته باید توجه داشت که این مکانیزم‌های سلولی متعاقب اتصال اندوتلین به رسپتور ET_A رخ می‌دهد و در مورد رسپتور ET_B و در سلول‌هایی غیر از سلول‌های عضله صاف عروق می‌تواند تا حدی متفاوت باشد. در ضمن اندوتلین به رسپتورهای خود به‌صورت برگشت ناپذیر باند می‌شود (شکل ۱). داروهای موثر بر اندوتلین را می‌توان در دو گروه



مهار سه گانه ECE ، NEP و آنزیم ACE (angiotensin Converting enzyme) نیز توسعه یابد. که به صورت بالقوه اثرات مفیدی در شرایط پاتولوژیک مثل نارسایی قلب و اختلالات کلیوی داشته باشد. البته تا به امروز پیشرفت کمی به لحاظ بالینی در زمینه توسعه داروهای مهارکننده ECE نسبت به آنتاگونیست‌های رسپتور آندوتلین صورت گرفته است.

■ آنتاگونیست‌های رسپتور آندوتلین (Endothelin Receptor Antagonist) (ERA) (داروهای خانواده "Sentan")

اولین ترکیبات این گروه، BQ-123 (آنتاگونیست اختصاصی ET_A) و BQ-788 (آنتاگونیست اختصاصی ET_B) بود، که امروزه به عنوان ترکیبات آزمایشگاهی برای بررسی سیستم آندوتلین استفاده می‌شوند ولی به جهت قیمت بالا و شیوه تجویز

کلی دسته‌بندی نمود:

الف) آنتاگونیست‌های رسپتور آندوتلین مانند Bosentan, Ambrisentan و ...
ب) مهارکننده‌های آنزیم مبدل آندوتلین (ECE_s) مانند phosphoramidon

■ مهار آنزیم ECE

(Endothelin Converting Enzyme)

مهار ECE، تبدیل big ET-1 به ET-1 را مهار می‌کند و سبب گشاد شدن عروق و افت فشارخون می‌شود. اغلب مهارکننده‌های ECE که تحت مطالعه هستند، اندوپپتیداز خنثی (NEP) را نیز مهار می‌کنند و لذا دارای اثر ترکیبی بر روی مهار تولید ET-1 و القا واسطه‌های اندوژن گشادکننده عروق مانند پپتیدناتریورتیک دهلیزی (ANP) و برادی‌کینین که توسط NEP متابولیزه می‌شوند می‌گردند. این اثر مهار می‌تواند به صورت یک

ریوی می‌تواند به صورت یک بیماری شدید با کاهش مشخص توانایی فعالیت و نارسایی قلبی باشد. اولین بار این بیماری در سال ۱۸۹۱ توسط دکتر ارنست وان رومبرگ تشخیص داده شد. بر مبنای طبقه‌بندی اخیر می‌تواند به پنج شکل باشد: شریانی، وریدی، هایپوکسیک ترمبوآمبولیک یا متفرقه.

■ علایم و نشانه‌ها

به خاطر این که علایم به آهستگی ظاهر می‌شوند، بیماران ممکن است سال‌ها بعد به پزشک مراجعه کنند. تاریخچه بیمار معمولاً به صورت شروع آهسته و تدریجی تنگی تنفس، خستگی سرفه بدون علت، آنژین صدری، سنکوپ، ادم محیطی (خصوصاً در زانوها و پاها) و به ندرت هموپتزی (خلط خون‌دار) است. فشارخون شریانی ریوی (PAH) معمولاً همراه با ارتوپنه یا دیس‌پنه شبانه نیست ولی فشارخون وریدی ریوی این گونه است. برای مشخص کردن علت بیماری، پزشک معمولاً تاریخچه دارویی بیمار را می‌پرسد. سابقه فامیلی بیمار می‌تواند کمک کند که آیا بیماری ممکن است خانوادگی باشد. سابقه مصرف کوکائین مت‌آمفتامین، الکل منجر به سرفه و سیگار کشیدن که منجر به آمفیژم شود می‌تواند در بروز بیماری دخیل باشد.

■ طبقه‌بندی

اولین طبقه‌بندی فشارخون ریوی در ۱۹۷۳ توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) انجام شد. فشارخون ریوی (PH) به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم شد و PH اولیه به انواع "veno occlusive"، "arterial plexiform" و "thromboembolic" تقسیم‌بندی شد. همایش دوم سال ۱۹۹۸ علل PH ثانویه را مشخص کرد

تزریقی کاربرد بالینی پیدا نکردند. بوستان (Bosentan) اولین دارویی از این گروه بود که در سال ۲۰۰۱ تاییدیه FDA را دریافت کرد. امروزه داروهای دیگر این خانواده در مرحله مطالعات بالینی برای درمان فشارخون ریوی (PAH)، فشارخون مقاوم، سرطان پروستات، اسپاسم عروق مغزی و ... هستند.

