

ENDOTELINRECEPTORBLOCKAD VID HJÄRT-KÄRLSJUKDOMAR

Ett möjligt behandlingsalternativ i framtiden

Endotelin är en polypeptid som produceras i endotelceller och är kroppens mest potenta vasokonstriktor. Dess biologiska funktioner kan numera studeras med specifika antagonister mot endotelinreceptorer. Flertalet studier har utförts på djurexperimentella modeller av hypertoni, pulmonell hypertension, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, septisk chock, subaraknoidalblödning och slaganfall, i vilka endotelinreceptorblockad uppvisat positiva effekter. Det finns även ett mindre antal studier utförda på patienter med kardiovaskulära sjukdomar.

Peptiden endotelin (ET) isolerades från vaskulära endotelceller av Yanagisawa och medarbetare 1988 [1]. ET bildas genom klyvning av den större prekursorpeptiden »big ET» med enzymet ET converting enzyme (ECE). Det visades snart att ET är en familj av peptider bestående av isoformerna ET-1, ET-2 och ET-3. ET-1, vilken är den form som bildas i endotelceller, är kroppens mest potenta vasokonstriktor. Det karakteristiska är att vasokonstriktionen och blodtrycksökning inducerad av ET-1 är mycket långvarig och ofta kvarstår mer än en timme efter avslutad administration.

ET-1 medierar sina effekter via aktivering av två subtyper av receptorer, vilka benämns ET_A- och ET_B-receptorer [2, 3] (Figur 1). Vasokonstriktionen medieras huvudsakligen via aktivering

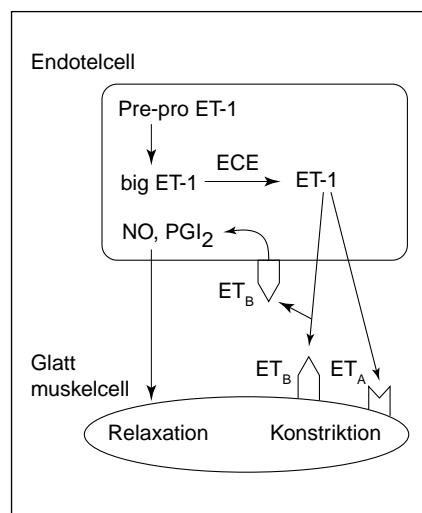
av ET_A-receptorer lokaliserade på blodkärlens glatta muskelceller. En del av vasokonstriktorsvaret, bl a i hjärtats kransartärer [4], tycks i vissa fall även medieras via ET_B-receptorer. Den klassiska lokalisationen av ET_B-receptorn är dock på blodkärlens endotelceller. Denna receptor ger vid aktivering upphov till vasodilatation via frisättning av kväveoxid eller prostacyclin [5].

Förutom dess potenta vaskulära effekter tycks ET-1 även spela en viktig roll för vävnadstillväxt under fosterutvecklingen [6]. Således leder utslagning av generna för ET-1 och ET_A-receptorn i s k knock out-möss till kraniofaciala missbildningar och malformation av torakala blodkärl. Utslagning av ET-3 och ET_B-receptorn ger upphov till pigmentstörningar och aganglionär megakolon (Hirschsprungs sjukdom).

I analogi med detta leder utslagning av genen för ECE till en kombination av dessa effekter [7]. Av intresse för det kardiovaskulära systemet är dessutom att ET-1 stimulerar tillväxt av glatt muskulatur i blodkärlsväggen samt direkt eller indirekt påverkar vita blodkroppar och trombocyter [8]. Dessa och andra fysiologiska/farmakologiska effekter av ET-1 samt dess biosyntes har beskrivits tidigare i Läkartidningen av Stiernquist [9] och Fredholm [10].

ET-receptorantagonister av terapeutiskt värde

Betydelsen av denna mycket aktiva peptid som eventuell mediator i olika patofysiologiska situationer har däremot varit mindre känd. Man har för detta ändamål varit hänvisad till undersökningar av plasmakoncentrationer av ET-1 i olika situationer, varvid en ökning tagits som indicium på involvering av ET-1 [9]. Plasmanivåer återspeglar troligen inte aktiviteten i ET-systemet på ett optimalt sätt, eftersom frisättningen tycks ske abluminalt [11] och peptiden elimineras effektivt i flertalet kärlbäddar [12, 13]. Under de senaste tre åren har det dock blivit möjligt att, genom utvecklingen av ett flertal olika potenta och selektiva ET-receptorantagonister, närmare studera den funktionella betydelsen av endogent ET. Sålunda finns nu både peptidbaserade an-



