



УДК: 616.12-008.331.1(616.131)

Усманова Умида Шухратовна,
 ассистент кафедры факультетских внутренних болезней,
 госпитальных внутренних болезней, военно-полевой терапии,
 профессиональных болезней и пропедевтики внутренних болезней.
 Ташкентский педиатрический медицинский институт. Ташкент, Узбекистан

Юсупалиева Дилнора Баходир кизи,
 студентка 5 курса лечебного факультета
 Ташкентский педиатрический медицинский институт. Ташкент, Узбекистан

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

For citation: Usmanova U.Sh., Yusupalieva D.B. Endothelin receptor antagonists in the pathogenetic treatment of pulmonary arterial hypertension. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 1, issue 1, pp. 51-53



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-1-6>

АННОТАЦИЯ

Исследованы теоретические аспекты применения антагонистов рецепторов эндотелина в патогенетическом лечении легочной гипертензии. Проводится сравнительный анализ селективных и неселективных антагонистов рецепторов эндотелина в лечении легочной артериальной гипертензии. Отдельное внимание в статье уделяется роли эндотелина в патогенезе легочной гипертензии. Изучены фармакодинамические и фармакокинетические особенности отдельных представителей АРЭ, таких как бозентан, амбризентан и мацитентан, влияние этих лекарственных средств на клиническую симптоматику, гемодинамические параметры, толерантность к нагрузкам.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, антифибротический эффект, ремоделирование легочных сосудов.

Usmanova Umida Shuxratovna,
 Fakultet ichki kasalliklar, gospital ichki kasalliklar,
 dala terapiyasi, kasbiy kasalliklar va ichki kasalliklar propedevtikasi
 kafedrası assistenti. Toshkent pediatriya tibbiyot instituti.
 Toshkent, O'zbekiston

Yusupalieva Dilnora Bahodir qizi,
 Toshkent pediatriya tibbiyot instituti davolash
 fakulteti 5-kurs talabasi. Toshkent, O'zbekiston

О`ПКАГА БОГ`ЛИҚ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИ ПАТОГЕНЕТИК ДАВОЛАШДА ЭНДОТЕЛИН РЕЦЕПТОРЛАРИ (АДАБИЙОТЛАР ТАХЛИЛИ)

АННОТАЦИЯ

О`пкaга бог`лиқ артериал гipтeнзиyани патогенетик даволашда эндотелин рeтсeпторларининг теоретик аспекти о`рганилган. О`пкa гipтeнзиyасини патогенетик даволашда эндотелин селектив ва носелектив рeтсeпторлари Qiyosiy тахлили кeлтирилган. Мақолaда о`пкa гipтeнзиyаси патогенезида эндотелиннинг аҳaмийaтигa алоҳидa диққaт қарaтилган. Мазкур патологiядa АРЭ гуруҳига мансуб айрим вақиллари, масалан бoзeнтaн, амбризeнтaн ва мaтситeнтaн кaби прeпарaтларининг клиник симптoмaтикaлари, гeмoдинaмик пaрaмeтpлaри, зo`риқишлардaги тoлeрaнтлик ҳaмдa фaрмaкoлoгик ва фaрмoкинeтик xусусиyaтлaри о`рганилди.

**Кaлит сo`злар:** о`пкa гipтeнзиyаси, эндотелин рeтсeпторлари aнтaгoнистлaри, aнтифибрoтик эффект, о`пкa тoмирлaри ремoдирлaниши.

Usmanova Umida Shukhratovna
 Assistant of the Department of Faculty Internal Diseases,
 Hospital Internal Diseases, Military Field Therapy, Occupational
 Diseases and Propedeutics of Internal Diseases. Tashkent Pediatric
 Medical Institute. Tashkent, Uzbekistan

Yusupalieva Dilnora Bakhodir kizi
 5th year student of the medical faculty of the Tashkent

ANTAGONISTS OF ENDOTHELIN RECEPTORS IN THE PATHOGENETIC TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)

BSTRACHT

Theoretical aspects of the using of endothelin receptor antagonists in the pathogenetic treatment of pulmonary hypertension are investigated. A comparative analysis of selective and non-selective endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension is performed. Special attention is paid to the role of endothelin in the pathogenesis of pulmonary hypertension. The pharmacodynamic and pharmacokinetic features of individual representatives of endothelin receptor antagonists, such as bosentan, ambrisentan and macitentan, the effect of these drugs on clinical symptoms, hemodynamic parameters, and load tolerance were studied.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, antifibrotic effect, pulmonary vascular remodeling.

