

# Il ruolo dell'endotelina-1 nell'ipertensione polmonare

Dario Cattaneo<sup>o</sup>, Ariela Benigni\*

<sup>o</sup> Dipartimento di Medicina Renale e <sup>\*</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare  
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Bergamo

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare, definita come una pressione media nell'arteria polmonare superiore a 25 mmHg a riposo e a 30 mmHg sotto sforzo, è una malattia cronica e progressiva caratterizzata da un progressivo aumento delle resistenze arteriose polmonari. Le alterazioni osservate a livello delle arterie polmonari consistono in una continua proliferazione dell'intima, ipertrofia della media, fibrosi intimale e avventizia, trombosi *in situ*, angiogenesi e sviluppo di lesioni plessiformi<sup>1</sup>. La causa di queste alterazioni non è nota, anche se è stata documentata una chiara disfunzione dell'endotelio dei vasi polmonari. La disfunzione endoteliale determina una ridotta produzione di sostanze ad attività vasodilatatrice e antiproliferativa (come la prostaciclina e il monossido d'azoto, NO) e un aumento di produzione di molecole ad attività vasocostrittrice e mitogenica (trombossano, endotelina)<sup>2</sup>.

L'ipertensione polmonare è una malattia rara con una prevalenza di circa 50 casi/milione di persone ad esordio frequente tra la terza-quarta decade di vita, con una spiccata preponderanza per il sesso femminile. Viene riconosciuta una familiarità per la patologia primaria che oscilla tra il 6% ed il 15% dei casi<sup>3</sup>. L'ipertensione arteriosa polmonare si può manifestare anche come forma idiopatica, o accompagnare - spesso aggravando - patologie di altra origine tra cui spiccano le connettivopatie (sclerodermia, lupus eritematoso sistemico e connettiviti miste)<sup>4,5</sup>. Benché si siano compiuti considerevoli progressi nell'ultimo decennio sulla comprensione della patogenesi dell'ipertensione arteriosa polmonare, molti aspetti rimangono ancora da chiarire. Inoltre, l'aspecificità dei sintomi comporta spesso un ritardo nella diagnosi e nel trattamento della malattia<sup>6</sup>. Il presente capitolo si focalizzerà sul ruolo dell'endotelina e sugli effetti di una sua inibizione farmacologica come trattamento innovativo dell'ipertensione polmonare.

## Il sistema delle endoteline

L'endotelina è un potente vasocostrittore della muscolatura liscia che svolge un ruolo importante nel rimodellamento vascolare attraverso i suoi effetti pro-proliferativi. L'endotelina è un peptide isolato per la prima volta da cellule endoteliali di aorta in coltura nel 1988 da Masashi Yanagisawa<sup>7</sup>. Sono state successivamente identificate altre isoforme: l'endotelina-2 e l'endotelina-3. Ciascuna delle tre isoforme è il prodotto di geni differenti ed è sintetizzata a partire da un largo precursore, la prepro-endotelina. La

trascrizione della prepro-endotelina-1, che può essere modulata da differenti stimoli (Tabella 1), porta alla sintesi di una proteina di 203 aminoacidi (aa) che viene scissa in un peptide intermedio di 38aa chiamato big-endotelina che possiede debole attività vasocostrittrice.

Tab. 1

Stimoli in grado di modulare l'espressione del gene della prepro-endotelina-1	
Promotori	Inibitori
Ipossia	NO
Ischemia	Prostaciclina
Stress meccanico	Peptidi natriuretici atriali
Estensione pulsatile	
pH	
Angiotensina II	
Vasopressina	
Catecolamine	
Insulina	
LDL (ossidate), HDL	
Citochine	
Fattori di crescita	
Molecole di adesione	
Trombina	

La big-endotelina è a sua volta scissa nel peptide maturo di 21aa ad opera dell'enzima di conversione per endotelina (*endothelin converting enzyme-1*, ECE-1)<sup>8-10</sup>. All'interno delle cellule l'endotelina-1 non viene immagazzinata all'interno di granuli secretori; di conseguenza stimoli specifici possono indurre trascrizione, sintesi e secrezione nel giro di minuti. L'emivita plasmatica dell'endotelina-1 è di 4-7 minuti; successivamente il peptide viene metabolizzato ad opera di endopeptidasi neutre, una classe di enzimi di membrana localizzati principalmente sull'orletto a spazzola (dall'inglese *brush border*) delle cellule del tubulo prossimale del rene<sup>8</sup>.