Figur 1. Schematisk illustration av produktionen av ET-1 i endotelceller och dess vaskulära effekter medierade via de olika receptorsubtyperna. ET-1 bildas från prekursorformen pre-pro ET-1 via intermediärpeptiden big ET-1. Big ET-1 spjälkas av enzymet »endothelin converting enzyme» (ECE). ET-1 kan ge upphov till kontraktion av glatt muskulatur via aktivering av ET_A- eller ET_B-receptorer belägna på de glatta muskelcellerna eller relaxation via aktivering av ET_B-receptorer på endotelcellerna, vilket resulterar i frisättning av kväveoxid (NO) och/eller prostacyclin (PGI₂).

tagonister och antagonister av icke-peptidnatur, vilka är oselektiva (blockerar både ET_A- och ET_B-receptorer) eller selektiva för ET_A- eller ET_B-receptorn (se ruta). De icke-peptidbaserade antagonisterna har fördelen att vara oralt aktiva och har därigenom potential som läkemedel.

Även om de flesta studier som gjorts med dessa antagonister är djurexperimentella har de givit en god inblick i olika potentiella terapeutiska användningsområden för ET-receptorantagonister. Denna artikel är ämnad att ge en överblick över några hjärt-kärlsjukdomar vid vilka tillförsel av ET-receptorantagonister kan vara av terapeutiskt värde.

HYPERTONI

Eftersom ET-1 visats vara den mest potenta av kända endogena vasokon-

Författare

JOHN PERNOW

docent, ST-läkare, kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

JAN M LUNDBERG

professor, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm.

ET-receptorantagonister

ET_A

BMS-182874 (icke-peptid)
PD-156707 (icke-peptid)
PD-155080 (icke-peptid)
LU-135252 (icke-peptid)
BQ-123 (peptid)
FR-139317 (peptid)

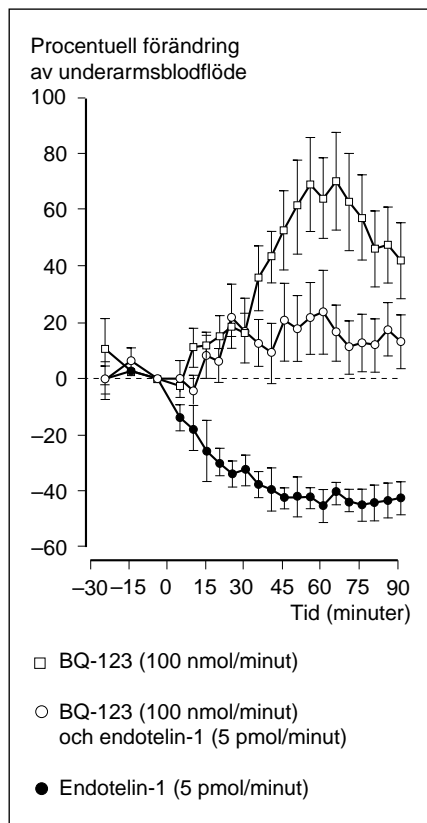
ET_B

Ro 468443 (icke-peptid)
BQ-788 (peptid)
RES 701-1 (peptid)
IRL 1038 (peptid)

ET_A + ET_B

Ro 47-0203 (bosentan)
(icke-peptid)
SB-209670 (icke-peptid)
SB-217242 (icke-peptid)
PD-160672 (icke-peptid)
TAK 044 (peptid)

striktorer spekulerades det tidigt i att ET-1 dels kan medverka till upprätthållandet av basal vaskulär tonus, dels kan vara av patofysiologisk betydelse i samband med hypertoni. Tillförsel av ET_A-receptorantagonisten BQ-123 ger upphov till vasodilatation i underarm hos friska försökspersoner (Figur 2) [14]. Plasmanivåerna av ET-1 är förhöjda vid



Figur 2. Effekt av lokal intra-arteriell infusion av ET-1, ET_A-receptorantagonisten BQ-123 och ET-1 i kombination med BQ-123 på underarmsblodflödet hos friska försökspersoner. [14].

Tabell I. Betydelse av ET-1 för hypertoni och kärthypertrofi. Relationen mellan grad av kärthypertrofi, syntes av ET-1 och blodtryckssänkande effekt av ET-receptorblockad i olika experimentella hypertoni-modeller. DOCA = deoxikortikosteroidacetat, SHR = spontanhypertensiva råttor, BT = blodtryck [15].