Легочная гипертензия (ЛГ) – это патофизиологическое состояние, включающее разнообразные клинические состояния и осложняющее течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и патологии легких. ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) >25 мм рт.ст. в покое по данным катетеризации правых камер сердца (КПКС) [10].

В патогенезе заболевания следует выделить четыре основных патофизиологических феномена:

1. вазоконстрикция.
2. редукция легочного сосудистого русла.
3. снижение эластичности легочных сосудов
4. облитерация легочных сосудов (тромбоз in situ, пролиферация) [9].

Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия, приводящей к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами и развитию вазоконстрикции. Эндотелиальные клетки повреждаются, из этих клеток освобождаются неидентифицированные хемотаксические агенты, вызывающие миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза in situ, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния вследствие освобождения простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации.

При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки, различные типы клеток - эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты [8]. Уменьшение способности периферических сосудов к активной вазодилатации положительно коррелирует с состоянием диастолической функции правого желудочка и тонусом легочных сосудов, необходимых для нормального газообмена легочной ткани [2].

Дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия- антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле. [6].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) является пептидом эндотелиального происхождения, который характеризуется мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. ЭТ-1 обладает провоспалительным эффектом, активирует нейтрофилы и тучные клетки, стимулирует продукцию цитокинов, облегчая миграцию клеток и способствуя адгезии. ЭТ-1 индуцирует пролиферацию фибробластов, хемотаксис и продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В экспериментальных работах in vitro митогенные эффекты

ЭТ-1 были показаны при активации обоих типов рецепторов, рецепторы типа В подавляют пролиферацию ГМК in vivo [8, 9]. Эндотелин 1 типа связывается с двумя типами рецепторов: типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Благодаря стимуляции ЭТВ-рецепторов усиливается клиренс ЭТ-1 в легких, увеличивается продукция оксида азота и освобождение простациклина. На сегодняшний день остается вопросом, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛГ. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих ЭТА- рецепторы или одновременно оба типа рецепторов- ЭТА и ЭТВ. Для лечения ЛАГ используют два класса АРЭ: одни из них ингибируют рецепторы ЭТ обоих видов (двойные антагонисты) - к этому классу относится бозентан и мацитентан; другие ингибируют в большей степени рецепторы ЭТА (селективные антагонисты) - к ним относится амбризентан [6].

Фармакологические эффекты антагонистов рецепторов эндотелина. АРЭ при постоянном применении вызывают регресс гипертрофии сосудистой стенки и правого желудочка, уменьшают воспалительные реакции и содержание коллагена в легочной ткани. Основные эффекты: вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты. Также на животных моделях ЛАГ было показано, что эффекты достигаются в равной степени при селективной блокаде ЭТА-рецепторов или блокаде обоих типов рецепторов. ЭТ-1 является одним из наиболее мощных и длительно действующих эндогенных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающий эффект норадреналина и в 10 раз ангиотензина II [9].

Блокада ЭТА-рецепторов приводила к уменьшению легочного сосудистого сопротивления на 25%. Блокада ЭТВ-рецепторов не оказывала влияния на ЛСС. В клинических исследованиях не подтвердилась гипотеза о том, что лечение селективными АРЭ может быть потенциально более эффективным, благодаря сохранению вазодилатирующего эффекта и осуществлению клиренса ЭТ-1 с помощью активации эндотелиальных ЭТВ-рецепторов.

Многочисленные исследования показывают, что «феномен селективности» не характерен для антагонистов рецепторов эндотелина; мацитентан, являясь неселективным АРЭ, демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с ЛАГ.

Бозентан представляет собой первый препарат из класса неселективных АРЭ, блокирующий оба типа рецепторов (ЭТА и ЭТВ). В рандомизированных исследованиях у больных ЛГ препарат продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения. В настоящее время эффективность бозентана

показана у больных с ИЛГ, ЛАГ на фоне СЗСТ, при синдроме Эйзенменгера в 5 рандомизированных исследованиях (пилотное исследование 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY). Несмотря на эффективность бозентана в лечении пациентов с ЛГ, ряд его побочных действий, такие как изменение показателей функции печени, эритема, затрудняют широкое применение бозентана.

