

Οι ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (ΑΥΕ) στην αρτηριακή υπέρταση και τη χρόνια νεφρική νόσο

Θ. Γκιουρτζής¹
Α. Δημακοπούλου¹
Κ. Αβρανάς¹
Κ. Ιμπριάλος¹
Π. Καδιλτζόγλου²
Κ. Πετίδης¹
Μ. Δούμας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανακάλυψη της ενδοθηλίνης προσέλυσε μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον προσφέροντας νέες πληροφορίες για την παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης και κατά συνέπεια νέες προοπτικές στην αντιμετώπισή της. Η ενδοθηλίνη είναι ένας ισχυρός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών με τη δράση της στο νεφρό. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης χρησιμοποιήθηκαν σε πολλές μελέτες για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και άλλων παθήσεων όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η οξεία και η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η διαβητική νεφροπάθεια, τα έλκη από σκληρόδερμα και η πνευμονική υπέρταση. Τα αποτελέσματα των περισσότερων εξ αυτών δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά, με εξαίρεση την πνευμονική υπέρταση και τα δακτυλικά έλκη του σκληροδέρματος για τη θεραπεία των οποίων οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της έχουν λάβει ήδη έγκριση. Στη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης χρησιμοποιούμενοι ως μονοθεραπεία δεν έδωσαν τα επιθυμητά αποτελέσματα. Το μέλλον τους έγκειται στο συνδυασμό τους με άλλα αντιπυπερτασικά φάρμακα και οι σχετικές μελέτες δίνουν αρκετά υποσχόμενα αποτελέσματα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ρόλος των ενδοθηλιακών κυττάρων στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης απασχολεί την επιστημονική κοινότητα και προσελκύει ερευνητικό ενδιαφέρον εδώ και τρεις δεκαετίες. Ο Furchgott επισήμανε για πρώτη φορά το 1980 πως το ενδοθήλιο μεσολαβεί στην επαγόμενη από την ακετυλοχολίνη χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και έπειτα από μερικά χρόνια αναγνώρισε, σε συνεργασία με τον Ignarro,¹ το ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου (NO) ως ενδοθηλιακού μεσολαβητή στη διαδικασία αυτή.^{2,3} Η σχεδόν ταυτόχρονη ανακάλυψη της προστακυκλίνης από τους Vane και Moncada το 1982⁴ προσανατόλισε την έρευνα γύρω από τον αγγειοδιασταλτικό ρόλο του ενδοθηλίου. Την ίδια περίοδο από τις ερευνητικές προσπάθειες του Vanhoutte γίνεται αναφορά στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοσύσπαση,⁵ ενώ από καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων αναγνωρίζεται ένας αγγειοσυσπαστικός παράγοντας προερχόμε-

¹ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
² Γ' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

νος από το ενδοθήλιο.⁶ Το 1988 η απομόνωση της ενδοθηλίνης από τον Yanagisawa⁷ δημιούργησε κλίμα ενθουσιασμού στην πανεπιστημιακή κοινότητα και έδωσε ελπίδες για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης.

ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ

Οι ενδοθηλίνες αποτελούν ομάδα 3 πεπτιδίων (ET-1, ET-2 και ET-3) με ισχυρή αγγειοσυσπαστική δράση. Η χημική δομή των ενδοθηλινών ομοιάζει με τη δομή των σαραφοτοξινών, οι οποίες αποτελούν νευροτοξίνες δηλητηριών που παράγονται σε αφθονία από σκορπιούς και όφεις του γένους *Atractaspis*.^{8,9} Σε μικρό χρονικό διάστημα από την ανακάλυψη των ενδοθηλινών, αναγνωρίστηκαν δύο υπότυποι υποδοχέων ενδοθηλίνης: ο ETA και ο ETB.^{10,11} Η ενδοθηλίνη 1 παράγεται από το προπεπτιδίο prpgo-ET-1. Το προπεπτιδίο prpgo-ET-1 διασπάται στο μεγάλο πεπτιδίο ET-1 που στη συνέχεια καταλύεται στην ET-1 από το μετατρεπτικό ένζυμο της ενδοθηλίνης. Η ενδοθηλίνη θεωρείται από τους ισχυρότερους αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες στη φύση και μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων ETA προκαλεί ισχυρή και παρατεταμένη αγγειοσύσπασση. Αντίθετα, η ενεργοποίηση των ETB υποδοχέων προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω σχηματισμού μονοξειδίου του αζώτου.¹²

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ

Το 1991, μόλις 3 χρόνια από την ανακάλυψη της ενδοθηλίνης-1 και ένα χρόνο από την ανακάλυψη των υποδοχέων της, οι ερευνητικές προσπάθειες κατέληξαν στο σχηματισμό της πρώτης χημικής ένωσης με ανταγωνιστική δράση κατά των υποδοχέων της ενδοθηλίνης.¹³ Η πρώτη κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε το 1995 από τον Kiowski σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁴ Ακολούθησαν αρκετές πειραματικές έρευνες που οδήγησαν στο σχηματισμό διαφόρων ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (AYE), εκλεκτικών και μη εκλεκτικών των ETA και ETB υποδοχέων.