Experimentell modell	Kärthypertrofi	ET-1-syntes	Effekt av ET-receptorblockad
DOCA-salthypertensiva råttor	+++	+++	sänkt BT minskad hypertrofi
SHR	+	-	0 eller lätt sänkt BT
DOCA-salt SHR	+++	+++	sänkt BT minskad hypertrofi

olika former av experimentell hypertoni på försöksdjur, och vissa hypertoni-patienter uppvisar förhöjda cirkulerande ET-1 nivåer [15], men detta är inte ett konstant fynd. I olika djurexperimentella hypertoni-modeller är det beskrivet att produktionen och halten av ET-1 i artärväggen är ökad (se Tabell I). Data talar för att ET-1, som har uttalade glattmuskelproliferativa egenskaper, är inblandat i den kärthypertrofi som ses vid vissa former av hypertoni. Ökat uttryck av genen som kodar för ET-1 har även beskrivits i blodkärl från hypertoni-patienter [15].

Bra resultat i studier på råttor

Studier på råttor visar att oral administrering av ET_A-/ET_B-receptorantagonisten bosentan minskar både blodtrycksökningen och graden av kärthypertrofi i vissa, men inte alla, djurexperimentella hypertoni-modeller (Tabell II) [15]. Likartade resultat uppnås med den ET_A-specifika antagonisten BMS 182874, som sänker blodtrycket i s k DOCA-salthypertensiva råttor men inte i genetiskt spontanhypertensiva råttor. Skillnaden kan vara relaterad till graden av reninpåslag [16]. Behandling med ET-receptorantagonister har också rapporterats motverka vänsterkammerhypertrofi [17] och förbättra njurfunktionen [18] hos hypertensiva råttor.

Dessa resultat visar att administrering av ET-receptorantagonister kan utgöra en effektiv behandling vid vissa typer av hypertoni. Det var i detta sammanhang förvånande att s k knock-out-möss som saknar gener för produktion av ET-1 visade sig vara hypertensiva [6]. Detta kan dock förklaras med att djuren hade ett andningshinder på grund av en defekt i utvecklingen av nospartiet som utgår från första galblågen, vilket ledde till hypoxi, som i sin tur kan stimulera till ökad sympatikusaktivitet. Genetiskt inducerad överproduktion av ET-1 har beskrivits leda till hypertoni [19].

Provad på hypertoni-patienter

Bosentan har nyligen provats på en grupp hypertoni-patienter på vilka 2 g peroralt gav upphov till en långsamt

Tabell II. Akuta hemodynamiska effekter av intravenös administrering av ET-receptorantagonisten bosentan till hjärtsviktpatienter. Siffrorna anger procentuella förändringar (medelvärden och 95 procents konfidensintervall) jämfört med placebo [56].

Medelartärblodtryck	- 7,7	(7,1-9,7)
Systemvaskulär resistans	-16,5	(13,2-19,8)
Cardiac-index	+13,6	(9,1-18,2)
Arteriellt pulmonalstryck (medel)	-13,7	(10,5-16,9)
Pulmonell vaskulär resistans	-33,2	(22,4-44,0)
Pulmonary capillary wedge-tryck	-8,6	(5,3-12,0)

insättande men signifikant minskning av det diastoliska blodtrycket samtidigt med en viss takykardi. ACE-hämmaren enalapril, som gavs som jämförelse, hade en snabbare insättande och mer uttalad effekt på blodtrycket [7]. Det är dock oklart om behandling med ET-receptorantagonister vid hypertoni medför ytterligare vinster och fördelar vid sidan om etablerad hypertoni-behandling med diuretika, betablockerare, kalciumblockerare och ACE-hämmare. Som beskrivits i artikeln av Stiernquist [9] är det känt att preeklampsi är associerat med påverkad endotelfunktion och förhöjd koncentration av ET-1 i plasma. Baserat på dessa fynd har det spekulerats i att endoteldysfunktion och ökad ET-1-frisättning kan vara faktorer som bidrar till blodtrycksökningen som ses vid preeklampsi. Behandling av blodtryckshöjningen vid preeklampsi med ET-receptorantagonister synes dock mindre lämplig mot bakgrund av den tidigare nämnda väsentliga roll som ET-1 spelar vid organutvecklingen hos foster [6].