از نظر انتخابی بودن برای رسپتور داروهای این خانواده را به سه گروه تقسیم‌بندی می‌کنند:

- ۱- اثر غیرانتخابی برای ET_A و ET_B (DualERA) مانند Tezosentan, Entrasentan, Bosentan
- ۲- انتخابی برای رسپتور ET_A (ERA-A) مانند Clazosentan, Avosentan, Atrasentan
- ۳- انتخابی برای رسپتور ET_B (ERA-B) مانند Ambrisentan, و ... و BQ-123

از بین این داروها تاکنون فقط (Tracleer®) Bosentan در سال ۲۰۰۱ و (Letairis®) Ambrisentan در سال ۲۰۰۷ از FDA تاییدیه گرفته و وارد بازار دارویی ایالات متحده شده‌اند.

■ فارماکولوژی بالینی آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین

□ فشارخون شریان ریوی (PAH)

(Pulmonary arterial hypertension)

فشارخون ریوی (PH) عبارت است از افزایش فشارخون در شریان ریوی، ورید ریوی یا مویرگ‌های ریوی و به طور کلی عروق ریوی که منجر به تنگی تنفس، سرگیجه و علایم دیگر می‌شود که همه این‌ها می‌توانند با فعالیت تشدید شوند. فشارخون

■ بیماری تنفسی هنگام خواب، مشکلات آلوئولی

■ صعود به ارتفاعات بالا

■ اختلالات ریوی گسترده

گروه WHO IV: فشارخون ریوی به علت بیماری ترمبوز و / یا آمبولی مزمن

■ آمبولی ریوی در شریان‌های ریوی پروگزیمال یا دیستال

■ آمبولی عوامل دیگر مانند سلول‌های تومور یا انگل

گروه WHO V

■ متفرقه

این طبقه‌بندی شامل آنمی داسی شکل، ویروس هرپس انسانی و همین‌طور سارکومای کاپوسی که در بیماران PAH دیده شده است نمی‌شود، که پیشنهاد می‌کند این ویروس می‌تواند در بیماری نقش داشته باشد. مطالعات اخیر نتوانسته‌اند رابطه‌ای بین ویروس هرپس انسانی و فشارخون شریانی ریوی ایدیوپاتیک پیدا کنند.

فشارخون ریوی در نتیجه علل مختلفی می‌تواند رخ دهد اما صرف‌نظر از علت وقوع آن یک سری مشخصات هیستولوژیک شناخته شده‌ای دارد که این مشخصات عبارتند از: هایپرتروفی عضله صاف، پرولیفراسیون لایه intima عروق و ترمبوز. این عوامل سبب تنگ شدن بستر عروق ریوی و افزایش مقاومت عروق ریوی و نهایتاً اختلال در قلب راست می‌شوند. درمان‌های اولیه PAH استفاده از داروهای وازودیلاتور بود. بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در ابتدا اثر خیلی خوبی بر درمان فشارخون ریوی اولیه (PPH) نشان دادند و این خوشبینی

(مثل سابقه مصرف داروها)، و در سال ۲۰۰۳ سومین سمپوزیوم جهانی فشارخون شریانی ریوی که در ونیز برگزار شد طبقه‌بندی بیماری را براساس یافته‌های جدید مکانیزم بیماری انجام داد. در این طبقه‌بندی عوامل خطر بیماری به روز شدند و طبقه‌بندی موارد مادرزادی تاشانت‌های ریوی نیز مد نظر قرار گرفت. یک طبقه‌بندی جدید نیز براساس عوامل ژنتیکی PH نیز پیشنهاد شده است که البته هنوز به دلیل این که داده‌های موجود کافی نیستند به کار برده نمی‌شود.

سیستم طبقه‌بندی ونیز در سال ۲۰۰۳ می‌تواند به‌صورت زیر خلاصه شود:

گروه WHO I: فشارخون شریانی ریوی (PAH)

■ ایدیوپاتیک (IPAH)

■ خانوادگی (FPAH)

■ همراه با بیماری‌های دیگر (APAH): بیماری بافت کلاژن (مثل اسکلرودرما)، شانت مادرزادی بین جریان خون سیستمیک و ریوی، فشارخون ورید پورت، عفونت HIV، داروها، سموم یا سایر بیماری‌ها

■ همراه با بیماری وریدی یا مویرگی

گروه WHO II: فشارخون ریوی همراه با بیماری قلب چپ

■ بیماری دهلیزی یا بطنی

■ بیماری دریچه‌ای (مثل تنگی دریچه میترال)

گروه WHO III: فشارخون ریوی همراه با بیماری‌های ریوی و / یا هایپوکسمی

■ بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، بیماری بافت همبند ریه (ILD)

میزان اندوتلین - ۱ در بیماران PAH افزایش می‌یابد و با شدت بیماری PAH رابطه مستقیم دارد. افزایش سطح اندوتلین - ۱ در سایر بیماری‌های همراه با افزایش فشارخون ریوی اعم از بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، فیروز ریوی ایدیوپاتیک و نارسایی احتقانی قلب نیز دیده شده است.

