

Received: 2014.02.07
Accepted: 2014.07.10
Published: 2014.09.03

Antagoniści receptorów endotelinowych (ERA) – krótka charakterystyka nowej grupy leków*

Endothelin receptor antagonists – a brief description of the new class of drugs

Agata Kowalczyk¹, Michał Kołodziejczyk², Anna Gorąca¹

¹Zakład Fizjologii Układu Krążenia, Międzywydziałowa Katedra Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Endoteliny – śródbłonkowe peptydy, których właściwości są badane od ponad 25 lat, odgrywają szczególną rolę w patofizjologii wielu chorób, głównie obejmujących układ sercowo-naczyniowy. Najlepiej dotychczas zbadana endotelina-1 (ET-1) silnie kurczy naczynia krwionośne, zwiększa wydalanie sodu i wody z organizmu, odpowiada za wzrost i proliferację komórek, a także działa prozapalnie, wzmagając wytwarzanie reaktywnych form tlenu i azotu (RFT i RFA). Jej niekorzystne działanie przyczynia się do rozwoju takich chorób jak nadciśnienie, miażdżycy, niewydolność serca i nerek. Zarówno fizjologiczne, jak i patologiczne działanie endoteliny odbywa się za pośrednictwem swoistych receptorów: ETA i ETB. Blokowanie ich, a zwłaszcza receptora ETA pozwala niwelować negatywne skutki działania endoteliny. Długoletnia praca nad stworzeniem leków o takim mechanizmie działania przyniosła rezultaty. Antagoniści receptorów endotelinowych (ERA) to nowa klasa leków, która, jak dotąd, znalazła zastosowanie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Optymistyczne wyniki badań, potwierdzające terapeutyczne działanie ERA także w innych schorzeniach pozwalają sądzić, że wskazania do stosowania tych leków ulegną rozszerzeniu. W pracy pokrótce omówiono właściwości oraz nowe kierunki badań preparatów z grupy ERA, stosowanych w farmakoterapii.

Słowa kluczowe:

antagoniści receptorów endotelinowych (ERA) • endoteliny • bozentan • ambrisentan • macitentan

Summary

Endothelins are endothelial peptides, the properties of which have been investigated for over 25 years. They play a special role in the pathophysiology of many diseases of the cardiovascular system. Endothelin-1, which is the most explored one, is a potent vasoconstrictor. It increases renal water and sodium excretion, augments cell growth and proliferation and has proinflammatory activity, by intensifying the production of reactive oxygen and nitrogen species (ROS and RNS). ET-1 takes part in the progression of such diseases as hypertension, atherosclerosis, heart and renal failure. The physio- and pathological effects of endothelins are mediated through ETA and ETB receptors. Blocking these receptors, in particular the ETA receptor, can prevent negative effects of endothelins. Long-term efforts to create drugs which act like that have brought relevant results. Endothelin receptor antago-

*Praca finansowana z działalności statutowej Zakładu Fizjologii Układu Krążenia 503/0-079-03/503-01.

Keywords:	endothelin receptor antagonists (ERA) • endothelins • bosentan • ambrisentan • macitentan
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1119730
Word count:	1776
Tables:	–
Figures:	–
References:	42

Adres autorki: mgr Agata Kowalczyk, Zakład Fizjologii Układu Krążenia, Międzywydziałowa Katedra Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Mazowiecka 6/8, 92-215 Łódź; email: akkowalczyk@o2.pl

Wykaz skrótów: **ERA** – antagoniści receptorów endotelinowych (endothelin receptor antagonists); **ET-1, -2, -3** – endotelina-1, -2, -3 (endothelin-1, -2, -3); **ETA** – receptor endotelinowy typu A (endothelin receptor type A); **ETB** – receptor endotelinowy typu B (endothelin receptor type B); **FDA** - amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **NF-κB** - jądrowy czynnik transkrypcyjny κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **N/R** - niedokrwiennie-reperfuzyjny (ischemia-reperfusion); **RFT i RFA** - reaktywne formy tlenu i azotu (reactive oxygen and nitrogen species); **TNP** - tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension).