Η φαρμακευτική έρευνα προηγήθηκε σε μεγάλο βαθμό της έρευνας της φυσιολογίας, της παθοφυσιολογίας και των υποδοχέων των ενδοθηλινών, με αποτέλεσμα η πλειονότητα των κλινικών δοκιμών να αποβούν άκαρπες. Σήμερα, μόνο δύο

AYE έχουν λάβει έγκριση για εφαρμογή στην κλινική πράξη: η μποσεντάνη, ένας μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (επιδρά και στους ETA και στους ETB υποδοχείς) και η αμπρισηντάνη (εκλεκτικός ανταγωνιστής των ETA υποδοχέων). Βάσει των Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών οδηγιών, οι AYE συνιστώνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία στην αντιμετώπιση της ήπιας και μέτριου βαθμού πνευμονικής υπέρτασης,^{15,16} ενώ έχουν ένδειξη και για τη θεραπεία των δακτυλικών ελκών σε ασθενείς με σκληρόδερμα.

Παρόλα αυτά, η διακοπή της κυκλοφορίας αρκετών εξ αυτών, τα απογοητευτικά αποτελέσματα πολλών κλινικών μελετών και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειές τους, δημιουργούν σοβαρά ερωτήματα για το μέλλον των ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης καθώς και άλλων χρόνιων παθήσεων όπως η χρόνια νεφρική νόσος, η διαβητική νεφροπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια, αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος.

Η ηπατοτοξικότητα αποτελεί μία από τις σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των AYE, και μάλιστα όταν στη χημική τους δομή συμπεριλαμβάνεται και η σουλφοναμίδη.^{17,18} Η σιταξεντάνη αποσύρθηκε από την αγορά λόγω 4 περιπτώσεων θανατηφόρας ηπατοτοξικότητας.¹⁹ Αξίζει να τονιστεί πως παρόλο που δεν έχει αναφερθεί περιστατικό θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας από τη χρήση της μποσεντάνης και της σιταξεντάνης, οι ουσίες αυτές σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυξημένων ηπατικών ενζύμων (μέχρι και 10%)^{20,21} σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται, ενώ η αμπρισηντάνη φαίνεται να έχει χαμηλότερη ηπατοτοξικότητα από την μποσεντάνη.^{22,23}

AYE ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η μποσεντάνη αποτέλεσε την πρώτη φαρμακευτική ουσία αυτής της κατηγορίας που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της ήπιας και μετρίου βαθμού αρτηριακής υπέρτασης. Δόση 1000 mg δύο φορές ημερησίως οδήγησε σε πτώση της αρτηριακής πίεσης (κατά 11 mmHg συστολικής και 6 mmHg διαστολικής πίεσης), αποτελέσματα παρόμοια με τη χρήση εναλαπρίλης σε δόση 20mg ημερησίως έπειτα από 4 εβδομάδες χορήγησης.²⁴ Επιπλέον με την μποσεντάνη δεν παρατηρήθηκε αντανακλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρι-

κού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοστενσίνης. Ως προς την ασφάλεια του φαρμάκου, η μπουσεντάνη εκτός από μία μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων η οποία υποχώρησε μετά τη διακοπή της, δεν παρουσίασε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια και ήταν καλώς ανεκτή από τους ασθενείς.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, ο αυξημένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας σε περίπτωση χρόνιας χρήσης, η απουσία σημαντικής υπεροχής της έναντι των άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων, η ανάγκη χορήγησης διπλής δόσης ημερησίως και κυρίως η σημαντική αγγειοδιαστολή που προκαλεί στο αγγειακό πνευμονικό δίκτυο, προσανατόλισαν την έρευνα στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης απομακρύνοντας την από το πεδίο της αρτηριακής υπέρτασης.

Η νταρουσεντάνη, ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των ETA υποδοχέων, μελετήθηκε επίσης σε μία μικρή κλινική μελέτη ασθενών με μετρίου βαθμού αρτηριακή υπέρταση.²⁵ Σε δόση των 100mg μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 11 και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 8 mmHg, ύστερα από 6 εβδομάδες χορήγησής της, χωρίς να αναφέρονται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή σημαντική ηπατοτοξικότητα.