البته مشخص نیست که آیا افزایش غلظت اندوتلین سبب بروز PAH می‌شود یا در نتیجه بروز PAH اتفاق می‌افتد. برخی محققین نشان داده‌اند که تولید اندوتلین متعاقب افزایش فشارخون ریوی افزایش می‌یابد و انقباض عروقی ناشی از اندوتلین سبب تشدید و بدتر شدن شرایط بیماری می‌گردد. بنابراین داروهایی که بتوانند اثرات اندوتلین را آنتاگونیست کنند می‌توانند افق روشنی را جهت درمان PAH باز کنند.

دو کارآزمایی بالینی راندوم (RCT) در مورد کاربرد شکل خوراکی بوستانان در درمان PAH انجام شده است. کارآزمایی اول به صورت راندوم، دوسویه کور، در حضور پلاسبو با استفاده از ۳۲ بیمار که مبتلا به PAH اولیه ($n = 27$) و ثانویه ($n = 5$) و دارای علائم کلاس III بر مبنای طبقه‌بندی انجمن قلب نیویورک (NYHA) بودند انجام شد. افراد به صورت راندوم برای مدت ۴ هفته $62/5\text{mg}$ بوستانان دو بار در روز دریافت کرده و متعاقب آن به مدت ۸ هفته 125mg دو بار در روز دارو می‌گرفتند. پلاسبو نیز به مدت ۱۲ هفته به گروه کنترل داده شد، درمان‌های معمول PAH شامل بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم و آلفازین و دیورتیک‌ها در هر دو گروه تجویز شد. معیار افیکسیسی اولیه، تغییر در توانایی فعالیت که

را ایجاد کردند که می‌توانند در درمان سایر انواع PAH نیز به کار روند. اما از آنجایی که در مراحل اولیه بیماری انقباض عروق ریوی در کار است و در مراحل پیشرفته بیماری به تغییر شکل (remodeling) جداره عروق می‌انجامد لذا بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم در درمان موارد پیشرفته بیماری موثر نبودند. استفاده از پروستاگلندین‌ها به صورت انفوزیون وریدی در بیمارانی که به درمان با بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم جواب نمی‌دادند موثر بود. متاسفانه استفاده از پروستاگلندین‌ها نیاز به استفاده از کاترورید مرکزی و پمپ انفوزیون (epoprostand) یا پمپ زیرجلدی (treprostonil) یا نیولایزر اولتراسونیک (illoprost) برای انتقال دارو دارد که می‌تواند سبب بروز عوارض جانبی زیادی شود و مقبولیت این روش درمان را نیز کاهش می‌دهد. به علاوه آموزش بیمار برای استفاده از این وسایل نیز نیاز به فرد خبیره دارد.

مشخص شده است که اندوتلین - ۱ نقش مهمی در جریان خون ریوی دارد به طوری که تحریک رسپتور ET_A توسط اندوتلین سبب انقباض عروق و پرولیفراسیون عضله صاف عروق و همچنین سبب پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها و رسوب کلاژن می‌شود. در شرایط پاتولوژیک افزایش بیان رسپتورهای ET_B در سلول‌های عضله صاف عروق و فیبروبلاست‌ها سبب انقباض عروق و اثرات فیبروتیک اندوتلین می‌شود. اندوتلین از طریق اثرات انقباض عروق، هایپروتروفی، فیروز و التهاب سبب بروز تغییرات پاتولوژیکی می‌شود که در PAH می‌بینیم.

بعد از ۱۶ هفته، گروه بوستانان افزایش مسافت به میزان ۲۷m و اختلاف میانگین ۴۴m را نسبت به پلاسبو ($P = ۰/۰۰۰۲$) نشان دادند. دوز بالاتر بوستان همراه با افزایش مسیر پیاده‌روی بود، اگرچه این افزایش از نظر آماری معنادار نبود. به علاوه بهبودی در کلاس بیماری و دفعات حملات بیماری در گروه بوستانان در مقایسه با گروه پلاسبو مشاهده شد. همچنین درمان با بوستان سبب بهبودی در معیار تنگی نفس Borg شد، در حالی که گروه پلاسبو بدتر شدن این پارامتر را نشان دادند.

تجزیه و تحلیل نتایج دو مطالعه‌ای که در بالا شرح داده شد این نتیجه را که بوستان در درمان PAH می‌تواند مفید باشد تایید می‌کند به همین دلیل در سال ۲۰۰۱، FDA بوستان را برای درمان PAH (گروه I، WHO) در بیماران مبتلا به کلاس III یا WHO IV تایید کرد.