PULMONELL HYPERTENSION

Förhöjda plasmanivåer av ET-1 har påvisats både hos patienter med pulmonell hypertension och i olika djurexperimentella modeller av pulmonell hypertension [8, 20]. Dessutom är uttrycket av mRNA för ET-1-prekursorn prepro ET-1 ökat i lungvävnad från försöksdjur med pulmonell hypertension. Halten av

ET-1 i lungvävnad är även förhöjd hos patienter med såväl primär som sekundär pulmonell hypertension [21]. Det har dock varit oklart huruvida dessa fynd är en markör för eller en orsak till pulmonell hypertension, varför detta belysts i experimentella studier med specifika ET-receptorantagonister. Dessa studier har i huvudsak utförts på djurmodeller med hypoxisk pulmonell hypotension. I denna situation sker förutom en ökning av ET-1-nivåerna i plasma och lungvävnad även stimulering till produktion av mRNA för ET_A-receptorn, vilken medierar pulmonell vasokonstriktion [22].

Sänkt pulmonellt artärtryck hos råttor

Hos råttor som utsatts för hypoxi motverkar peroral administrering av bosentan ökningen av trycket i arteria pulmonalis. Dessutom hämmas utvecklingen av högerkammahypertrofi och hyperplasi i lungartärerna [23]. Liknande resultat beträffande pulmonalstrycket erhöles vid intravenös administrering av ET_A-receptorantagonisten BQ 123 (peptidbaserad antagonist) [22]. I ett annat arbete av Okada och medarbetare [24] visades att administrering av den peptidbaserade ET_A-antagonisten FR 139317 till hundar med utvecklad pulmonell hypertension resulterade i en mer uttalad sänkning av det pulmonella artärtrycket än av det systemiska artärtrycket. Reversering av hypoxisk pulmonell hypertension, högerkammahypertrofi och lungartärhyperplasi erhöles även hos råttor som behandlades med bosentan peroralt [25]

ISCHEMISK HJÄRTSJKDOM

Det har beskrivits att patienter med utbredd ateroskleros har förhöjda plasmanivåer av ET [26] samt att aterosklerotiska plack i koronarkärlen från patienter med angina pectoris har förmåga att producera ET-1 [27]. ET-1 kunde påvisas i såväl makrofager som glatt muskulatur i det material som togs bort i samband med aterektomi på anginapatienter. Man fann dessutom signifikant högre halter av ET-1 i aktiva plack (plack som innehöll tromber, blödning eller rikligt med makrofager) samt i plack från patienter med instabil angina pectoris än i aterosklerosmaterial från patienter med stabil angina pectoris. Dessa fynd kan tyda på att ET-1 är av patofysiologisk betydelse i samband med akuta ischemiska syndrom.

ET-1 kan möjligen medverka till uppkomsten av aterosklerotiska plack via induktion av glatt muskelproliferation i kärlväggen och genom att verka som kemotaktisk faktor för monocyter [28]. Infiltration av monocyter i kärl-

väggen utgör en viktig del i den inflammatoriska process som ligger bakom utvecklingen av aterosklerotiska plack. Efterföljande inkorporering av oxiderat LDL stimulerar till ökad produktion av ET-1 i makrofager, glatta muskelceller och endotelceller, vilket ytterligare kan påskynda aterosklerosutvecklingen.

Nyligen visades i en hamstermodell att en ET_A-selektiv antagonist (BMS 182874) reducerar utvecklingen av aterosklerotiska lesioner. Bl a minskade halten av sk foamceller i aorta med 81 procent. Vidare sänktes de cirkulerande nivåerna av lipoproteinerna LDL och VLDL medan HDL inte påverkades [7].

ET-1 av betydelse för restenosbildning

Ett stort kliniskt problem vid behandling av koronarartärstenoser med perkutan transluminal koronarangioplastik (PTCA) genom ballongdilatation är förekomsten av restenos [29]. Plasmanivåerna av ET-1 ökar i samband med PTCA [30], och ET-1 kan stimulera tillväxt av glatt muskulatur och matrixkomponenter via en direkt effekt samt via aktivering av tillväxtfaktorer [8]. Vid ballongvidgning av karotisartären på råttor sker en ökning av mRNA för ET-1 i kärlväggen och en 30-faldig ökning av mRNA för ET_A- och ET_B-receptorer [31].