Δεδομένα από πειραματικές μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν πως η ET-1 εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση²⁶⁻²⁸ ενώ μελέτες με χρήση των ΑΥΕ σε ζώα έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.^{29,30} Η μοναδική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ΑΥΕ, είχε περιορισμένο στατιστικό δείγμα και δεν παρουσίασε σημαντική βελτίωση της στυτικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς αυτούς.³¹

ΑΥΕ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δεδομένα από έρευνες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους υποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της ενδοθελίνης στη σοβαρής μορφής υπέρταση.^{32,33} Η παρατήρηση αυτή έδωσε το έναυσμα για την πραγματοποίηση πολλών μελετών ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση των ΑΥΕ στην ανθεκτική υπέρταση. Ως ανθεκτική υπέρταση ορίζεται η αδυναμία επίτευξης των στόχων της αρτηριακής πίεσης με τη συγχορήγηση 3 αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μέγιστη δυνατή δοσολογία, συμπεριλαμβανόμενου και ενός διουρητικού.³⁴

Η νταρουσεντάνη δοκιμάστηκε σε μία μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Η έρευνα έδειξε στατιστικώς σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης (11/6 mmHg) μετά από 10 εβδομάδες θεραπείας, χωρίς την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών.³⁵ Τη μελέτη αυτή ακολούθησε μία μεγαλύτερη, 379 ασθενών με ανθεκτική υπέρταση, όπου οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: Μία ομάδα οι ασθενείς της οποίας τυχαιοποιήθηκαν σε 3 υποομάδες στις οποίες χορηγήθηκαν διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου (50, 100, και 300 mg) και μία ομάδα εικονικού φαρμάκου. Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη πτώση της αρτηριακής πίεσης μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας (μέχρι και 18/11 mmHg) στην ομάδα που ελάμβανε αγωγή, σε αντίθεση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9/5 mmHg).³⁶ Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε συγκριτική μελέτη της νταρουσεντάνης με γουανφασίνη. Η αρτηριακή πίεση ιατρείου σε ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή δεν φάνηκε να παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική διαφορά από την ομάδα που ελάμβανε εικονικό φάρμακο, ενώ στατιστικώς σημαντική διαφορά στην 24ωρη αρτηριακή πίεση παρουσίασε η ομάδα που ελάμβανε νταρουσεντάνη.³⁷ Παρόλα αυτά είχε ήδη ανακοινωθεί η διακοπή της έρευνας με νταρουσεντάνη λόγω των αποτελεσμάτων στην αρτηριακή πίεση ιατρείου παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στον έλεγχο 24ωρης αρτηριακής πίεσης.

ΑΥΕ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Πρόσφατες πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν πως η ET-1 διαδραματίζει ένα κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της προεκκλαμψίας, ως ο τελικός διαμεσολαβητής στην εμφάνιση υπέρτασης σε απάντηση του οργανισμού στην ισχαιμία του πλακούντα.^{38,39} Παρόλα αυτά η κλινική χρησιμότητα αυτής της πληροφορίας είναι περιορισμένη λόγω αναφερόμενων τερατογενέσεων από τη χρήση των ΑΥΕ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁴⁰ Περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν πως οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των ETA υποδοχέων δεν έχουν τερατογόνο δράση στο έμβryo ιδιαίτερα όταν χορηγούνται στο τέλος της εγκυμοσύνης.^{41,42} Παρόλα αυτά η χρήση τους αντιμετωπίζεται με μεγάλη επιφύλαξη.

ΑΥΕ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΕΠΑΓΩΜΕΝΗ ΑΠΟ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα νεότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα, που αναστέλλουν την αγγειογένεση, προκαλούν συχνά δευτεροπαθή υπέρταση στους ασθενείς.⁴³⁻⁴⁵ Η ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου έχει προταθεί ως αιτία του φαινομένου αυτού.^{46,47} Νεότερες όμως μελέτες υποστηρίζουν πως η αναστολή της αγγειογένεσης προκαλεί σημαντική αύξηση των επιπέδων της ET-1, ενώ μία πρόσφατη μελέτη δείχνει πως η εμφάνιση υπέρτασης προάγεται από την ενδοθηλίνη και όχι από το οξειδωτικό στρες ή την πτώση του μονοξειδίου του αζώτου.⁴⁸ Επιπρόσθετα η χρήση ΑΥΕ σε αρουραίους στους οποίους προκλήθηκε αναστολή της αγγειογένεσης, πρόλαβε την εμφάνιση υπέρτασης.^{46,49} Τέλος οι πιθανές αντινεοπλασματικές ιδιότητες των ΑΥΕ μπορούν να αποτελέσουν έναν επιπλέον λόγο για τη χρήση τους από ασθενείς που λαμβάνουν αντιαγγειογενετικούς παράγοντες.^{50,51}

ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΕΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΙ

Η ενεργοποίηση των ETA υποδοχέων εκτός από την αγγειοσύσπαση, προάγει το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την πρωτεϊνουρία.⁵²⁻⁵⁴ Αντίθετα, η ενεργοποίηση των ETB υποδοχέων εκτός από την αγγειοδιαστολή ευθύνεται για την αναστολή της επαναρρόφησης νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια⁵⁵ και συνεπώς ο αποκλεισμός των ETB προκαλεί νατριοεξααρτώμενη υπέρταση.^{56,57}

Σε πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν γενετικά τροποποιημένοι επίμυες στους οποίους είχε ανασταλεί η έκφραση στα νεφρικά σωληνάκια είτε της ET-1, είτε του υποδοχέα ETA, είτε του υποδοχέα ETB, είτε και των δύο υποδοχέων ETA/ETB. Οι ομάδες των επίμυων με αναστολή της έκφρασης των ET1, ETB και ETA/ETB εμφάνισαν νατριοεξααρτώμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αυξημένη κατακράτηση νατρίου. Αντίθετα η ομάδα με την αναστολή της έκφρασης των ETA υποδοχέων δεν εμφάνισε αύξηση της αρτηριακής πίεσης.^{58,59}

Η ET-1 φαίνεται να έχει αντικρουόμενες δράσεις στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης επιδρώντας είτε στο νεφρικό φλοιό (μέσω ενεργοποίησης των ETA προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης) είτε στο μυελό (μέσω ενεργοποίησης των ETB προκαλώντας πτώση της αρτηριακής πίεσης).