□ نارسایی قلب

نارسایی مزمن قلب (CHF) عامل اصلی مرگ و میر قلبی عروقی است. در اغلب موارد مشخصه آن برون‌ده قلبی پایین است که منجر به تنظیمات همودینامیک و عصبی - هورمونی از قبیل انقباض عروق محیطی، احتباس آب و نمک و فعال شدن سیستم سمپاتیک و رنین - آنژیوتانسین (RAS) می‌شود.

سیستم اندوتلین در بیماران CHF مانند دیگر سیستم‌های عصبی - هورمونی فعال می‌شود. غلظت ET-1 و BIG ET-1 ارتباط مستقیم با معیارهای بالینی و همودینامیک شدت بیماری و ارتباط معکوس با پیش آگهی بیمار دارد. به

به‌صورت مسافت راه رفتن در مدت ۶ دقیقه بود در نظر گرفته شد. در پایان ۱۲ هفته درمان، نشان داده شد که گروه بوستان بهبودی معناداری در مسافت پیاده‌روی به مدت ۶ دقیقه که ۷۶ متر بود را نسبت به گروه پلاسبو دارند، به علاوه بیماری ۹ نفر (۴۳ درصد) از بیماران گروه بوستان به کلاس II بهبود پیدا کرد. در حالی که در گروه پلاسبو فقط یک بیمار بهبود یافت و ۲ بیمار (۱۸ درصد) بیماری آن‌ها به کلاس IV تنزل یافت و بدتر شد. همچنین گروه بوستان از نظر درجه دیس‌پنه (تنگی نفس) نیز بهبود پیدا کردند. از نظر معیارهای همودینامیک قبل و بعد از درمان گروه بوستان به‌طور معناداری بهبودی در ایندکس قلبی (CI)، مقاومت عروق ریوی و فشار شریان ریوی را نشان دادند به علاوه عوارض جانبی در هر دو گروه یکسان بود.

در کارآزمایی BREATHE-1 که در چندین مرکز در اروپا، آمریکای شمالی، اسرائیل و استرالیا انجام شد، ۲۱۳ بیمار که مبتلا به فشارخون ریوی اولیه (PPH) یا ثانویه به بیماری‌های بافت همبند (اسکلرودرما یا لوپوس سیستمیک اریتروماتوز) کلاس III (۱۹۵) یا کلاس IV ($n = ۱۸$) بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران به‌صورت راندوم پلاسبو ($n = ۶۹$) یا $۶۲/۵mg$ بوستان ($n = ۱۴۴$) دو بار در روز برای ۴ هفته و متعاقب آن ۱۲۵ یا ۲۵۰ میلی‌گرم بوستان ۲ بار در روز برای ۱۲ هفته بعد را دریافت کردند. معیار اول بهبودی تغییر وضعیت فعالیت که بر مبنای میزان پیاده‌روی در ۶ دقیقه اندازه‌گیری می‌شد بود. معیار دوم بهبودی تغییر در کلاس بیماری براساس طبقه‌بندی NYHA، ایندکس تنگی نفس Borg و دفعات حملات بیماری بود.

علاوه، علی‌رغم آن که به نظر می‌رسد ET-1 اثرات اینوتروپ مثبت در قلب سالم داشته باشد، افزایش قدرت انقباضی قلب متعاقب بلوک رسپتور ET_A در قلب بیمار پیشنهاد می‌کند که ET-1 ممکن است اثرات اینوتروپ منفی داشته باشد.

تعدادی از مطالعات فاز III آنتاگونیست‌های غیرانتخابی ET_A / ET_B و انتخابی ET_A در مورد نارسایی قلبی حاد (AHF) و مزمن (CHF) انجام شده و به پایان رسیده است. اطلاعات موجود نشان می‌دهد که هیچ سود و کاربرد بالینی از این داروها در درمان این بیماری‌ها نمی‌توان انتظار داشت.

□ فشارخون شریانی

تعدادی از بررسی‌ها نقش احتمالی اندوتلین در فشارخون شریانی را ارزیابی کرده‌اند. مدل‌های حیوانی مشخصی از فشارخون تجربی، خصوصاً آن‌هایی که حساس به نمک هستند و میزان رنین پایین دارند، افزایش فعالیت ET-1 را نشان داده‌اند. داده‌های به‌دست آمده از گروه‌های انسانی مختلف نیز نشان‌دهنده افزایش فعالیت اندوتلین عروق در بیماران فشارخون اولیه است، چرا که وازودیلاسیون بیشتری در این افراد متعاقب انفوزیون آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین در مقایسه با افراد نرمال دیده شده است به علاوه بیماران فشارخون سیاه پوست که عموماً فعالیت رنین پایین دارند، دیده شده است که غلظت پلاسمایی ET-1 بیشتر از افراد دارای پرفشاری خون سفید پوست است و تون انقباض عروقی آن‌ها وابسته به رسپتور ET_A است.