Le endoteline sono prodotte principalmente dalle cellule endoteliali ma anche da leucociti, macrofagi, cardiomiociti, cellule muscolari lisce e mesangiali, cellule renali, epatiche e del cervello<sup>11</sup>. Gli effetti biologici delle endoteline sono mediati da due recettori, denominati ET<sub>A</sub> ed ET<sub>B</sub>. I recettori ET<sub>A</sub> legano l'endotelina-1 e l'endotelina-2 con maggior affinità rispetto all'endotelina-3 e sono espressi prevalentemente da cellule della muscolatura liscia e da cardiomiociti. I recettori ET<sub>B</sub> invece legano tutte le isoforme con analoga affinità<sup>12</sup>; sono localizzati sulle cellule endoteliali

## L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

e, in misura minore, sulle cellule muscolari lisce. Entrambi i sottotipi recettoriali appartengono alla famiglia dei recettori, simile a quella delle rodopsine, accoppiati a proteine G. Il legame dell'endotelina-1 ai recettori  $ET_A$  e  $ET_B$  espressi sulle cellule muscolari lisce comporta attivazione della fosfolipasi C con formazione di diacilglicerolo e inositolo trifosfato, che determina un rilascio di ioni calcio dal reticolo endoplasmatico. L'incremento delle concentrazioni intracellulari di diacilglicerolo e di calcio stimola anche la produzione della protein chinasi C, che media gli effetti mitogenici esercitati dall'endotelina-1<sup>13</sup>. L'attivazione dei recettori endoteliali  $ET_B$  induce invece vasodilatazione attraverso il rilascio di NO e prostaciclina ed inibisce l'apoptosi. I recettori  $ET_B$  sono anche coinvolti nella clearance dell'endotelina-1 dalla circolazione, che si verifica attraverso la formazione di un complesso ligando-recettore, internalizzazione cellulare e successiva degradazione. In condizioni fisiologiche, l'endotelina-1 è presente nel circolo sistemico in concentrazioni molto basse (1-2 pg/mL), agendo probabilmente a livello locale come agente paracrina e autocrino piuttosto che come ormone circolante. È stato proposto che l'endotelina-1 ed i recettori  $ET_A$  contribuiscono al mantenimento del tono vasomotore basale e della pressione arteriosa<sup>14</sup>. L'endotelina-1 stimola la sintesi di citochine e fattori di crescita e potenzia gli effetti mediati dal *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) e del *platelet-derived growth factor* (PDGF)<sup>11</sup>. L'endotelina-1 induce la sintesi delle proteine che costituiscono la matrice extracellulare, tra cui il collagene e la fibronectina. Gli effetti sulla produzione di collagene sono mediati sia dai recettori  $ET_A$  che  $ET_B$  sui fibroblasti dermici e dai recettori  $ET_B$  sui fibroblasti cardiaci. L'endotelina-1 possiede inoltre potenti proprietà pro-infiammatorie<sup>15</sup> e induce la produzione di aldosterone con meccanismi che coinvolgono il recettore  $ET_B$ <sup>16</sup>. A concentrazioni nanomolari, l'endotelina-1 esercita un effetto ionotropo e cronotropo positivo e può indurre ipertrofia cardiaca attraverso la stimolazione sia di recettori  $ET_A$  che  $ET_B$ <sup>17</sup>. Diversi studi hanno inoltre documentato un ruolo fondamentale di questo peptide nella progressione delle malattie renali croniche<sup>8-10</sup>.

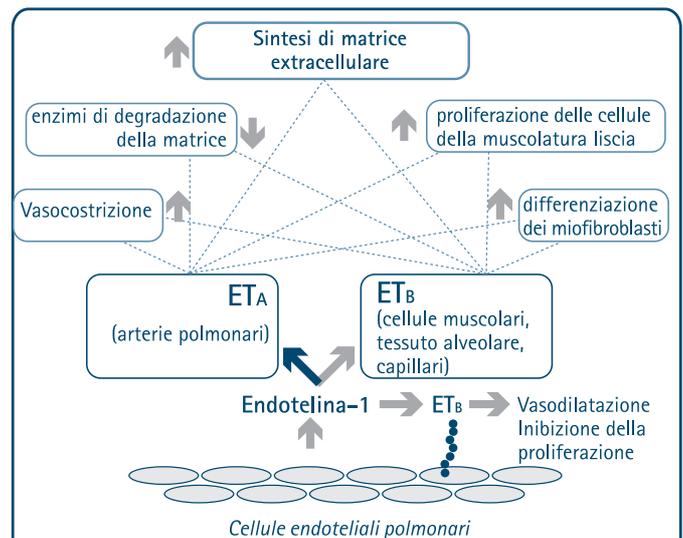
### L'endotelina-1 e la circolazione polmonare

Il polmone è uno dei principali organi-bersaglio dell'endotelina-1. Studi sperimentali hanno dimostrato che, in condizioni fisiologiche, l'RNA messaggero dell'endotelina-1 è presente nel tessuto polmonare in concentrazioni molto più elevate che in qualsiasi altro organo. Anche nell'uomo è stata confermata la presenza di endotelina-1 nel tessuto polmonare<sup>18</sup> ed i recettori  $ET_A$  e  $ET_B$  sono ampiamente distribuiti in tutti i distretti polmonari inclusi vasi, bronchi ed alveoli. I recettori  $ET_A$  sono maggiormente distribuiti a livello delle arterie polmonari di grosso calibro, mentre i recettori  $ET_B$  sono distribuiti sulla

muscolatura liscia delle vie aeree, nel tessuto alveolare e a livello capillare.