Η έκφραση της ET1 στα νεφρικά σωληνάκια ρυθμίζεται από την ποσότητα του νατρίου που διηθείται, από τους μιτοχονδριακούς ανταλλάκτες $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ και από την παραγωγή στεροειδών όπως η αλδοστερόνη. Η αλδοστερόνη φυσιολογικά προκαλεί επαναρρόφηση νατρίου. Ο ρόλος της στην έκφραση της ET-1, προάγοντας την παραγωγή της προκαλώντας νατριορροήση, θεωρείται πως προλαμβάνει την υπερβολική κατακράτηση Na.

Ένας επιπλέον παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν, είναι ο διμορφισμός που σχετίζεται με το φύλο που οδηγεί σε διαφορετική απάντηση των νεφρών στην ET1. Ζώα θήλεος γένους φαίνεται να προστατεύονται από τη δράση των ETA υποδοχέων και την προκαλούμενη από αυτούς μείωση της αιματικής ροής στο μυελό, σε σχέση με αρρενα ζώα.^{60,61}

ΑΥΕ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Η επίδραση της ET1 στο νεφρό μέσω ενεργοποίησης των ETA υποδοχέων (προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και πρωτεϊνουρία) καθιστά τους ανταγωνιστές των ETA υποδοχέων έναν ελκυστικό στόχο για την αντιμετώπιση της χρόνιας νεφρικής νόσου. Πρόσφατες μελέτες, μάλιστα, έδειξαν πως οι εκλεκτικοί αναστολείς των ETA υποδοχέων σε υπερτασικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, οδήγησαν σε μείωση της αρτηριακής πίεσης, της πρωτεϊνουρίας, της αρτηριακής σκληρίας και του ουρικού οξέος.⁶²⁻⁶⁴

Σημαντικός αριθμός ερευνών έχει εστιάσει στη χρήση των ΑΥΕ στη διαβητική νεφροπάθεια. Συγκεκριμένα, οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των ETA υποδοχέων μείωσαν σημαντικά την αποβολή αλβουμίνης από τα ούρα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια ήδη υπό αγωγή με αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II).⁶⁵ Η επίδραση των ΑΥΕ στην λευκοματινουρία επιβεβαιώνεται από τη μελέτη ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) κατά την οποία χορηγήθηκε αβοσεντάνη σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια που ελάμβαναν ήδη αναστολείς του άξονα.⁶⁶ Η μελέτη όμως διεκόπη πρόωρα μετά από 4 μήνες παρακολούθησης λόγω αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (καρδιακή ανε-

πάρκεια και θάνατος στην ομάδα που ελάμβανε α-βουσεντάνη). Πρέπει να τονιστεί πως στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δόσεις της αβουσεντάνης (25-50 mg) μεγαλύτερες από αυτές που απαιτούνται για τη μείωση της λευκωματινουρίας (5-10 mg),^{67,68} ενώ δεν χρησιμοποιήθηκαν διουρητικά για να αντισταθμιστεί η κατακράτηση υγρών που προκαλείται από τη χρήση των ανταγωνιστών της ενδοθηλίνης.

ΑΥΕ ΣΤΗΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Παρόλο που η ανασκόπηση αυτή δεν στοχεύει στην ανάλυση των χρήσεων των ΑΥΕ στην αντιμετώπιση της πνευμονικής υπέρτασης, είναι αναγκαίο να γίνει μία μικρή αναφορά στο ρόλο τους. Κατόπιν πειραματικών δοκιμών, πραγματοποιήθηκαν 2 κλινικές μελέτες με τη μπόσεντάνη σε ασθενείς με μέτριου και σοβαρού βαθμού πνευμονική υπέρταση (ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής λόγω σκληροδέρματος).^{69,70} Και οι δύο μελέτες έδειξαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών με αποτέλεσμα την έγκριση της χρήσης της μπόσεντάνης το 2002 στην αντιμετώπιση της μετρίου και σοβαρού βαθμού πνευμονικής υπέρτασης. Επόμενες μελέτες απέδειξαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χρήσης του φαρμάκου στην ήπια πνευμονική υπέρταση και στη δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση προκαλούμενη από τον ιό του HIV και από συγγενείς καρδιοπάθειες.⁷¹⁻⁷³ Παρόμοια θετικά αποτελέσματα έδωσαν και μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η αμπρισεντάνη.^{74,75} Υπό δοκιμή βρίσκεται αυτή τη στιγμή και άλλοι ΑΥΕ για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