یکی از اولین مطالعاتی که اثرات سیستمیک آنتاگونیست اندوتلین روی فشارخون را بررسی کرد

در ۱۹۹۸ منتشر شد، در یک مطالعه Cohort، ۲۹۳ بیمار با فشارخون اولیه، از نظر اثرات bosentan و انالاپریل بر فشارخون با یکدیگر مقایسه شدند. بوستان به طرز معناداری فشارخون دیاستولیک را کاهش داد و اثرات آن مشابه انالاپریل بود. به علاوه فعال شدن سیستم RAS یا سیستم عصبی سمپاتییک را به‌طور رفلکسی نداشتیم. در مطالعه دیگری بر روی بیماران فشارخونی، داروستان آنتاگونیست انتخابی خوراکی ET_A ، در کاهش فشارخون سیستمیک و دیاستولیک در مقایسه با گروه پلاسبو موثر بود. بر مبنای این داده‌ها، اگرچه آنتاگونیست اندوتلین نمی‌تواند به‌عنوان خط اول درمان فشارخون مورد استفاده قرار گیرد، اما در آینده می‌تواند برای درمان بیماران پرخطر مثل افراد فشارخونی سیاه پوست یا افراد با فشارخون مقاوم بعد از سنجش مزایا و مضرات آن مورد استفاده قرار گیرد.

□ نارسایی مزمن کلیه

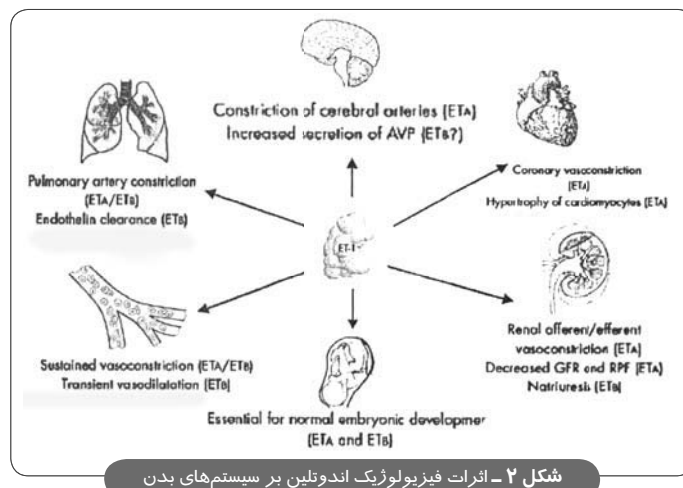
حجم زیادی از یافته‌های تجربی نقش ET-1 را در پاتوفیزیولوژی نارسایی مزمن کلیه (CRF) نشان می‌دهند و آنتاگونیست‌های اندوتلین می‌توانند عملکرد کلیه را در مدل‌های تجربی بیماری کلیه بهبود بخشند. نتایج مطالعه‌ای راندوم در حضور پلاسبو که اخیراً انجام شده است در بیماران فشارخونی مبتلا به CRF، مزایای بالقوه آنتاگونیست‌های اندوتلین را بر فشارخون و عملکرد کلیه نشان می‌دهد. این مطالعه اثرات آنتاگونیست ET_A ، ET_B و مخلوط ET_A / ET_B در بیماران CRF در مقایسه با گروه کنترل سالم را مقایسه کرد. در بیماران CRF، آنتاگونیست انتخابی ET_A ، BQ-123

نهایتاً تغییر شکل عروقی می‌شود. این فرایند یکی از اولین مراحل بروز و گسترش آترواسکلروز است. در بیماران مبتلا به آترواسکلروز ارتباط معناداری بین غلظت پلاسمایی ET-1 و تعداد پلاک‌های آترواسکلروز وجود دارد و همچنین رسپتورهای ET_A و ET_B در عضله صاف و ماکروفاژها در پلاک‌های آترواسکلروز افزایش پیدا می‌کنند. افزایش فعالیت نیتریک اکساید سنتاز (NOS) و وازودیلاسیون ناشی از NO، به علاوه کاهش میزان آترواسکلروز متعاقب استفاده از آنتاگونیست اندوتلین در مدل‌های حیوانی مبتلا به کلسترول خون افزایش یافته و آترواسکلروز دیده شده است. داده‌های موجود در بیماران آترواسکلروز نشان‌دهنده افزایش تون عروق با واسطه ET-1 است و به علاوه افزایش وازودیلاسیون عروق متعاقب بلوک رسپتور اندوتلین می‌باشد. همچنین نشان داده شده است که ET-1 از طریق رسپتور ET_A در حفظ انقباض عروق کرونر و ایجاد ED نقش دارد. این اطلاعات نقش

فشارخون سیستمیک را به میزان بیش از 10mmHg در مقایسه با پلاسیو کاهش، جریان خون کلیه را افزایش و مقاومت عروق کلیوی را کاهش داد.