In seguito a somministrazione per via endovenosa, l'endotelina-1 determina una risposta bifasica a livello della circolazione polmonare caratterizzata da una leggera vasodilatazione iniziale seguita da una sostenuta vasocostrizione<sup>19</sup>. La vasodilatazione è dovuta al rilascio di NO e all'attivazione dei canali del potassio, mentre la costrizione dei vasi polmonari è invece ascrivibile sia ai recettori  $ET_A$  che  $ET_B$ . I polmoni sono anche la principale sede di eliminazione dell'endotelina-1: il 50% del peptide è rimosso dalla circolazione sistemica a questo livello attraverso i recettori  $ET_B$ <sup>20</sup>.

Studi eseguiti su pazienti con malattie polmonari interstiziali hanno dimostrato che l'endotelina-1 ha un ruolo importante nei processi fisiopatologici che portano allo sviluppo di fibrosi del polmone. Oltre alla potente azione vasocostrittrice, l'endotelina stimola nel polmone la sintesi di matrice extracellulare, riduce la produzione di enzimi di degradazione della matrice, aumenta la differenziazione dei miofibroblasti e induce la proliferazione delle cellule della muscolatura liscia (Figura 1)<sup>34</sup>



**Fig. 1** Rappresentazione schematica degli effetti di endotelina-1 a livello polmonare. L'endotelina può mediare effetti diversi in base alla localizzazione dei recettori coinvolti. L'interazione con i recettori di tipo  $ET_B$  situati sulle cellule endoteliali polmonari induce effetti vasodilatanti e inibitori della proliferazione cellulare, mentre negli altri distretti prevalgono gli effetti pro-fibrotici e mitogenici indotti dall'interazione di endotelina prevalentemente con i recettori di tipo  $ET_A$  (e in misura minore con i recettori  $ET_B$ ).

### L'endotelina-1 nell'ipertensione polmonare

Studi sperimentali e clinici hanno evidenziato incrementi significativi delle concentrazioni plasmatiche del peptide in diverse forme di ipertensione polmonare<sup>21,22</sup>. Queste osservazioni hanno portato ad ipotizzare un possibile ruolo primario di endotelina-1 nella fisiopatologia della malattia.

Qui di seguito verranno riassunte brevemente le evidenze a supporto di questa ipotesi nelle diverse forme di ipertensione polmonare.

## **Ipertensione polmonare primaria**

I pazienti con ipertensione polmonare primaria presentano quasi sempre elevate concentrazioni plasmatiche di endotelina-1: tali valori correlano con la saturazione d'ossigeno nell'arteria polmonare e le resistenze vascolari polmonari<sup>23,25</sup>. Altri studi hanno evidenziato un'associazione inversa tra le concentrazioni plasmatiche di endotelina-1 e la sopravvivenza in pazienti con ipertensione polmonare primaria sottoposti a terapia convenzionale<sup>26</sup>. Sebbene non sia ancora chiaro se l'incremento dei livelli circolanti di endotelina-1 rappresenti una causa o una conseguenza della malattia, alcuni studi hanno stabilito un ruolo primario dell'endotelina-1 nella patogenesi dell'ipertensione polmonare. A conferma di tale ipotesi, tecniche di immunostaining eseguite su sezioni polmonari di pazienti con ipertensione polmonare primaria ed altre forme di ipertensione arteriosa polmonare, hanno documentato un aumento dell'espressione dell'endotelina-1 a livello delle cellule endoteliali delle arterie polmonari che presentavano ispessimento della tonaca media e fibrosi dell'intima e l'intensità dell'espressione correlava con le resistenze vascolari polmonari. Inoltre, la severità delle anomalie strutturali riscontrate a livello delle arterie polmonari distali attraverso ecografia intravascolare in pazienti con ipertensione polmonare di varia eziologia, inclusa quella primaria, era correlata direttamente con i livelli plasmatici di endotelina-1<sup>28</sup>.

## **Ipertensione arteriosa polmonare associata a patologie del tessuto connettivo**

Le patologie del tessuto connettivo (sclerodermia, lupus eritematoso sistemico, connettiviti miste) possono essere complicate dallo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare. Uno studio condotto in pazienti con sclerosi sistemica ha mostrato che i livelli plasmatici di endotelina-1 erano superiori rispetto a quelli osservati in un gruppo di volontari sani; tuttavia non sono state riscontrate differenze significative tra pazienti con o senza ipertensione polmonare e in presenza o assenza di fibrosi polmonare<sup>29</sup>. In modelli sperimentali della malattia, è stato osservato che l'endotelina-1 stimola la proliferazione dei fibroblasti e la produzione di collagene. In pazienti con lupus eritematoso sistemico e ipertensione polmonare sono stati riscontrati livelli circolanti di endotelina-1 significativamente più elevati rispetto ai soggetti che non presentavano questa complicanza<sup>30</sup>. In pazienti con connettiviti miste le concentrazioni plasmatiche di endotelina-1 correlavano coi livelli di anticorpi anti-endotelio anche in assenza di ipertensione polmonare<sup>31</sup>. In conclusione questi dati suggeriscono che il sistema delle endoteline esercita un ruolo complesso nella patogenesi delle connettivopatie che

sembra non essere confinato allo sviluppo di ipertensione polmonare; infatti l'endotelina-1 è coinvolta anche nei cambiamenti vascolari, fibrotici e immunologici tipici di questo gruppo di malattie.