ΑΥΕ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η ET-1 εμπλέκεται ενεργά στην παθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας. Η πλειονότητα των ερευνών με ΑΥΕ πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μία πιλοτική μελέτη, η μπόσεντάνη χορηγήθηκε για 2 εβδομάδες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δίνοντας πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αιμοδυναμική του καρδιαγγειακού και πνευμονικού αγγειακού δικτύου. Ειδικότερα παρατηρήθηκε μείωση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και

στη μέση αρτηριακή πίεση καθώς και μείωση των αγγειακών και πνευμονικών αντιστάσεων κατά 10-30%. Παράλληλα παρατηρήθηκε και αύξηση του καρδιακού δείκτη κατά 13%.¹⁴ Ακολούθησαν πολλές μελέτες με μη-εκλεκτικούς (μποσεντάνη, ενρασεντάνη) ή εκλεκτικούς (νταρουσεντάνη) ΑΥΕ σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Όλες αυτές οι μελέτες απέτυχαν να δείξουν σημαντική βελτίωση των ασθενών ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών με τους ΑΥΕ.⁷⁶⁻⁸⁰ Παρόμοια απογοητευτικά αποτελέσματα, έδωσαν και οι μελέτες σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια τεζοσεντάνη (μη εκλεκτικός ανταγωνιστής). Από τα αποτελέσματα δεν διαπιστώνεται βελτίωση των ασθενών ενώ αντίθετα παρατηρούνται αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁸¹⁻⁸⁶

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Το μέλλον της χρήσης των αναστολέων της ενδοθηλίνης στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και της χρόνιας νεφρικής νόσου δεν φαίνεται ευοίωνο. Μοναδική διεξοδό αποτελεί ο συνδυασμός τους με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

Πρόσφατα αναπτύχθηκε μία ουσία με τριπλή ανασταλτική δράση: του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, του μετατρεπτικού ενζύμου της ενδοθηλίνης και της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (η οποία υδρολύει τα νατριουρητικά πεπτίδια). Παρόλα αυτά, η χρήση της περιορίστηκε λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος.⁸⁷ Πολλά υποσχόμενος είναι ο συνδυασμός ανταγωνιστών των ETA υποδοχέων με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης (DARA – dual angiotensin-endothelin A receptor antagonist), συνδυασμός που προτιμάται από το συνδυασμό με α-MEA λόγω μεγαλύτερης ασφαλείας και ίδιου αντιυπερτασικού αποτελέσματος. Έχει ήδη αναπτυχθεί το μόριο PS433540 που συνδυάζει την δράση της ιριμπεσαρτάνης με τη δράση του BMS193884 (εκλεκτικός αναστολέας των ETA υποδοχέων)⁸⁸⁻⁹⁰ και τα αποτελέσματα της πρώτης τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε 114 ασθενείς με επιβεβαιωμένη υπέρταση παρουσιάστηκαν το 2008 στο συνέδριο της Αμερικανικής Αντιυπερτασικής Εταιρείας.⁹¹ Το μόριο αυτό βρέθηκε να είναι τόσο αποτελεσματικό όσο και ασφαλές στη χρήση του, χωρίς κανέ-

να περιστατικό ηπατοτοξικότητας, ενώ μόνο ένας ασθενής εμφάνισε αγγειοοίδημα.

Ο συνδυασμός αναστολέα της ενδοθηλίνης με αναστολέα της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης αποτελεί ένα αρκετά υποσχόμενο σχήμα θεραπείας. Δεδομένα πειραματικών μελετών σε ζώα δείχνουν πολύ θετική επίδραση στην αντιμετώπιση της λευκωματινουρίας και στον καρδιακό ανασχηματισμό.^{92,93} Επιπλέον, ο συνδυασμός αυτός αντισταθμίζει την κατακράτηση υγρών που προκαλείται από τους ΑΥΕ λόγω αναστολής της υδρόλυσης των νατριουρητικών πεπτιδίων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανακάλυψη της ενδοθηλίνης και του ενεργού της ρόλου στην αγγειοσυσπασση δημιούργησε νέους ορίζοντες στο ερευνητικό πεδίο της θεραπείας της υπέρτασης καθώς και άλλων παθήσεων που σχετίζονται με αυξημένο αγγειακό τόνο. Ο ενεργός ρόλος της ενδοθηλίνης-1 στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αποδεικνύεται τόσο από την παρατεταμένη και ισχυρή αγγειοσυσπαστική της δράση μέσω των ETA υποδοχέων της όσο και από την ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών και νατρίου στο νεφρό μέσω των ETB υποδοχέων της. Ένας σημαντικός αριθμός ανταγωνιστών των υποδοχέων της ενδοθηλίνης έχει δημιουργηθεί και χρησιμοποιηθεί σε πλήθος μελετών για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης, της καρδιακής ανεπάρκειας, της χρόνιας νεφρικής νόσου και της διαβητικής νεφροπάθειας. Τα αποτελέσματά τους όμως δεν ανταποκρίνονται στις προσδοκίες της ιατρικής κοινότητας και αυτό ίσως μπορεί να δικαιολογηθεί από την ανεπαρκή γνώση του μηχανισμού δράσης της ενδοθηλίνης ή από προβλήματα στο σχεδιασμό των μελετών αυτών. Μέχρι στιγμής οι ΑΥΕ έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης και των δακτυλικών ελκών του σκληροδέρματος, ενώ οι έρευνες για την αποτελεσματικότητά τους ως μονοθεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και της χρόνιας νεφρικής νόσου απέβησαν άκαρπες. Όμως μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον με εκτενές πεδίο έρευνας αποτελεί η χορήγηση τους σε συνδυασμό με αντιυπερτασικά φάρμακα άλλων κατηγοριών και οι ήδη υπάρχουσες έρευνες δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