Амбризентан является селективным антагонистом рецепторов эндотелина типа А. Препарат исследовался в пилотном и двух рандомизированных исследованиях ARIES-1 и ARIES-2. У больных с ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ и ВИЧ-инфекции показал эффективность в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к нагрузкам, удлинении времени до развития клинического ухудшения. По меньшей мере в течение 1 года постоянной терапии эти эффекты сохранялись. Амбризентан рекомендован для лечения больных с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов. В клинических исследованиях установлена эффективность препарата преимущественно у пациентов ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ с ФК II-III [5]. При лечении амбризентаном наблюдаются следующие побочные реакции: периферические отеки, задержка жидкости, головная боль, тошнота, рвота, диарея.

В результате анализа эффективности было установлено отсутствие достоверных статистически значимых доказательств наличия различий в клинической эффективности между препаратами амбризентан и бозентан. Вместе с тем лучший профиль безопасности препарата амбризентан обусловил его преимущество по показателю QALY (quality-adjusted life-year – годы жизни с поправкой на качество, используемый в экономике здравоохранения показатель, отражающий количество дополнительных лет жизни пациента, полученных в результате проводимого

лечения, с учетом ее качества в данный период) в сравнении с препаратом бозентан. В соответствии с выводами работы Kathryn Coyle et al. 2016, величина QALY при применении препарата амбризентан 5 мг (10мг) и бозентан в лечении ЛАГ II-III ФК составила на 1 пациента в течение 30 лет 4,634 и 3,180; 3,904 и 2,960 соответственно. [7]

Мацитентан - новый неселективный антагонист рецепторов ЭТ, характеризующийся особыми физико-химическими свойствами, оптимизированными для достижения высокого сродства к рецепторам ЭТ в липофильной среде. Данные физико-химические свойства мацитентана улучшают способность проникновения препарата в ткани [4].

Исследование SERAPHIN показало, что терапия новым АРЭ мацитентаном по сравнению с плацебо статистически значимо - на 45% (в дозе 10 мг) снижает риск прогрессирования заболевания и смертности; снижает риск и частоту госпитализации, связанной с ЛАГ, и уменьшает число дней, проведенных в стационаре. При применении мацитентана по сравнению с плацебо к 6-му месяцу достоверно улучшились показатели сердечного индекса, давления в правом предсердии, срдЛА, ЛСС и концентрации NT-proBNP. Мацитентан значительно улучшает клинически важные исходы, включая результаты 6-МТХ и ФК по ВОЗ. Мацитентан является эффективным препаратом терапии первого ряда для улучшения отдаленных исходов у пациентов как с впервые диагностированной ЛАГ, так и с ЛАГ, диагностированной ранее. [1]

Монотерапия амбризентаном, бозентаном и мацитентаном для лечения пациентов с ЛАГ ФК III и IV ВОЗ обладает самым высоким классом рекомендаций. Также эффективным является сочетание АРЭ с ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), с эпипростенолом, селексидагом и риоцигуатом.

Список литературы/ Iqtiboslar/References

1. Авдеев С.Н. Новый антагонист рецепторов эндотелина мацитентан: перспективы терапии легочной артериальной гипертензии. Журнал «Терапевтический архив» 2016; 88(7): 89-97.
2. Аляви А.Л., Рахимова Д.А., Сабиржанова З.Т. Состояние эндотелий зависимой вазорегуляции в динамике воздействия комплекса немедикаментозной терапии у больных легочной артериальной гипертензией. Журнал «Физиотерапия, бальнеология и реабилитация»; 2017, 16(6), с.318.
3. Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Роль антагониста рецепторов эндотелина бозентана в современной стратегии лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2018. №2.
4. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.. Мацитентан: эволюция класса антагонистов рецепторов эндотелина для повышения эффективности и безопасности лечения легочной артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2013. №2. Стр. 15-26
5. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Амбризентан: возможности лечения легочной артериальной гипертензии с помощью селективной блокады системы эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014. №1. Стр. 95-108
6. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал* №4(78)/2009
7. Серпик В.Г., Куликов А.Ю., Проценко М.В. Фармакоэкономический анализ препарата амбризентан в лечении артериальной легочной гипертензии в Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2018; том 6 №2: 9-16.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Волков А.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; 4:4-24.
9. Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension//Eur Respir J 2008; 31: 407-415. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MAG, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2016; 37:67-II9. doi:10.1183/13993003.51032-2015.