## **Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonare**

L'ipertensione arteriosa polmonare rappresenta una complicanza delle malattie cardiache congenite. Alcune osservazioni hanno dimostrato che in bambini con shunt cardiaco congenito, i livelli plasmatici di endotelina-1 correlavano significativamente con la pressione arteriosa polmonare e con il flusso sanguigno polmonare<sup>32</sup>. In altri trial, sebbene i livelli plasmatici di endotelina-1 fossero elevati nei pazienti con la malattia, non risultarono superiori in pazienti con ipertensione polmonare e non venne confermata l'associazione coi parametri emodinamici<sup>33</sup>. La correzione del difetto congenito ha comportato una riduzione sia della pressione arteriosa polmonare che dei livelli di endotelina-1<sup>32</sup>.

## **Ipertensione arteriosa polmonare persistente del neonato**

L'ipertensione arteriosa polmonare persistente del neonato è una condizione severa che si verifica in 1-2 neonati su 1000 e può manifestarsi in forma idiopatica o complicare una serie di disordini neonatali. In un modello animale della malattia sono stati osservati incrementi dell'espressione di endotelina-1, della densità dei recettori ET<sub>A</sub> ed una riduzione dell'attività dei recettori ET<sub>B</sub> a livello polmonare<sup>34</sup>. Uno studio ha dimostrato che i livelli plasmatici di endotelina-1 in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare persistente neonatale erano significativamente superiori rispetto a quelli riportati in neonati sani e correlavano linearmente col gradiente di ossigeno alveolo-arteriolare<sup>35</sup>. L'incremento delle concentrazioni plasmatiche di endotelina-1 in questi pazienti è stato registrato entro le 24 ore dopo la nascita. È stato proposto che una limitata sintesi endogena di NO unitamente ad un aumento di produzione di endotelina-1 durante i primi giorni di vita possano contribuire allo sviluppo di ipertensione polmonare in questi pazienti.

## **Altre forme di ipertensione arteriosa polmonare**

Il sistema delle endoteline è coinvolto anche in altre forme di ipertensione polmonare, tra cui l'ipertensione venosa polmonare, l'ipertensione polmonare associata a disturbi dell'apparato respiratorio e/o ipossiemia e l'ipertensione polmonare dovuta ad embolia e/o trombosi cronica<sup>1-5</sup>.

## **Gli antagonisti dei recettori dell'endotelina-1**

Le crescenti evidenze di un coinvolgimento dell'endotelina-1 nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa polmonare hanno portato ad ipotizzare che la somministrazione di antagonisti specifici di questo peptide potesse essere utile per il trattamento della malattia. Gli antagonisti recettoriali si dividono in due classi: gli antagonisti

## L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

selettivi per il recettore A e quelli non selettivi che si legano con la stessa affinità al recettore A e B<sup>10</sup>.

### Antagonisti non selettivi dei recettori ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub> Bosentan

Bosentan (Tracleer®) è un antagonista non-selettivo competitivo dei recettori ET<sub>A</sub> ed ET<sub>B</sub>. Il Bosentan rappresenta il primo di questa classe ad essere approvato dall'FDA (Food and Drug Administration) e dall'EMA (Agenzia Europea per la Valutazione dei Farmaci) nel 2002<sup>36</sup> per la cura dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e associata a sclerodermia, in classe funzionale II e III OMS (secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità). La posologia consigliata prevede la somministrazione per via orale di Bosentan 62.5 mg due volte al giorno per un primo periodo di quattro settimane. Accertata la tollerabilità del farmaco, si dovrebbe raggiungere la dose standard di 125 mg (2 v/die). Bosentan è metabolizzato a livello epatico dalle isoforme 2C9 e 3A4 del Citocromo P450 (CYP2C9 e CYP3A4) a tre metaboliti, dei quali uno solo è farmacologicamente attivo. L'eliminazione avviene principalmente mediante escrezione biliare, mentre meno del 3% della dose somministrata viene escreta per via urinaria. La somministrazione di Bosentan può determinare come effetto collaterale più frequente l'aumento delle transaminasi, che si verifica circa nel 10% dei casi e richiede la riduzione delle dosi o la sospensione del trattamento<sup>37</sup>. Tale fenomeno sembra essere legato ad accumulo intracellulare di sali biliari negli epatociti e conseguente tossicità per il fegato. È quindi necessario misurare periodicamente i livelli di transaminasi durante il trattamento con Bosentan (Tabella 2).