SUMMARY

Gkiourtzis T, Dimakopoulou A, Avranas K, Imprialos K, Kadiltzoglou P, Petidis K, Doumas M. Endothelin receptor antagonists in arterial hypertension and chronic kidney disease. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 204-213.

The discovery of endothelin brought a whole new perspective in the pathogenesis of hypertension and led to many new strategies for its treatment. As a very strong vasoconstricting factor with a significant role in sodium and water reabsorption in the kidneys, endothelin was targeted to treat also patients with chronic kidney disease, heart failure, pulmonary arterial hypertension, systemic sclerosis and diabetic nephropathy. Endothelin receptor antagonists (ERAs) have been tested in many clinical trials. Unfortunately the results were quite disappointing, except for pulmonary hypertension and scleroderma digital ulcers, for which ERAs have already been approved to be used for their treatment. Many trials with ERAs used as monotherapy for the treatment of hypertension have been completed and most of them show disappointing results. The future of ERAs rests in the combination with other antihypertensive drugs.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
2. Furchgott RF. Introduction to EDRF research. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S1-2.
3. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9265-9.
4. Vane JR, Bunting S, Moncada S. Prostacyclin in physiology and pathophysiology. *Int Rev Exp Pathol* 1982; 23: 161-207.
5. De Mey JG, Vanhoutte PM. Contribution of the endothelium to the response to anoxia in the canine femoral artery. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981; 253: 325-6.
6. Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1985; 248: C550-6.
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. Kloog Y, Ambar I, Sokolovsky M, et al. Sarafotoxin, a novel vasoconstrictor peptide: phosphoinositide hydrolysis in rat heart and brain. *Science*. 1988; 242: 268-270.
9. Kochva E, Viljon CC, Botes DP. A new type of toxin in the venom of snakes of the genus *Atractaspis* (*Atractaspidae*). *Toxicon* 1982; 20: 581-592.

10. Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 730-2.
11. Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa 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.
12. Hirata Y, Emori T, Eguchi S, Kanno K, Imai T, Ohta K, et al. Endothelin receptor subtype b mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 91: 1367-73.
13. Spinella MJ, Malik AB, Everitt J, Andersen TT. Design and synthesis of a specific endothelin 1 antagonist: effects on pulmonary vasoconstriction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(16): 7443-6.
14. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet* 1995; 346(8977): 732-6.
15. Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
16. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
17. Hooper MM. Liver toxicity: the Achilles' heel of endothelin receptor antagonist therapy? *Eur Respir J* 2009; 34(3): 529-30.
18. Hooper MM, Olsson KM, Schneider A, Golpon H. Severe hepatitis associated with sitaxentan and response to glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 2009; 33(6): 1518-9.
19. Galie N, Hooper MM, Simon J, Gibbs R, Simonneau G. For the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2011; 32(4): 386-7.
20. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
21. Galie N, Rubin L, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (early study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
22. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (aries) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-9.
23. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971-81.
24. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med*. 1998; 338: 784-790.
25. Nakov R, Pfarr E, Eberle S. Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 583-589.
26. Vüginmaa M, Doumas M, Vlachopoulos C, et al. European Society of Hypertension Working Group on Sexual Dysfunction. Hypertension and sexual dysfunction: time to act. *J Hypertens*. 2011; 29: 403-407.
27. Doumas M, Douma S. Sexual dysfunction in essential hypertension: myth or reality? *J Clin Hypertens* 2006; 8: 269-274.
28. Zhao W, Christ GJ. Endothelin-1 as a putative modulator of erectile dysfunction. II. Calcium mobilization in cultured human corporal smooth muscle cells. *J Urol* 1995; 154: 1571-9.
29. Merlin SL, Brock GB, Begin LR, Tim FFH, Macramalla AN, Seyam RM, et al. New insights into the role of endothelin-1 in radiation-associated impotence. *Int J Impot Res* 2001; 13: 104-9.
30. Dai Y, Pollock DM, Lewis RL, Wingard CJ, Stopper VS, Mills TM. Receptor-specific influence of endothelin-1 in the erectile response of the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R25-30.
31. Kim NN, Dhir V, Azadzi KM, Traish AM, Flaherty E, Goldstein I. Pilot study of the endothelin-A receptor selective antagonist BMS-193884 for the treatment of erectile dysfunction. *J Androl* 2002; 23: 76-83.
32. Schiffrin EL, Lariviere R, Li JS, et al. Deoxycorticosterone acetate plus salt induces overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 769-773.
33. Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 57-63.
34. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. *Hypertension* 2008; 117: 510-26.
35. Black HR, Bakris GL, Weber MA, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9: 760-769.
36. Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423-1431.
37. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56: 824-830.