Dessa fynd talar för att ET-1, som i sig stimulerar neointimabildning efter ballongskada, kan vara av betydelse för restenosbildning. Denna hypotes styrks av fyndet att administrering av ET-receptorantagonisten SB 209670 minskar intima/mediakvoten med 52 procent jämfört med kontroller efter ballonginducerad intimaskada i karotisartären [32]. Likaså har det visats att oral administrering av den ET_A-specifika antagonisten BMS 182874 medierar en liknande skyddande effekt [19]. Denna effekt var oberoende av blodtryckspåverkan av antagonisten.

Myokardprotektiva effekter

Ett flertal studier har utförts i syfte att utröna betydelsen av ET-1 i samband med den vävnadsskada som uppstår vid myokardischemi och reperfusion. Redan 1989 beskrev Miyauchi och medarbetare [33] att patienter med akut hjärtinfarkt har förhöjda plasmanivåer av ET-1. Detta fynd har senare konfirmerats i flera studier [34-37]. Ett intressant fynd är att plasmanivåerna av ET-1 hos patienter med akut hjärtinfarkt är en oberoende prognostisk indikator för ett-årsmortaliteten [38]. ET-1-nivåerna visades ha likartad prognostisk valör som ålder, hypertoni, hjärtsvikt och plasmanivåer av atrial natriuretisk faktor.

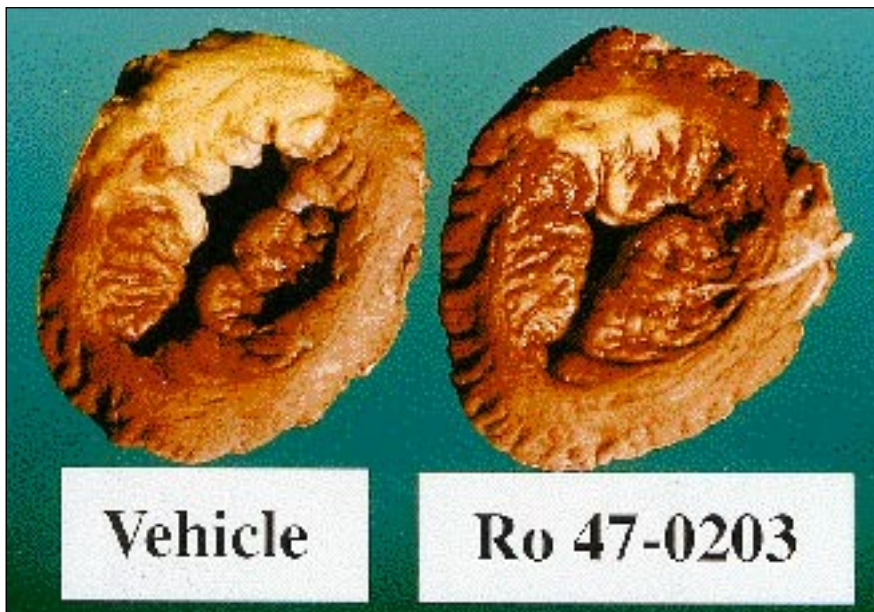
Djurexperimentella studier har klarlagt att det sker en frisättning av ET-1

från det affekterade myokardområdet i samband med reperfusion efter koronarartäröcklusion [4]. Dessutom stimulerar ischemi till ökad produktion av ET-1 i myokardiet [4, 39]. Denna stimulering av ET-1-syntes tycks ske i myocyterna snarare än i blodkärlens endotelceller. Efter en episod av ischemi och reperfusion är den ET-1-medierade kontraktionen av koronarartärer förstärkt, vilket troligen är relaterat till en uppgradering av ET_A-receptorer på artärerna [40]. Dessa fynd talar indirekt för att ET-1 är av betydelse för utvecklingen av ischemi/reperfusionsskada i myokardiet, vilket närmare belysts med hjälp av olika ET-blockerare.

Administrering av den icke-peptidbaserade receptorantagonisten bosentan, antingen som systemisk intravenös injektion eller som lokal koronarvenös retroinfusion, till gris som utsatts för 45 minuters ocklusion av främre nedåstigande kransartären följde av fyra timmars reperfusion minskar infarktstorleken med 58 procent jämfört med obehandlade kontroller. Hos de bosentanbehandlade djuren ses en betydligt mindre utbredning av myokardnekrosen lokaliserad till subendokardiella vägglagret, än hos kontrolldjuren som fick stora transmurala infarkter (Figur 3). Samtidigt ses ett signifikant förbättrat blodflöde i det reperfunderade området efter behandling med bosentan, vilket kan tala för att utvecklingen av sk no-reflow-fenomen förhindras [41].