Tab. 2

Raccomandazioni per l'utilizzo di Bosentan in presenza di alterazioni dei livelli di transaminasi	
Livelli di ALT/AST	Raccomandazioni per il trattamento e monitoraggio
>3 e <5 x ULN*	Confermare con un altro esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, ridurre la dose giornaliera o sospendere la terapia e monitorare i livelli di transaminasi almeno ogni due settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Bosentan.
>5 e <8 x ULN*	Confermare con un altro esame della funzionalità epatica. Se i valori vengono confermati, sospendere il trattamento e monitorare i livelli di transaminasi almeno ogni due settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, considerare la possibilità di riprendere la terapia con Bosentan.
>8 x ULN*	Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia.
In caso in cui, in presenza di valori normali di transaminasi, si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, itterizia, letargia o affaticamento insoliti, sintomi simil-influenzali sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Bosentan.	
*ULN: upper limit of normal, reperto al limite superiore della norma	

Altri effetti collaterali minori comprendono: edema, cefalea, rinite, congiuntivite e flushing cutaneo. L'efficacia di Bosentan è stata valutata inizialmente in due trial multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, condotti rispettivamente su 32 (studio AC-052-351)<sup>38</sup> e 213 (studio BREATHE-1)<sup>39</sup> pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare primaria o secondaria. Nel primo studio i pazienti hanno ricevuto 125 mg due volte al giorno come dose di mantenimento, mentre nel trial BREATHE-1 è stato utilizzato un dosaggio raddoppiato (250 mg x 2). L'end-point primario è stato il cambiamento della distanza percorsa dai pazienti in 6 minuti dopo 12<sup>38</sup> o 16 settimane<sup>39</sup>. In entrambi i trial, il trattamento con Bosentan ha determinato un aumento significativo della capacità di esercizio fisico, con aumenti medi della distanza percorsa rispetto ai valori basali pari a 76 e 44 metri, rispettivamente. L'utilizzo di un dosaggio maggiore nel secondo studio non ha comportato miglioramenti nella risposta al trattamento. Più recentemente, si è concluso lo studio BREATHE-5, un trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, che ha coinvolto pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III OMS e Sindrome di Eisenmenger associata a cardiopatie congenite trattati con 62.5 mg di Bosentan due volte al giorno per quattro settimane ed in seguito 125 mg due volte al giorno per ulteriori 12 settimane. Dopo 16 settimane di trattamento, Bosentan ha aumentato la saturazione media di ossigeno dell'1%, mentre le resistenze vascolari polmonari medie si sono significativamente ridotte. Inoltre, il trattamento ha determinato un aumento medio della distanza percorsa nel test di 6 minuti di 53 metri, confermando un miglioramento della capacità di esercizio anche in questi pazienti. Questi risultati sono stati confermati successivamente anche da diversi altri studi che hanno coinvolto pazienti con forme secondarie di ipertensione polmonare<sup>6</sup>. Il limite principale di tutti questi studi è legato al ridotto periodo di follow-up (solitamente inferiore alle 20 settimane) che non ha permesso di valutare se il trattamento con Bosentan potesse determinare effetti significativi anche su end point più forti, come la sopravvivenza del paziente.

### Antagonisti selettivi del recettore ET<sub>A</sub>

Rispetto agli antagonisti non selettivi, i bloccanti selettivi per i recettori ET<sub>A</sub> offrono l'opportunità di limitare l'azione vasocostrittrice dell'endotelina-1 preservandone contemporaneamente l'effetto vasodilatatorio ascrivibile alla stimolazione dei recettori ET<sub>B</sub>. Da un punto di vista teorico, questa classe di farmaci dovrebbe quindi essere caratterizzata da una maggior selettività d'azione e un miglior profilo di tollerabilità.

### Sitaxentan

Sitaxentan (Thelin®) è un antagonista di endotelina-1 con una selettività per i recettori ET<sub>A</sub> 6500 volte maggiore

rispetto a ET<sub>B</sub><sup>40</sup>. Sitaxentan è stato approvato dall'EMA nel 2006 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare di classe funzionale III OMS. Il farmaco deve essere assunto per via orale alla dose di 100 mg una volta al giorno. Il metabolismo avviene a livello epatico ad opera di CYP2C9 e 3A4/5, con produzione di metaboliti che possiedono un'attività antagonista verso il recettore ET<sub>A</sub> molto minore rispetto a Sitaxentan. Circa il 50-60% della dose somministrata viene eliminata nelle urine e la restante percentuale attraverso le feci. Gli effetti collaterali frequentemente riscontrati in seguito al trattamento con Sitaxentan includono: emicrania, vertigini, congestione nasale, nausea ed edema periferico, mentre non sono stati segnalati casi di tossicità epatica severa (sono stati riportati incrementi asintomatici delle transaminasi). In modelli animali, Sitaxentan è stato in grado di prevenire i rimodellamenti vascolari indotti dall'ipertensione polmonare<sup>41</sup>, e queste evidenze hanno fornito il razionale per il disegno di due studi multicentrici, randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo volti a valutare l'efficacia di tale trattamento in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica o secondaria a connettivopatie o cardiopatie congenite con shunt. I pazienti erano prevalentemente in classe funzionale III OMS ma anche le classi II e IV erano rappresentate. Il trial STRIDE-1<sup>41</sup> è uno studio condotto in 178 pazienti che sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento: placebo, Sitaxentan 100 mg o 300 mg una volta al giorno per 12 settimane. Il trattamento con 100 mg al giorno di Sitaxentan ha comportato un miglioramento significativo del test del cammino in 6 minuti. Il 29% dei pazienti di questo gruppo ha presentato inoltre un miglioramento della classe funzionale. Rispetto al placebo, Sitaxentan ha determinato miglioramenti significativi dell'indice cardiaco (da 2.4 a 2.7 L/min/m<sup>2</sup>, p<0.02) e delle resistenze vascolari polmonari (da 1.025 a 0.805 dynes/sec/cm<sup>-5</sup>, p<0.001). Peggioramenti nel quadro clinico, definiti da morte, necessità di epoprostenolo, settostomia atriale o trapianto, si sono verificati in 3 pazienti del gruppo placebo (5%), mentre nessun evento è stato registrato nei soggetti trattati con 100 mg al giorno di Sitaxentan.