WSTĘP

Odkrycie w 1988 r. pierwszej z endotelin (ET-1) – endogenego peptydu uwalnianego ze śródbłonna naczyń, zapoczątkowało serię badań nad wielokierunkowością jej działań, zarówno w aspekcie fizjologicznym, jak i patologicznym. Ze względu na właściwości wazokonstrykcyjne, proliferacyjne i prozapalne, w tym indukcję stresu oksydacyjnego [19,26], endotelina-1 odgrywa znaczącą rolę w patogenezie wielu chorób, takich jak m.in. tętnicze nadciśnienie płucne, miażdżycę, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, a także jaskra [21,24,28]. Endoteliny (w tym odkryte nieco później ET-2 i ET-3) działają przez swoiste receptory ETA i ETB, które poza układem naczyniowym znajdują się również w wielu narządach, takich jak serce, płuca, nerki, mózg, czy wątroba [22,34]. Obecność receptorów dla endoteliny stwierdzono również na powierzchni komórek nowotworowych raka stercza, jajników, piersi, płuc i pęcherza [16]. W ciągu ostatnich 14 lat powstała nowa grupa leków, hamujących aktywność endoteliny-1 poprzez blokowanie jej receptorów ETA i ETB. Poszukiwanie nowych związków, które niwelowałyby szkodliwe działanie tego peptydu trwa.

ERA - ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH

Antagoniści receptorów endotelinowych (endothelin receptor antagonists) to licząca niemal kilkadziesiąt związków grupa. Większość z nich nie przeszła pomyślnie testów na zwierzętach i badania nad ich leczniczymi właściwościami

zostały zaprzestane [3,13]. Od kilkunastu lat są prowadzone wielokierunkowe badania nad niewielką grupą najbardziej obiecujących ERA, do której należą atrasentan, avosentan, darusentan i zibotentan [26]. Dotychczas, z całej grupy ERA, tylko trzej antagoniści (bozentan, ambrisentan i macitentan) zostali wprowadzeni na rynek farmaceutyczny i są stosowani w leczeniu [8].

BOZENTAN (TRACLEER)

Pierwszym z ERA, który trafił na światowy rynek farmaceutyczny jest nieselektywny bloker obu receptorów (ETA i ETB) - bozentan. Został zarejestrowany w 2001 r. w USA, jako doustny lek o nazwie Tracleer, który jest głównie stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [5,26]. Obecnie preparat ten jest dostępny w krajach UE (także w Polsce) i wskazany w leczeniu chorych z III klasą czynnościową TNP (według klasyfikacji WHO), u których zmniejsza opór naczyniowy płucny i ogólnoustrojowy. Tracleer ogranicza też powstawanie nowych owrzodzeń na opuszkach palców, dlatego można go również stosować u chorych z twardziną układową [5]. Mimo niezaprzeczalnych korzyści: poprawy wskaźników hemodynamicznych, wskaźnika sercowego, wyników testu 6-minutowego marszu, klasy czynnościowej i wydolności wysiłkowej pacjentów bozentan ma poważne działania niepożądane. Podnosi stężenie aminotransferaz wątrobowych we krwi i zwiększa ryzyko hepatotoksyczności. Powoduje bóle głowy, obrzęki, nagłe zaczerwienienie skóry, omdlenia,

niedokrwistość. U wszystkich pacjentów poddanych terapii bozentanem jest wymagana comiesięczna kontrola aktywności aminotransferaz wątrobowych i regularne oznaczenie stężenia hemoglobiny [5,8,26]. Tracleer, ze względu na wykazywaną teratogenność, przeciwwskazany jest u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a u kobiet w wieku rozrodczym, stosujących ten preparat, bezwzględnie wskazana jest antykoncepcja, głównie pozahormonalna. Wadą tego preparatu są też liczne interakcje międzylekowe (m.in. z cyklosporyną A, flukonazolem i ketokonazolem, rytonawirem, ryfampicyną, glibenklamidem, simwastatyną, sildenafilem oraz środkami antykoncepcyjnymi) [5,8].