I isolerade råttihjärtan som utsatts för global ischemi följde av reperfusion är såväl den systoliska myokardfunktionen som koronarflödet under reperfusionen signifikant bättre efter tillförsel av bosentan än i obehandlade kontroller [42]. Ett intressant fynd är att bosentan även tycks skydda mot den nedsättning av koronarartärernas endotelfunktion som är typisk efter ischemi och reperfusion. Liknande myokardprotektiva effekter vid ischemi/reperfusion har även demonstrerats med ET-receptorantagonisterna BQ-123 [43], TAK 044 [44] och FR 139317 [45], vilka dock alla är peptidbaserade substanser och därmed är mindre lämpliga att använda i eventuella framtida kliniska situationer.

Det skall dock påpekas att det finns studier i vilka man inte kunnat påvisa någon skyddande effekt av ET-receptorantagonister i samband med myokardischemi och reperfusion [46-49]. I vissa av dessa studier har man använt peptidbaserade antagonister, vilka har kortare halveringstid, och deras vävnadspenetration kan vara sämre än icke-peptidbaserade antagonister. Det har nyligen även föreslagits att ET-1 har myokardprotektiv effekt. Således demonstrerades att administrering av ET-1 minskade utbredningen av myokard-



Figur 3. Tvärsnitt av vänster kammare från två grisar som utsatts för ligering av främre nedåttigande kransartären följt av reperfusion. Den vänstra bilden är från ett obehandlat djur medan det högra djuret förbehandlats med ET-receptorantagonisten bosentan (Ro 47-0203). Myokardbitarna har inkuberats i trifenylnitrazoliumklorid vilket färgar det viabla myokardiet rödaktigt medan det nekrotiska myokardområdet blir vitfärgat.

nekros i en kaninmodell av ischemi/reperfusion [50]. Detta fynd komplicerar bilden men kan eventuellt förklaras genom att exogent tillfört ET-1 i lågdos i första hand stimulerar endoteliala ET_B-receptorer till frisättning av kväveoxid som i flera studier visats vara myokard-protectivt [51]. Dessutom kan exogent administrerat ET-1 ge upphov till regional koronar vasokonstriktion som preconditionerar myokardiet och därmed kan ha en skyddande effekt. Det är därför möjligt att exogent administrerat och endogent frisatt ET-1 kan ha radikalt olika effekter.

HJÄRTSVIKT

Flera studier har påvisat förhöjda cirkulerande plasmanivåer av ET-1 såväl hos patienter med hjärtsvikt som i djurexperimentella modeller av hjärtsvikt [37, 52-54]. Administrering av bosentan till råttor med experimentellt inducerad hjärtsvikt resulterade i en signifikant sänkning av artärblodtrycket utan att hjärtfrekvensen påverkades. Bosentan hade en additiv effekt till ACE-hämmaren cilazapril. I denna studie utfördes inte registreringar av regionalt blodflöde eller hjärtminutvolym [55].

Akuteffekter av bosentan hos patienter med hjärtsvikt

Det har även utförts en klinisk studie med bosentan på patienter med hjärt-

svikt [56]. I denna studie inkluderades 24 patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association klass III). Genesen till hjärtsvikt var dilaterad kardiomyopati (tolv patienter), ischemisk hjärtsjukdom (elva patienter) och antracyclininducerad kardiomyopati (en patient). Vänster kammarens ejektionsfraktion var ≤ 30 procent. Effekten av intravenös administrering av bosentan presenteras i Tabell II.

Generellt sågs hemodynamiskt gynnsamma effekter med sänkt systemvaskulär resistens, sänkt pulmonell vaskulär resistens och ökat cardiac index. Resultaten visar akuteffekter av bosentan, och man kan således inte uttala sig om huruvida de positiva effekterna kvarstår vid kronisk behandling.

Dessutom hade man på dessa patienter seponerat ACE-hämmare, vilket gör att man inte heller vet om administrering av ET-receptorantagonister adderar något ytterligare vad gäller hemodynamiskt gynnsamma effekter vid sidan om ACE-hämmare. Vad som talar för att kronisk ET-receptorblockad kan ha gynnsamma effekter är att förhöjda plasmanivåer av ET hos patienter med hjärtsvikt är förenade med ökad mortalitet [57].