Successivamente, lo studio STRIDE-2<sup>42</sup> ha coinvolto 247 pazienti randomizzati a tre bracci di trattamento: placebo, 50 o 100 mg al giorno di Sitaxentan. Un quarto braccio è stato trattato in aperto con Bosentan ai dosaggi usuali. L'end-point primario è stato il cambiamento del test del cammino in 6 minuti alla diciottesima settimana. I soggetti trattati con 100 mg al giorno di Sitaxentan hanno mostrato un aumento significativo della capacità di esercizio rispetto al gruppo placebo (33 metri). Buoni risultati sono stati ottenuti anche in soggetti in terapia con Bosentan (29 metri). La terapia con 100 mg al giorno di Sitaxentan ha migliorato significativamente anche la classe funzionale.

I risultati di un recente studio condotto su pazienti che avevano interrotto Bosentan hanno inoltre dimostrato che Sitaxentan rappresenta un'alternativa sicura ed efficace, in grado di migliorare la performance al test del cammino in 6 minuti nei soggetti che hanno sospeso il trattamento con l'antagonista non selettivo per scarsa efficacia o tollerabilità.

Allo scopo di analizzare l'efficacia e la safety di Sitaxentan nel lungo termine, è stata analizzata l'estensione dello studio STRIDE-2 per un periodo complessivo di 1 anno. In questo studio prospettico, sono stati confrontati in aperto pazienti con Sitaxentan 100 mg e con Bosentan 125 mg<sup>45</sup>. Sono state valutate la sopravvivenza, la durata della monoterapia, il tempo al peggioramento clinico, e la safety. Al termine dello studio la sopravvivenza ad un anno è risultata del 96% nel gruppo Sitaxentan e 88% nel gruppo Bosentan, mentre il rischio di peggioramento clinico era rispettivamente del 34% nel primo gruppo e 40% nel secondo (Tabella 3). Le analisi post-hoc dei pazienti affetti da connettivopatie hanno mostrato una differente risposta ai due antagonisti per i recettori ET<sub>A</sub> evidenziando un miglior profilo di efficacia e di safety per l'antagonista selettivo. Tali evidenze richiedono, tuttavia, delle conferme da trials clinici randomizzati in doppio cieco, specificatamente disegnati con l'obiettivo di confrontare formalmente antagonisti ET<sub>A</sub> selettivi e non, per chiarire se la selettività possa o meno comportare un maggior beneficio in questo sottogruppo di pazienti.

Tab. 3

Risultati principali ottenuti nello studio STRIDE 2X <sup>45</sup>		
Endpoint	Sitaxentan (100 mg/die)	Bosentan (125 mg/2vv die)
Sopravvivenza ad 1 anno	96%	88%
Clinical worsening	34%	40%
Durata della monoterapia	44 settimane	37 settimane
Aumento di aminotransferasi epatiche	6%	14%
Interruzione del trattamento per aumento di aminotransferasi epatiche	3%	9%

#### Ambrisentan

Ambrisentan (Volibris®) è un antagonista dei recettori ET<sub>A</sub> di recente sviluppo. La selettività di questo composto è al momento controversa; sono infatti stati riportati valori di superiorità per i recettori ET<sub>A</sub> in confronto a quelli ET<sub>B</sub> variabili da 260 a 4000 volte<sup>46,47</sup>. Tale variabilità potrebbe dipendere da bias nella metodologia utilizzata per valutare la selettività del composto.

Ambrisentan è stato approvato dall'FDA nel 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. È

## L'ipertensione polmonare: aggiornamenti e novità

disponibile per via orale in compresse da 5 e 10 mg da somministrare una volta al giorno. Il metabolismo del farmaco avviene principalmente a livello epatico attraverso coniugazione con l'acido glucuronico e, in misura minore, per idrossilazione. Per quanto riguarda il profilo di tossicità, studi di fase II e III hanno dimostrato una minor incidenza di epatotossicità acuta in confronto a Bosentan. Gli effetti collaterali più comunemente riscontrati in seguito al trattamento con Ambrisentan comprendono: edema periferico, congestione nasale, infezioni del tratto respiratorio superiore, emicrania, flushing e nausea.