□ آترواسکلروز

به نظر می‌رسد که ET-1 در اولین مراحل ایجاد آترواسکلروز نقش دارد. افزایش غلظت پلاسمایی ET-1 در بیماران دارای فاکتورهای خطر قلبی - عروقی مثل هایپرکلسترولمی، فشارخون و دیابت شیرین دیده شده است. به علاوه افزایش بیان ET-1 و ECE در سلول‌های اندوتلیال، عضله صاف عروق و ماکروفاژها در مراحل مختلف تشکیل پلاک‌های آترواسکلروز دیده شده است. در این شرایط اختلال عملکرد اندوتلیال (ED) در مراحل اولیه ایجاد می‌شود. ED به صورت عدم تعادل بین عوامل منقبض‌کننده عروق (فاکتورهای پیش التهابی) و عوامل گشادکننده عروق مشخص می‌گردد که در نتیجه سبب رشد سلولی، التهاب و



شکل ۲ - اثرات فیزیولوژیک اندوتلین بر سیستم‌های بدن

سیستم اندوتلین در ایجاد ED و بروز آترواسکلروز را نشان می‌دهند و یک نقش درمانی بالقوه برای آنتاگونیست‌های اندوتلین را در این فرایند پیشنهاد می‌کنند (شکل ۲).

■ Bosentan (TRACLEER)

قرص‌های Film Coated، ۶۲/۵mg و ۱۲۵mg

□ فارماکوکینتیک

در تجویز خوراکی دارو، حداکثر غلظت پلاسمایی بوستان بعد از ۵ - ۳ ساعت ایجاد می‌شود و نیمه عمر حذف دارو ($t_{1/2}$) در افراد نرمال ۵ ساعت است.

□ جذب و توزیع

فراهمی زیستی مطلق بوستان در افراد نرمال ۵۰ درصد است و تحت تاثیر غذا قرار نمی‌گیرد. حجم توزیع حدود ۱۸ لیتر می‌باشد. بوستان به مقدار زیاد (۹۸ درصد) به پروتئین‌های پلاسما، خصوصاً آلبومین متصل می‌شود.

□ متابولیسم و حذف

بوستان سه متابولیت دارد که یکی از آنها از نظر فارماکولوژیک فعال است و حدود ۲۰ - ۱۰ درصد اثر بوستان را ایجاد می‌کند. بوستان القاکننده آنزیم‌های CYP2C9، CYP3A4 و احتمالاً CYP2C19 است. بعد از تجویز چندین دوز دارو غلظت پلاسمایی در افراد بالغ سالم به حدود ۶۵ - ۵۰ درصد در مقایسه با تجویز تک دوز دارو کاهش می‌یابد که احتمالاً در اثر فرایند خودالقایی آنزیم‌های متابولیزه‌کننده کبدی توسط دارو است. بوستان توسط ترشح صفراوی بعد از متابولیسم در

کبد حذف می‌شود. کمتر از ۳ درصد از دوز خوراکی دارو با ادرار خارج می‌شود. در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی، مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان داده که اختلال کبدی می‌تواند به‌طور معناداری غلظت پلاسمایی بوستان را افزایش دهد. اما در بیماران کلیوی غلظت پلاسمایی بوستان تغییری نمی‌کند.

□ مورد مصرف

برای درمان فشارخون ریوی در بیماران کلاس III یا IV، WHO جهت بهبود توانایی فعالیت و کاهش حملات بالینی به کار می‌رود.

□ موارد منع مصرف

■ حاملگی، گروه X: بوستان سبب عوارض جنینی در خانم‌های حامله می‌شود. بوستان در رت‌های حامله که دوز خوراکی $\geq 60 \text{ mg/kg/day}$ دریافت می‌کرده‌اند تراژن بوده است. در رت‌ها بوستان به‌صورت وابسته به دوز اثرات تراژنیک شامل اختلال در شکل‌گیری سر، دهان، صورت و بزرگ شدن عروق خونی را نشان داده است. هیچ اطلاعاتی در مورد استفاده از بوستان در خانم‌های حامله وجود ندارد.

عدم حاملگی قبل از استفاده از بوستان باید تایید شود و بعد از تجویز آن نیز باید از حاملگی پرهیز شود. مشخص شده است که کنتراسپتیوهای هورمونی به‌صورت خوراکی، تزریقی، ترانس درمال و کاشتنی در زمان مصرف TRACLEER قابل اعتماد نیستند و نباید به‌عنوان تنها راه پیشگیری از حاملگی مورد استفاده قرار گیرند.

