

# MACITENTAN NA LIEČBU PLŮCNEJ ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE

Macitentan, registrovaný ako orphan liek dostupný aj na Slovensku, predstavuje perorálnu liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov.

## Plúcna artériová hypertenzia

Plúcna artériová hypertenzia je zriedkavé ochorenie, ktoré sa v Európskej únii vyskytuje u menej ako dvoch osôb spomedzi 10 000. Stanovuje sa na základe systolického tlaku v *arteria pulmonalis* v pokoji, ktorý pri PAH prekračuje 25 mmHg. Ochorenie postihuje pľúcnu vaskulatúru, pričom pre jeho rozvoj je typická endotelová dysfunkcia v pľúcnych artériách. Konkrétne dochádza k zníženej tvorbe vazodilatačných faktorov, ako je oxid dusnatý a prostacyklín, a naopak, k zvýšenej tvorbe vazokonstriktívnych a proliferatívnych faktorov, ako je endotelín-1 a tromboxán A<sub>2</sub>. Výsledkom týchto procesov je značná vaskulárna remodelácia, ktorá vedie k zúženiu cievného lúmenu a k následnému zvýšeniu odporu voči prúdeniu krvi z pravej komory srdca do pľúc. Srdce musí vyvíjať väčšiu námahu, aby prekonalo tento odpor. Následkom zvýšeného odporu pravá komora kompenzačne hypertrofuje a časom dochádza až k pravostrannému zlyhávaniu srdca. Ide o závažné, chronické a progresívne ochorenie. Ak by boli pacienti s PAH neliečení, ich medián prežívania by bol iba 2,8 roka.

## Vznik pľúcnej artériovej hypertenzie

Najčastejšia forma pľúcnej artériovej hypertenzie je idiopatická, menšie percento prípadov (6 až 10 %) predstavuje hereditárna forma. PAH sa môže rozvinúť aj v asociácii s inými ochoreniami, ako je napríklad HIV infekcia, portálna hypertenzia, schistozomiáza či rôzne kongenitálne choroby srdca. Poznáme aj prípady, kedy bol rozvoj ochorenia indukovaný liekmi a to najmä anorexigénmi, ktorých štruktúra je odvodená od amfetamínu, ako je napríklad aminorex či fenfluramín. Po stiahnutí aminorexu z trhu v roku 1969 došlo k dramatickému poklesu prípadov pľúcnej artériovej hypertenzie.

Na molekulárnej úrovni poznáme tri hlavné cesty rozvoja PAH, a to endotelínovú, prostacyklínovú cestu a dráhu oxidu dusnatého. V prípade endotelínovej

cesty, do ktorej zasahuje práve macitentan, dochádza pri PAH k zvýšenej tvorbe jednej z izoform endotelínu, špecificky endotelínu-1. Ide o silný endogénny vazokonstriktor, vylučovaný z buniek endotelu, ktorý interaguje s endotelínovými receptormi podtypu ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub> nachádzajúcimi sa na bunkách hladkej svaloviny pľúcnej vaskulatúry. Endotelínové receptory patria medzi receptory spojené s G-proteínom, pričom efektorovým enzýmom je tu fosfolipáza C. Po interakcii endotelínu-1 s ET<sub>A</sub> receptorom sa spúšťa intracelulárna signálna kaskáda, ktorá vedie k zvýšeniu hladín vápnika v bunke a k následnej vazokonstrikcii cievy.

” V porovnaní s ostatnými antagonistami endotelínového receptora, ako je napríklad ambrisentan či bosentan, je macitentan lipofilnejší, a teda má lepšiu penetráciu do tkanív.”

## Mechanizmus účinku

Macitentan je kompetitívny duálny antagonist endotelínového receptora s afinitou k podtypu ET<sub>A</sub> aj ET<sub>B</sub>, pričom afinita k podtypu ET<sub>A</sub> je asi 50-krát vyššia. Väzbou macitentanu na endotelínový receptor dochádza k blokovaniu aktivácie receptora endotelínom-1, čím sa inhibuje signálna kaskáda vedúca k uvoľneniu vápnika z endoplazmatického retikula. Následne tak nedochádza k nadmernej vazokonstrikcii, ktorá by spôsobovala zúženie cievného lúmenu a hypertenziu.

Z chemického hľadiska je macitentan sulfamid. S väzbovým miestom receptora interaguje najmä na základe hydrofóbných interakcií, pričom vo vodnom roztoku vytvára kompaktnú štruktúru, ktorá tesne nasadá do väzbového miesta ET<sub>A</sub>. V porovnaní s ostatnými antagonistami endotelínového receptora, ako je napríklad ambrisentan či bosentan, je macitentan lipofilnejší, a teda má lepšiu penetráciu do tkanív. Ďalšou výhodou je aj jeho kinetika disociácie z receptora, ktorá je oveľa pomalšia ako v prípade oboch spomínaných antagonistov, čo

znamená, že macitentan má v porovnaní s nimi lepší väzbový profil.