L'efficacia e la safety di Ambrisentan sono state valutate in due studi clinici internazionali di fase III, randomizzati, multicentrici, in doppio cieco e controllati con placebo (ARIES-1 e ARIES-2). Nello studio ARIES-1<sup>48</sup> 202 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento: 5 o 10 mg di Ambrisentan una volta al giorno o placebo per 12 settimane. Con entrambi i dosaggi sono stati registrati miglioramenti significativi nel test del cammino in 6 minuti dall'inizio del trattamento alla dodicesima settimana in confronto al placebo (31 metri per 5 mg; 51 metri per 10 mg). Sebbene peggioramenti clinici (definiti da morte, trapianto polmonare, ospedalizzazione per ipertensione arteriosa polmonare, settostomia atriale o interruzione dello studio) si siano verificati in 6 pazienti del gruppo placebo contro 3 pazienti in ciascun gruppo di trattamento con Ambrisentan, le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica. Nello studio ARIES-2<sup>49</sup> 192 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare sono stati randomizzati a ricevere 2.5 o 5 mg al giorno di Ambrisentan o placebo per dodici settimane. Come nello studio ARIES-1, Ambrisentan ha migliorato

significativamente il test del cammino in 6 minuti alla dodicesima settimana rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo (2.5 mg: 32 metri; 5 mg:36 metri). Negli studi citati in precedenza, Ambrisentan ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità. Gli eventi avversi più frequenti sono stati edema periferico, congestione nasale, infezioni delle vie respiratorie, cefalee e nausea. L'incidenza di tossicità epatica acuta è presente, ma è risultata significativamente ridotta rispetto a quanto osservato con Bosentan<sup>41</sup>.

### Conclusioni

L'ipertensione arteriosa polmonare è una malattia cronica e progressiva. Il sistema delle endoteline, in particolare l'endotelina-1 ed il recettore ET<sub>A</sub>, sono stati coinvolti in quasi tutte le forme di ipertensione arteriosa polmonare, suggerendo un ruolo attivo di questo sistema nella patogenesi della malattia. I tentativi di antagonizzare farmacologicamente gli effetti dell'endotelina-1 in queste condizioni ha comportato benefici funzionali sia in modelli animali che in trial clinici. Mentre sembra evidente che gli antagonisti selettivi per i recettori ET<sub>A</sub> siano efficaci nel migliorare il quadro clinico a breve termine, non ci sono studi che permettano di capire se il trattamento con antagonisti dei recettori per endotelina-1 siano in grado di determinare aumenti importanti nella sopravvivenza a lungo termine del paziente affetto da ipertensione polmonare. Permangono inoltre alcuni dubbi legati alla potenziale tossicità epatica di questa classe di farmaci. Queste domande richiedono sicuramente nuovi studi di fisiopatologia e con tempi di follow-up molto più prolungati rispetto a quelli condotti finora.

### Bibliografia

- 1 Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:111-5.
- 2 Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109:159-65.
- 3 Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. *Primary pulmonary hypertension. A national prospective study.* Ann Intern Med. 1987;107:216-23.
- 4 Rich, S. Pulmonary Hypertension. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. , editors. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001: 1912-29.
- 5 Farber HW, Loscalzo J. *Pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med. 2004;351:1655-65.
- 6 Hoepfer MM. *Drug treatment of pulmonary arterial hypertension: current and future agents.* Drugs. 2005; 65:1337-54.
- 7 Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* Nature 1988; 332:411-415.
- 8 Bruzzi I, Remuzzi G, Benigni A. *Endothelin: a mediator of renal disease progression.* J Nephrol 1997;10:179-183.
- 9 Benigni A. *Endothelin antagonists in renal disease.* Kidney Int 2000; 57:1778-1794.
- 10 Benigni A, Perico N, Remuzzi G. *New therapeutics that antagonize endothelin: promises and frustrations.* Nat Rev Drug Discov 2002;1:986-1001.
- 11 Luscher TF, Barton M. *Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs.* Circulation 2000; 102:2434-2440.
- 12 Schiffrin EL. *Role of endothelin-1 in hypertension and cardiovascular disease.* Am J Hypertens 2001;14: 83S-89S.
- 13 Ohlstein EH, Arleth A, Bryan H, Elliott JD, Sung CP. *The selective endothelin ETA receptor antagonist BQ123 antagonizes endothelin-1-mediated mitogenesis.* Eur. J. Pharmacol. 1992; 225:347-350.
- 14 Haynes WG, Ferro CJ, O'Kane KP, et al. *Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in humans.* Circulation 1996; 93:1860-1870.