■ سیکلوسپورین A: تجویز همزمان سیکلوسپورین A و بوستان به‌طور مشخصی سبب افزایش غلظت

پلاسمایی بوستانان می‌شود لذا تجویز همزمان بوستانان و سیکلوسپورین A منع شده است. ■ گلی‌بوراید: خطر افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران که همزمان گلی‌بوراید را با بوستانان مصرف می‌کنند وجود دارد و لذا تجویز همزمان این دو دارو منع مصرف دارد. ■ ازدیاد حساسیت: بوستانان در بیماران که به بوستانان یا هر جز دیگری از دارو حساسیت دارند منع مصرف دارد.

□ احتیاطها

■ تغییرات خونی: درمان با بوستانان سبب کاهش وابسته به دوز هموگلوبین و هماتوکریت می‌شود. سطح هموگلوبین باید ۱ و ۳ ماه بعد از شروع درمان و سپس هر ۳ ماه یک بار ارزیابی شود. عمده کاهش غلظت هموگلوبین در چند هفته اول شروع درمان بوستانان رخ می‌دهد و سطح هموگلوبین در طی ۱۲ - ۴ هفته از شروع درمان بوستانان ثابت می‌شود.

■ احتباس مایع: در یک کارآزمایی بالینی در حضور دارونما، بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب، افزایش میزان مراجعه به بیمارستان به دلیل CHF همراه با افزایش وزن و ادم پا را در طی ۸ - ۴ هفته درمان بوستانان نشان دادند. به علاوه گزارشات متعددی وجود دارد درباره احتباس مایع در بیماران فشارخون ریوی که در هفته‌های اول بعد از شروع درمان با بوستانان رخ داده است. بیماران نیاز به استفاده از مدر، تنظیم آب و مایعات بدن یا بستری شدن در بیمارستان داشتند.

□ تداخل‌های دارویی

بوستانان توسط آنزیم‌های CYP3A4، CYP2C9

□ اختلال‌های نازایی / عملکرد بیضه‌ها

بسیاری از آنتاگونیست‌های آندوتلین مشخص شده است که بر روی بافت و عملکرد بیضه‌ها در حیوانات اثرات منفی دارند. این داروها سبب القا آتروفی لوله‌های seminiferous بیضه‌ها و کاهش سطح اسپرم و عقیم‌شدن رت‌های نر در مدت تجویز بیش از ۱۰ هفته شده‌اند. این اثرات داروها برگشت‌ناپذیر است.

□ عوارض جانبی

عوارض جانبی ناشی از تجویز بوستانان به ترتیب شیوع عبارتند از: سردرد، فلاشینگ، اختلالات کبدی، ادم، افت فشارخون، ضربان قلب، تنگی نفس و خستگی.

□ اختلال‌های کبدی

بوستانان سبب حداقل افزایش ۳ برابری آمینوترانسفرازهای کبدی (AST و ALT) در حدود ۱۱ درصد بیماران می‌شود و در موارد کمی نیز سطح بیلی‌روبین خون را بالا می‌برد. به دلیل این که این

بهبود توانایی فعالیت و کاهش حملات بالینی به کار می‌رود.

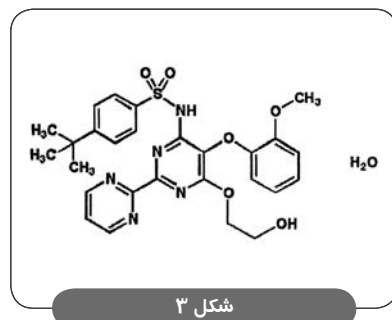
□ مورد منع مصرف

حاملگی، گروه X: آمبریستان می‌تواند سبب آسیب‌های جنینی در خانم‌های حامله شود. این دارو سبب اختلال در شکل‌گیری قلب و عروق بزرگ می‌شود و نیز سبب اختلال در شکل‌گیری تیموس و تیروئید نیز می‌شود.

آمبریستان در خانم‌های حامله یا آن‌هایی که ممکن است حامله شوند منع مصرف دارد. عدم حاملگی قبل از شروع درمان با آمبریستان باید تایید شود و بعد از شروع درمان باید با استفاده از ۲ روش پیشگیری قابل اعتماد، از حاملگی جلوگیری شود.

□ احتیاط‌ها

■ آسیب کبدی بالقوه: همانند بوستان می‌باشد. البته میزان آسیب کبدی خفیف‌تر است. به همین دلیل اگر میزان آمینوترانسفرازهای کبدی $3 \times ULN >$ و $5 \times ULN \leq$ باشد دوز روزانه دارو را کاهش می‌دهیم تا زمانی که سطح آنزیم‌ها به $3 \times ULN <$ برسد. اگر سطح آنزیم‌های کبدی



تغییرات نشانه آسیب کبدی شدید می‌باشند، سطح آمینوترانسفرازهای سرم باید قبل از شروع درمان و سپس هر ماه یک بار چک شود. بنابراین، اگر سطح آمینوترانسفرازهای سرم افزایش یافت و همراه با علائم بالینی آسیب کبدی بود یا سطح بیلی‌روبین خون $2 \times ULN \leq$ افزایش یافت درمان باید قطع شود.