SEPTISK CHOCK

Vid septisk chock hos patienter [58] och i djurexperimentella modeller [59] ses kraftigt förhöjda plasmanivåer av ET-1. Lipopolysackarid från *E coli* stimulerar produktionen av ET-1 i odlade endotelceller [60] och i lungvävnad på gris in vivo [61]. Septisk chock karaktäriseras bland annat av ökad vaskulär resistans i lungkretsloppet, njurar och splanknikus samtidigt som hjärtminutvolymen sjunker. Dessa effekter liknar

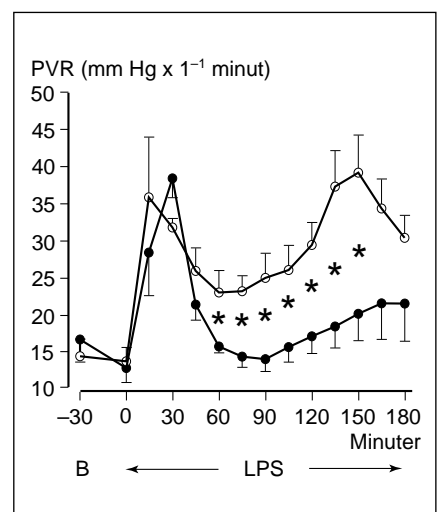
dem som ses vid intravenös administrering av ET-1 på människa [13, 62].

Betydelsen av endogent ET-1 för de hemodynamiska förändringar som ses vid endotoxinchock har nyligen studerats på gris med hjälp av bosentan [61]. Denna modell karaktäriseras av en bifasisk ökning av trycket i pulmonalisartären och av den pulmonella vaskulära resistansen. Den senare fasen hämmades tydligt av bosentan (Figur 4). Dessutom sågs lägre vaskulär resistans i tarmen och mjälten samtidigt som hjärtminutvolymen var ökad i bosentanbehandlade djur jämfört med obehandlade kontroller. Detta resulterade i oförändrat systemblodtryck. Dessa data talar för att ET-receptorblockad kan vara av terapeutiskt värde för att motverka de ogynnsamma hemodynamiska förändringar som ses vid septisk chock.

SUBARAKNOIDALBLÖDNING

I samband med subaraknoidalblödning har en ökning av nivåerna av ET-1 påvisats i såväl cerebrospinalvätska som i plasma. Denna ökning har sammanfallit med utveckling av cerebral vasospasm, medan någon ökning inte har kunnat påvisas hos de patienter som inte utvecklade vasospasm [63]. Det finns dock andra studier i vilka man inte kunnat påvisa någon ökning av ET-1 hos patienter med subaraknoidalblödning och cerebral vasospasm. I samband med subaraknoidalblödning frigörs oxihemoglobin, vilket tillsammans med trombin stimulerar till ökad bildning av ET-1 i kärlväggen. Den ökade bildningen av ET-1 i kärlväggen kan därmed medverka till ökad spasmenägenhet i de cerebrala artärerna.

Den först beskrivna ET-receptoran-



Figur 4. Pulmonell vaskulär resistans (PVR) efter administrering av lipopolysackarid (LPS) hos grisar som är obehandlade (ljus kurva) och som förbehandlats med ET-receptorantagonisten bosentan (B) (mörk kurva) [61].

tagonisten av icke-peptidnatur, Ro 46-2005, visades kunna motverka den reduktion i cerebralt blodflöde som sågs i en experimentell modell av subaraknoidalblödning på råttor [64]. Efter etablerad subaraknoidalblödning och utvecklad vasospasm resulterade intravenös administrering av bosentan i reversering av den cerebrala vasospasmen på hund [65, 66]. Reduktionen i basilarisartärens diameter sju dagar efter blödning var 49 procent hos obehandlade djur jämfört med 21 procent hos bosentanbehandlade djur.

CEREBRAL ISCHEMI

Hos patienter med cerebralt ischemiskt slaganfall ses ökade plasmanivåer av ET-1, vilka har visat sig korrelera till den cerebrala infarktens storlek och de neurologiska symtomen [67, 68]. I försöksdjur har man dessutom påvisat ökade nivåer av ET-1 i ischemisk cerebral vävnad. Det har spekulerats i att ET-1, frisatt från såväl endotelceller som cerebrala neuron, kan medverka till vasospasm och direkt neuronskada i samband med ischemiskt slaganfall. I spontanhypertensiva råttor på vilka inducerades cerebral ischemi genom ocklusion av arteria cerebri media kunde oral förbehandling med ET-receptorantagonisten SB 217242 minska den cerebrala infarktvolymin med 30 procent [69].