38. *Murphy SR, LaMarca BB, Cockrell K, Granger JP.* Role of endothelin in mediating soluble fms-like tyrosine kinase 1-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension* 2010; 55: 394-398.
39. *LaMarca B, Parrish M, Ray LF, et al.* Hypertension in response to autoantibodies to the angiotensin II type I receptor (AT1-AA) in pregnant rats: role of endothelin-1. *Hypertension* 2009; 54: 905-909.
40. *Clouthier DE, Hosoda K, Richardson JA, et al.* Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. *Development* 1998; 125: 813-824.
41. *Thaete LG, Neerhof MG, Silver RK.* Differential effects of endothelin A and B receptor antagonism on fetal growth in normal and nitric oxide-deficient rats. *J Soc Gynecol Invest* 2001; 8: 18-23.
42. *Olgun N, Patel HJ, Stephani R, et al.* Effect of the putative novel selective ETA receptor antagonist HJP272, a 1,3,6-trisubstituted-2-carboxy-quinol-4-one, on infection-mediated premature delivery. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 571-575.
43. *Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD.* Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol* 2010; 30: 591-601.
44. *Escalante CP, Zalpour A.* Vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension: basics for primary care providers. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 816897.
45. *Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al.* Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939.
46. *Kappers MH, van Esch JHM, Sluiter W, et al.* Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010; 56: 675-681.
47. *Kappers MH, Smedts FM, Horn T, van Esch JHM, Sleijfer S, Leijten F, et al.* The vascular endothelial growth factor receptor inhibitor sunitinib causes a preeclampsia-like syndrome with activation of the endothelin system. *Hypertension* 2011; 58: 295-302.
48. *Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z, Danser AHJ, Sleijfer S, Duncker DJ, et al.* Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. *Hypertension* 2012; 59: 151-157.
49. *Banfor PN, Franklin PA, Segreti JA, Widomski DL, Davidsen SK, Albert DH, et al.* ETA receptor blockade with atrasentan prevents hypertension with the multitargeted tyrosine kinase inhibitor ABT-869 in telemetry-instrumented rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 173-178.
50. *Pinto A, Merino M, Zamora P, Redondo A, Castelo B, Espinosa E.* Targeting the endothelin axis in prostate carcinoma. *Tumour Biol* 2012; 33: 421-426.
51. *Groenewegen G, Walraven M, Vermaat J, de Gast B, Witteveen E, Giles R, et al.* Targeting the endothelin axis with atrasentan, in combination with IFN-alpha, in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106: 284-289.
52. *Elmarakby AA, Loomis ED, Pollock JS, Pollock DM.* NADPH oxidase inhibition attenuates oxidative stress but not hypertension produced by chronic ET-1. *Hypertension* 2005; 45: 283-287.
53. *Chen DD, Dong YG, Yuan H, Chen AF.* Endothelin 1 activation of endothelin A receptor/NADPH oxidase pathway and diminished antioxidants critically contribute to endothelial progenitor cell reduction and dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2012; 59: 1037-1043.
54. *Saleh MA, Boesen EI, Pollock JS, Savin VJ, Pollock DM.* Endothelin-1 increases glomerular permeability and inflammation independent of blood pressure in the rat. *Hypertension* 2010; 56: 942-949.
55. *Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, Pollock DM.* Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiol Rev* 2011; 91: 1-77.
56. *Speed JS, LaMarca B, Berry H, Cockrell K, George EM, Granger JP.* Renal medullary endothelin-1 is decreased in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R519-R523.
57. *Garipey CE, Ohuchi T, Williams SC, et al.* Salt-sensitive hypertension in endothelin-B receptor deficient rats. *J Clin Invest* 2000; 105: 925-933.
58. *Ahn D, Ge Y, Stricklett P, et al.* Collecting duct-specific knockout of endothelin-1 causes hypertension and sodium retention. *J Clin Invest* 2004; 114: 504-511.
59. *Ge Y, Bagnall A, Stricklett P, et al.* Collecting duct-specific knockout of the endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol* 2006; 291: F1274-F1280.
60. *Nakano D, Pollock DM.* Contribution of endothelin A receptors in endothelin 1-dependent natriuresis in female rats. *Hypertension* 2009; 53: 324-330.
61. *Kittikulsuth W, Pollock JS, Pollock DM.* Sex differences in renal medullary endothelin receptor function in angiotensin II hypertensive rats. *Hypertension* 2011; 58: 212-218.
62. *Dhaun N, Johnston NR, Goddard J, Webb DJ.* Chronic selective endothelin A receptor antagonism reduces serum uric acid in hypertensive chronic kidney disease. *Hypertension* 2011; 58: e11-e12.
63. *Dhaun N, MacIntyre IM, Kerr D, Melville V, Johnston NR, Haughey S, et al.* Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2011; 57: 772-9.
64. *Dhaun N, MacIntyre IM, Melville V, et al.* Blood pressure-independent reduction in proteinuria and arterial stiffness after acute endothelin-A receptor antagonism in chronic kidney disease. *Hypertension* 2009; 54: 113-119.
65. *Kohan DE, Pritchett Y, Molitch M, et al.* Addition of atrasentan to renin-angiotensin system blockade reduces albuminuria in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 763-772.