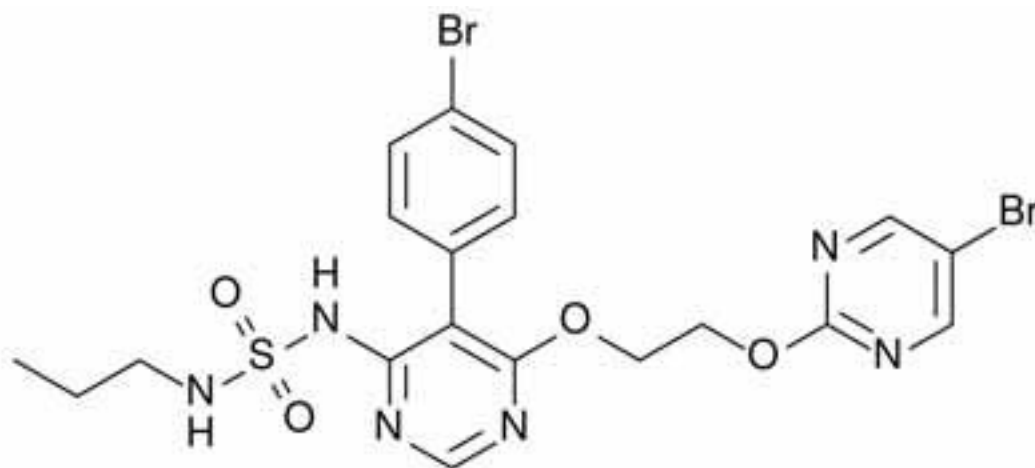
V rámci biotransformácie vznikajú z macitentanu štyri hlavné metabolity. Jeden z nich je aktívny a taktiež vyvoláva biologický účinok, ktorý je však 5-krát nižší ako v prípade samotného macitentanu.

## Účinnosť lieku

Účinnosť macitentanu preukázala hlavná klinická štúdia trvajúca 2 roky s názvom SERAPHIN, v ktorej bol pacientom podávaný buď macitentan alebo placebo. Hlavným ukazovateľom účinnosti liečiva bola redukcia zhoršujúcich sa symptómov ochorenia alebo smrti.

SERAPHIN bola multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, paralelná 3. fáza klinického skúšania, ktorej sa zúčastnilo 742 pacientov starších ako 12 rokov v 153 klinických centrách (2 aj na Slovensku) v 39 krajinách. Pacienti boli randomizovaní do 3 skupín. V prvej bolo zaradených 250 pacientov s placebom, v druhej sa nachádzalo 250 pacientov dostávajúcich macitentan v zníženej dávke 3 mg a v poslednej sa nachádzalo 242 pacientov, ktorí dostávali macitentan v plnej dávke 10 mg.

Pri výbere pacientov sa prihliadalo aj na etiológiu ich pľúcnej artériovej hypertenzie. Najväčšiu skupinu (57 %) tvorili pacienti s idiopatickou a hereditárnou formou ochorenia, nasledovali pacienti, ktorých ochorenie bolo asociované s poruchami spojivového tkaniva (31 %), ako aj dve menšie skupiny pacientov, ktorých ochorenie bolo spôsobené vrodenými chybami srdca (8 %) alebo vzniklo z iných príčin (4 %). Z hľadiska demografického zastúpenia bola väčšina pacientov kaukazskej rasy (55 %) a až 77 % pacientov tvorili ženy.



Keďže PAH je závažné ochorenie, ktoré si vyžaduje nepretržitú terapiu, väčšina pacientov (64 %) vstúpila do klinickej štúdie so súčasným užívaním iných liekov (kombinovaná terapia). Išlo najmä o perorálne podávané inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (61,4 %) alebo perorálne podávané či inhalované prostanoidy (5,4 %). Pacienti boli neustále monitorovaní. Ak došlo k výraznému zhoršeniu ich zdravotného stavu, bolo im umožnené dostať 10 mg macitentanu alebo inú terapiu na liečbu PAH.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bol čas od začatia liečby po prvú udalosť spojenú s pľúcnou artériovou hypertenziou, ako je napríklad jej zhoršenie, pľúcna transplantácia, atriálna septostómia či smrť. Zhoršenie pľúcnej artériovej hypertenzie bolo definované 3 podmienkami: 1. *zniženie prejdenej vzdialenosti počas 6 minút o minimálne 15 % od pôvodnej vzdialenosti, ktorá sa definovala pri vstupných testoch*, 2. *zhoršenie symptómov* a 3. *potreba nastavenia na dodatočnú liečbu PAH*.