Ett mer intressant fynd är att antagonisten PD 156707 givet 30 minuter efter ocklusion av arteria cerebri media på katt ökade det cerebrala blodflödet i det ischemiska området till samma nivå som sågs före ocklusionen. Dessutom minskades den ischemiska skadan med 45 procent [70]. Dessa resultat visar att ET-receptorblockad kan motverka den cerebrala skadan i samband med ischemiskt slaganfall även om behandlingen insätts efter artäroklusionen. Det är dock oklart hur lång tid efter artäroklusionen som antagonisten har protektiva effekter.

KLINISKA STUDIER I FRAMTIDEN

Som framgår av denna översikt är de tillgängliga data från användningen av ET-receptorantagonister till största delen baserade på djurexperimentella studier. Av de antagonister som finns beskrivna är endast bosentan för närvarande tillgängligt för humanbruk, och dess effekter har undersökts på patienter med hjärtsvikt och hypertoni. Ett flertal av de övriga icke-peptidbaserade antagonisterna är under toxikologisk prövning och bör även de inom kort finnas tillgängliga för humanstudier.

Det bör anses som mycket väsentligt

att så snart som möjligt dels studera dessa antagonisters effekter på regional hemodynamik hos friska försökspersoner för att öka förståelsen av ET:s betydelse för basal vaskulär tonus, dels följa huruvida kliniska studier på olika patientgrupper kan konfirmera de positiva effekter av ET-receptorblockad som bevisats i de utförda djurexperimentella studierna.

Förhinder för ET-1-bildning

En annan intressant framtida farmakologisk angreppspunkt är utvecklingen av specifika blockerare av ECE som förhindrar bildningen av ET-1 från big ET-1 analogt med ACE-hämmarnas effekt på bildningen av angiotensin II.

Även om sådana nyligen beskrivits [7, 19] är deras effekter mindre utvärderade än receptorantagonisternas. Bedömningen av deras eventuella terapeutiska potential försvåras dessutom av förekomsten av multipla ECE-former.

Referenser

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
2. Arai S, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 730-2.
3. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwat Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 732-5.
4. Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R et al. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. *Nature* 1994; 368: 703-10.
5. Warner TD, Elliott JD, Ohlstein EH. California dreamin' 'bout endothelin: emerging new therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17: 177-81.
6. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 325-415.
7. Stjernquist M. Endotelin – vasoaktiv peptid och tillväxtfaktor. *Läkartidningen* 1995; 92: 4901-4.
8. Fredholm BB. Hirschsprungs sjukdom – en receptordefekt. *Läkartidningen* 1995; 92: 1662-4.
9. Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone. *Lancet* 1994; 344: 852-4.
10. Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25: 1135-43.
11. Battistini B, Botting R, Warner TD. Endothelin: a knockout in London. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 217-22.
12. 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.
13. Douglas SA, Vickery-Clark LM, Loudon C, Elliott JD, Ohlstein EH. Endothelin receptor subtypes in the pathogenesis of angioplasty-

14. induced neointima formation in rat: a comparison of selective ET_A receptor antagonism and dual ET_A/ET_B receptor antagonism using BQ-123 and SB209670. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 suppl 3: 186-9.
15. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K. Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1573-9.
16. Wang QD, Li XS, Lundberg JM, Pernow J. Protective effects of non-peptide endothelin receptor antagonist bosentan on myocardial ischaemic and reperfusion injury in the pig. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 805-12.
17. Kiowski J, Sütsch G, Hunziker P, Müller P, Kim J, Oechslin E et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995; 346: 732-6.
18. Weitzberg E, Hemsén A, Rudehill A, Modin A, Wanecek M, Lundberg JM. Bosentan improves cardiopulmonary vascular performance and increases plasma levels of endothelin-1 in porcine endotoxin shock. *Br J Pharmacol* 1996; 118: 617-26.
19. Clozel M, Breu V, Burri K, Cassal JM, Fischli W, Gray GA et al. Patophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993; 365: 759-61.
20. Patel TR, Galbraith SL, McAuley MA, Doherty AM, Graham DI, McCulloch J. Therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in experimental stroke. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 suppl 3: 412-5.

En fullständig referenslista kan erhållas från John Pernow, Kardiologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.