66. Mann JF, Green D, Jamerson K, et al. ASCEND Study Group. Avosentan for overt diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 527-535.
67. Wenzel RR, Littke T, Kuranoff S, et al. Avosentan reduces albumin excretion in diabetics with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 30: 655-664.
68. Penn H, Quillinan N, Khan K, et al. Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility. *QMJ* 2013. PMID: 23696678.
69. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123.
70. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
71. Galie N, Rubin LJ, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
72. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 170: 1212-1217.
73. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
74. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-3019.
75. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 93-99.
76. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11(1): 12-20.
77. Coletta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JG. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology 2002: LIFE, DANAMI 2, MADIT-2, MIRACLE-ICD, OVERTURE, OCTAVE, ENABLE 1 & 2, CHRISTMAS, AFFIRM, RACE, WIZARD, AZACS, REMATCH, BNP trial and HARBALL. *Eur J Heart Fail* 2002; 4(3): 381-8.
78. Prasad SK, Dargie HJ, Smith GC, Barlow MM, Grothues F, Groenning BA, et al. Comparison of the dual receptor endothelin antagonist enrasentan with enalapril in asymptomatic left ventricular systolic dysfunction: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart* 2006; 92(6): 798-803.
79. Luscher TF, Enseleit F, Pacher R, Mitrovic V, SchulzeMR, Willenbrock R, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 2002; 106(21): 2666-72.
80. Anand I, McMurray J, Cohn JN, Konstam MA, Notter T, Quitzau K, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9431): 347-54.
81. Coletta AP, Cleland JGF. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology. WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 and TIME. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(6): 747-50.
82. O'Connor CM, GattisWA, Adams Jr KF, Hasselblad V, Chandler B, Frey A, et al. Tezosentan in patients with acute heart failure and acute coronary syndromes: results of the Randomized Intravenous TeZosentan Study (RITZ-4). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9): 1452-7.
83. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, Ford S, Thackray S, Houghton T, et al. Clinical trials update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the scientific sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(3): 381-7.
84. Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, Marmor A, Krakov O, Milo O, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin-A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(2): 204-10.
85. Cotter G, Kaluski E, Stangl K, Pacher R, Richter C, Milo-Cotter O, et al. The hemodynamic and neurohormonal effects of low doses of tezosentan (an endothelin A/B receptor antagonist) in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(5): 601-9.
86. McMurray JJ, Teerlink JR, Cotter G, Bourge RC, Cleland JG, Jondeau G, et al. Effects of tezosentan on symptoms and clinical outcomes in patients with acute heart failure: the VERITAS randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 298(17): 2009-19.
87. Battistini B, Daull P, Jeng AY. Cgs 35601, a triple inhibitor of angiotensin converting enzyme, neutral endopeptidase and endothelin converting enzyme. *Cardiovasc Drug Rev* 2005; 23: 317-330.
88. Murugesan N, Tellev JE, Gu Z, et al. Discovery of N-isoxazolyl biphenylsulfonamides as potent dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists. *J Med Chem* 2002; 45: 3829-3835.
89. Murugesan N, Gu Z, Spergel S, et al. Biphenylsulfonamide endothelin receptor antagonists. Discovery of N-2-(4,5-dimethyl-3 isoxazolyl) amino-sulfonyl-4-(2-oxazolyl)1,1-biphenyl-2-methyl-N3,3 trimethylbutan amide (BMS-207 940), a highly potent and orally active ETA selective antagonist. *J Med Chem* 2003; 46: 125-137.

90. *Murugesan N, Gu Z, Fadnis L, et al.* Dual angiotensin II and endothelin A receptor antagonists: synthesis of 2-substituted N-3-isoxazolyl biphenyl sulfonamides with improved potency and pharmacokinetics. *J Med Chem* 2005; 48: 171-179.
91. *Neutel JM.* Meeting highlights: American Society of Hypertension. *Pharm Ther* 2008; 33: 479.
92. *Thöne-Reineke C, Simon K, Richter CM, Godes M, Neumayer HH, Thormahlen D, et al.* Inhibition of both neutral endopeptidase and endothelin-converting enzyme by SLV306 reduces proteinuria and urinary albumin excretion in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: S76-9.
93. *Kalk P, Sharkovska J, Kashina E, vonWebsky K, Relle K, Pfab T, et al.* Endothelin-converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor SLV338 prevents hypertensive cardiac remodeling in a blood pressure-independent manner. *Hypertension* 2011; 57: 755-63.