Výsledky štúdie preukázali pokles rizika vzniku prvej udalosti spojenej s PAH alebo smrťou o 45 % ( $p < 0.0001$ ) pri užívaní 10 mg macitentanu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Tento

pokles bol rovnaký u pacientov nastavených na monoterapiu macitentanom, ako aj na kombinovanú terapiu. V porovnaní s placebo skupinou sa znížilo riziko smrti spojené s PAH a hospitalizáciou o 34 % pri skupine s 3 mg macitentanu a až o 50 % pri skupine s 10 mg macitentanu. Terapiu macitentanom 10 mg taktiež prispela k nárastu prejdenej vzdialenosti počas 6 minút po 6 mesiacoch terapie v priemere o 22 metrov, čo však nie je klinicky relevantné, keďže pri tomto teste hovoríme o významnom rozdieli až pri 33 metroch.

Štúdia SERAPHIN preukázala, že pri podávaní 10 mg macitentanu dochádza k významnému poklesu morbidít a mortality u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Okrem toho bola táto štúdia významnou udalosťou v histórii klinických skúšaní terapie PAH pre svoju veľkosť, unikátne zvolený primárny koncový ukazovateľ, ako aj vopred definovanú dlhodobú terapiu.

### Bezpečnosť a vedľajšie účinky

Väčšina vedľajších účinkov macitentanu je miernej až strednej závažnosti a zvyknú sa prejavovať v prvých týždňoch liečby. Medzi najčastejšie vedľajšie účinky patrí nazofaryngitída, bolesť hlavy, anémia, bronchitída a infekcie močového traktu.

Prípadné závažnejšie vedľajšie účinky sú embryofetálna toxicita a s ňou spojené kongenitálne poruchy, anémia, oligospermia, hepatotoxicita a edém.

V štúdiách na zvieratách bol preukázaný nepriaznivý vplyv macitentanu na vývoj embryí, preto sa nesmie používať u tehotných alebo dočiacich žien, keďže možnosť prestupu do materského mlieka nie je úplne známa, a taktiež ani u žien, ktoré by mohli otehotnieť. Ženy by okrem toho nemali otehotnieť skôr ako jeden mesiac po ukončení liečby. Kvôli hepatotoxicite sa nesmie užívať ani u pacientov, ktorí už majú rozvinuté poruchy pečene.



Spájame teóriu s praxou

Príspevok vznikol v rámci predmetu *Farmakológia zriedkavých chorôb na FaF UK*. Projekt bol podporený grantom KEGA 089UK-4/2021.

Arleta Maťašová  
Soňa Ličková  
študentky Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave  
PharmDr. Eva Malíková, PhD.  
Farmaceutická fakulta UK v Bratislave  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv

#### Literatúra

- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917. PMID: 23984728.
- Jansa P, Pulido T. Macitentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Focus on Combination Therapy in the SERAPHIN Trial. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018 Feb;18(1):1-11. doi: 10.1007/s40256-017-0260-1. PMID: 29280064; PMCID: PMC5772137.
- Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol*. 2008 Jan;44(1):14-30. doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.09.006. Epub 2007 Sep 20. PMID: 17950310; PMCID: PMC2234575.
- Enevoldsen FC, Sahana J, Wehland M, Grimm D, Infanger M, Krüger M. Endothelin Receptor Antagonists: Status Quo and Future Perspectives for Targeted Therapy. *J Clin Med*. 2020 Mar 18;9(3):824. doi: 10.3390/jcm9030824. PMID: 32197449; PMCID: PMC7141375.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002 Sep 17;106(12):1477-82. doi: 10.1161/01.cir.0000029100.82385.58. PMID: 12234951.
- Wilson, Charles O, and Ole Gisvold. *Textbook of Organic Medicinal, and Pharmaceutical Chemistry*. Philadelphia: Lippincott, 1962. Print.
- Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 1;186(5):428-33. doi: 10.1164/rccm.201203-0480OC. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22723290; PMCID: PMC3443803.
- Dingemans J, Sidharta PN, Maddrey WC, Rubin LJ, Mickail H. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Mar;13(3):391-405. doi: 10.1517/14740338.2014.859674. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24261583.
- European Medicines Agency: EMEA/H/C/002697 – Opsumit: EPAR – Product information, March 2021
- Gatefield J, Mueller Grandjean C, Bur D, Balli MH, Nayler O. Distinct ETA receptor binding mode of macitentan as determined by site directed mutagenesis. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9):e107809. doi: 10.1371/journal.pone.0107809. PMID: 25226600; PMCID: PMC4166607.
- Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018 Mar 14;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492. PMID: 29540357; PMCID: PMC6889979.
- Gürner HP. Aminorex and pulmonary hypertension. A review. *Cor Vasa*. 1985;27(2-3):160-71. PMID: 3928246.
- Simonneau G, Humbert M. Amphetamine Derivatives and the Risk of Pulmonary Arterial Hypertension. A New Chapter of the Story. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):704-706. doi: 10.1164/rccm.201709-1962ED. PMID: 29043836.