- <sup>15</sup> Jozsef L, Khreiss T, Fournier A, Chan JS, Filep JG. *Extracellular signal-regulated kinase plays an essential role in endothelin-1-induced homotypic adhesion of human neutrophil granulocytes*. Br. J. Pharmacol. 2002; 135:1167-1174.
- <sup>16</sup> Belloni AS, Rossi GP, Andreis PG, et al. *Endothelin adrenocortical secretagogue effect is mediated by the B receptor in rats*. Hypertension 1996; 27:1153-1159.
- <sup>17</sup> Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura S, Goto K, Masaki T. *Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria*. Am. J. Physiol. 1988; 255: H970-H973.
- <sup>18</sup> Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, et al. *Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis*. Lancet 1993; 341:1550-1554.
- <sup>19</sup> Eddahibi S, Springall D, Mannan M, et al. *Dilator effect of endothelins in pulmonary circulation: changes associated with chronic hypoxia*. Am. J. Physiol. 1993; 265:L571-L580.
- <sup>20</sup> Dupuis J, Goresky CA, Fournier A. *Pulmonary clearance of circulating endothelin-1 in dogs in vivo: exclusive role of ETB receptors*. J. Appl. Physiol. 1996; 81(4):1510-1515.
- <sup>21</sup> Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. *Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease?* Ann. Intern. Med. 1991; 114:464-469.
- <sup>22</sup> Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S, et al. *Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension*. Circ. Res. 1993; 73:887-897.
- <sup>23</sup> Cacoub P, Dorent R, Maistre G, et al. *Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome*. Am. J. Cardiol. 1993; 71:448-450.
- <sup>24</sup> Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. *Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels*. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 26:1581-1585.
- <sup>25</sup> Cacoub P, Dorent R, Nataf P, et al. *Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. Cardiovasc. Res. 1997; 33:196-200.
- <sup>26</sup> Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. *Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension*. Eur. J. Clin. Invest. 1996; 26(suppl. 1):273.
- <sup>27</sup> 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; 328:1732-1739.
- <sup>28</sup> Bressollette E, Dupuis J, Bonan R, et al. *Intravascular ultrasound assessment of pulmonary vascular disease in patients with pulmonary hypertension*. Chest 2001; 120:809-815.
- <sup>29</sup> Morelli S, Ferri C, Di Francesco L, et al. *Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension*. Ann. Rheum. Dis. 1995; 54:730-734.
- <sup>30</sup> Shen JY, Chen SL, Wu YX, et al. *Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus*. Rheumatol. Int. 1999; 18:147-151.
- <sup>31</sup> Filep JG, Bodolay E, Sipka S, et al. *Plasma endothelin correlates with antiendothelial antibodies in patients with mixed connective tissue disease*. Circulation 1995; 92:2969-2974.
- <sup>32</sup> Jia B, Zhang S, Chen Z, et al. *Plasma endothelin 1 concentrations in children with congenital heart defects*. Minerva Pediatr. 1998; 50:99-103.
- <sup>33</sup> Gorenflo M, Bettendorf M, Brockmeier K, Ulmer HE. *Pulmonary vasoreactivity and vasoactive mediators in children with pulmonary hypertension*. Z. Kardiol. 2000; 89:1000-1008.
- <sup>34</sup> Ivy DD, Ziegler JW, Dubus MF, et al. *Chronic intrauterine pulmonary hypertension alters endothelin receptor activity in the ovine fetal lung*. Pediatr. Res. 1996; 39:435-442.
- <sup>35</sup> Dunbar ID, Parker TA, Abman SH. *Prolonged endothelin B receptor blockade causes pulmonary hypertension in the ovine fetus*. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2000; 279:L758-L765.
- <sup>36</sup> [www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tracleer/tracleer.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/tracleer/tracleer.htm).
- <sup>37</sup> Galie N, Manes A, Barzi A. *The endothelin system in pulmonary arterial hypertension*. Cardiovasc Res 2004; 61:227-37.
- <sup>38</sup> Channick R, Badesch DB, Tapson VF, et al. *Effects of the dual endothelin receptor antagonist Bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study*. J. Heart Lung Transplant 2001; 20:262-263.
- <sup>39</sup> Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, et al. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. N. Engl. J. Med. 2002; 346:896-903.
- <sup>40</sup> Wu C, Chan MF, Stavros F, et al. *Discovery of TBC11251, a potent, long acting, orally active endothelin receptor-A selective antagonist*. J Med Chem. 1997;40:1690-7.
- <sup>41</sup> Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:441-7.
- <sup>42</sup> Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. O. B. O. T. S.-S. *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-a receptor antagonist sitaxsentan*. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2049-56.
- <sup>43</sup> Highland KB. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 393.
- <sup>44</sup> Benza RL, Mehta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz RJ, Barst RJ. *Sitaxentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan*. J Heart Lung Transplant 2007; 26(1): 63-9.
- <sup>45</sup> Benza RL, Barst RJ, Galie N, et al. *Sitaxentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival*. Chest 2008 (published ahead of print).
- <sup>46</sup> Greene S, Nunley K, Weber S, et al. *ET<sub>A</sub> vs. ET<sub>B</sub> receptor selectivity of endothelin-1 receptor antagonists in human myocardial membranes*. J Am Coll Cardiol. 2006;47:307A.
- <sup>47</sup> Battistini B, Berthiaume N, Kelland NF, et al. *Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists: the novel "-sentan" class of drug*. Exp Biol Med. 2006;231:653-695.
- <sup>48</sup> Oudiz R, Torres F, Frost A, et al. *ARIES-1: A placebo-controlled efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension*. Chest. 2006;130:121S.
- <sup>49</sup> Olschewski H, Galie N, Ghofrani HA, et al. *Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: Results of the ARIES-2 study*. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:A728.