□ مقدار مصرف دارو

بوستان باید با دوز $62/5mg$ دو بار در روز برای ۴ هفته شروع شده و سپس به دوز نگهدارنده $125mg$ دو بار در روز افزایش یابد. دوزهای بیش از $125mg$ دو بار در روز مزیت خاصی در برابر افزایش خطر آسیب کبدی ندارد. قرص‌ها باید صبح و عصر با یا بدون غذا مصرف شود.

■ Ambrisentan

قرص‌های $10mg$ و $5mg$ film-coated

□ فارماکوکینتیک

فراهمی زیستی مطلق ambrisentan شناخته شده نیست. آمبریستان به سرعت جذب شده و حداکثر غلظت خونی آن ۲ ساعت بعد از تجویز خوراکی دارو در افراد سالم و بیماران PAH حاصل می‌شود. غذا فراهمی زیستی آن را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. مطالعات *in vitro* نشان داده است که آمبریستان سوپسترای P-gp است. به میزان زیاد (۹۹ درصد) به پروتئین‌های پلاسما باند می‌شود. حذف آمبریستان غالباً غیر کلیوی است. نیمه عمر حذف دارو ۱۵ ساعت است.

□ مورد مصرف

آمبریستان برای درمان فشارخون ریوی در بیماران با علائم کلاس II یا WHO III، جهت

□ تداخل‌های دارویی

- سیکلوسپورین A
- مهارکننده‌های قوی CYP3A و CYP2C19:
- مانند کتوکونازول و امپرازول
- وارفارین
- سیلدنافیل

□ مقدار مصرف دارو

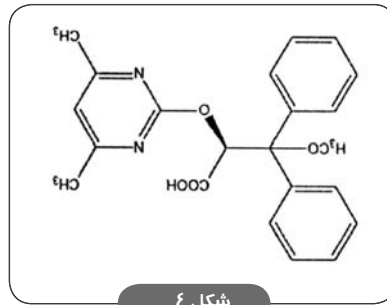
شروع درمان با آمبریستان به صورت ۵mg یک بار در روز با یا بدون همراه غذا می‌باشد و در صورت نیاز می‌توان به ۱۰mg یک بار در روز در صورتی که بیمار دوز ۵mg را تحمل کرد، افزایش داد.

زیرنویس‌ها

1. Pulmonary Arterial Hypertension
2. Endothelium Drived Contrating Factor
3. Neutral Endopeptidase
4. Atrial Natriuretic Peptide

منابع

1. Attina T. Comidge R. Newby DE. Endothelin Antagonism in Pulmonary Hypertension, Heart Failure and Beyond, Heart 2005; 91: 825-831
2. Battistini B. Berthiaume N. Kelland NF. Profile of post and Current Trials Involving Endothelin Receptor Antagonists: the Novel "Sentan" Class of Drug. Exp Biol Med 2006; 231: 653-695
3. Pollock DM. Keith TL. Highsmith RF. Endothelin Receptors and Calcium Signaling. Fed Am Soc Exp Biol J 1995; 9: 1196-1204
4. Webb DJ. Endothelin: From Molecule to man Br J Clin Pharmacol 1997; 44: 9-20
5. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/022081s002lbl.pdf>
6. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03oct-PI/Tracleer-PI.pdf>
7. <http://en.wikipedia.org/wiki/pulmonary-arterial-hypertension>



شکل ۴

$5 \times ULN$ و $8 \times ULN$ باشد تجویز دارو را قطع می‌کنیم تا زمانی که به کمتر از $3 \times ULN$ برسد و مجدداً تجویز دارو را شروع می‌کنیم. اگر سطح آمینوترانسفرازها $8 \times ULN$ باشد درمان باید متوقف شود و شروع مجدد دارو را نداریم.

- تغییرات خونی: همانند بوستان می‌باشد.
- احتباس مایع: همانند بوستان می‌باشد. ادم بیشتر در افراد مسن رخ می‌دهد.

■ تجویز همزمان با سیکلوسپورین A: سیکلوسپورین مهارکننده قوی P-gp (P - گلیکوپروتئین)، پروتئین ناقل آنیون ارگانیک (OATP) و CYP3A4 است و آمبریستان سوبسترای این مواد است. لذا در تجویز همزمان آمبریستان و سیکلوسپورین باید احتیاط شود چون می‌تواند سبب افزایش میزان آمبریستان شود.

■ تجویز همزمان با مهارکننده‌های قوی CYP3A و CYP2C19

□ عوارض جانبی

عوارض جانبی آمبریستان به ترتیب شیوع عبارتند از: ادم محیطی، احتقان بینی، سینوزیت فلاشینگ، طپش قلب، درد شکمی، یبوست، تنگی نفس و سردرد.