Mimo kilkunastoletniej obecności na rynku, nadal trwają badania nad nowymi wskazaniami dla preparatu Tracleer. Sengul i wsp. prowadząc doświadczenia na szczurach wykazali ochronne działanie bozentanu w tkance jajników narażonej na uraz niedokrwienno-reperfuzyjny (N/R) [37]. Zaobserwowano również obniżenie współczynnika apoptozy w urazie N/R rdzenia kręgowego po podaniu tego związku [10]. Inne badania na modelach zwierzęcych wykazują, że podawanie bozentanu w ostrym uszkodzeniu i zwłóknieniu płuc, redukuje wydzielanie cytokin stymulujących włóknienie tkanki płucnej oraz zmniejsza stopień jej uszkodzenia [42]. Wykazano także hamujący wpływ tego leku na remodeling tętniczek oporowych w cukrzycy typu 2 [35] oraz zaskakujące działanie typu przeciwdepresyjnego zaobserwowane u myszy [31]. Bozentan, podawany w zapaleniu stawów działał przeciwzapalnie, zmniejszał wrażliwość na ból oraz chronił stawy przed dalszą degeneracją [15].

AMBRISANTAN (LETAIRIS (USA), VOLIBRIS (EU))

Jest to antagonist, który silnie wiąże się z receptorem ETA, natomiast nie wykazuje powinowactwa do receptora ETB. Dzięki tej selektywności, ambrisentan umożliwia wytwarzanie związków rozkurczających mięśniówkę naczyń - tlenku azotu i prostacyklin, które odbywa się za pośrednictwem endoteliny-1 i receptorów ETB [6]. W 2007 r. ambrisentan, pod nazwą Letairis, został dopuszczony do obrotu w USA. Rok później uzyskał zgodę Europejskiej Agencji Leków (EMA) i został zarejestrowany w postaci doustnych tabletek o nazwie Volibris [8]. Podobnie jak bozentan, lek ten jest stosowany u pacjentów z TNP należących do II i III klasy czynnościowej (wg klasyfikacji WHO). Ze względu na brak badań i oceny ryzyka stosowania tego leku u dzieci, wskazania do leczenia obejmowały dotąd jedynie dorosłych. W ostatnich latach pojawiły się jednak doniesienia potwierdzające bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ambrisentanu także u dzieci [6,39]. Korzystne wyniki terapii preparatem Volibris wykazano również u pacjentów z idiopatycznym TNP oraz u chorych na TNP związane z chorobami tkanki łącznej. Ambrisentan, charakteryzuje się podobną skutecznością działania, co bozentan. W znaczący sposób poprawia wskaźniki hemodynamiczne i wydolność wysiłkową pacjentów, obniża średnie ciśnienie w tętnicy płucnej i zmniejsza w niej średni opór naczyniowy. Ma dłuższy czas działania niż bozentan, dlatego stosuje się go tylko jeden raz na dobę. Niewątpliwą zaletą tego preparatu jest również to, że nie wpływa na działanie i metabolizm inhibitorów fosfodiesterazy (sildenafil,

adalafil) i dlatego może być z nimi stosowany w skojarzonej terapii TNP. W przypadku bozentanu nie było to wskazane, ze względu na możliwość wystąpienia niekorzystnych interakcji [4,6,8]. Badania kliniczne ARIES wskazują także na korzystne skutki skojarzonej terapii TNP, z użyciem ambrisentanu i spironolaktanu, w których poprawa wydolności wysiłkowej pacjentów dochodziła nawet do 90%, a u żadnego z nich nie zaobserwowano postępów choroby [23].

Do najczęstszych działań niepożądanych preparatu Volibris należą obrzęki obwodowe i ból głowy. Rzadziej dochodzi do przypadków niedokrwistości i podniesienia stężenia aminotransferaz wątrobowych. Podczas leczenia wskazane jest monitorowanie stężenia hemoglobiny i hematokrytu. Ponieważ ambrisentan podlega innym szlakom metabolicznym niż bozentan, prawdopodobieństwo spowodowania uszkodzeń wątroby jest niewielkie. Stąd, w 2011 r., Amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) usunęła z opisu leku informację ostrzegającą przed możliwym działaniem hepatotoksycznym oraz wymóg comiesięcznego badania aktywności enzymów wątrobowych. Preparat ten, jak większość ERA działa teratogenicznie, jednak nie wpływa znacząco na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i noretindron. Ambrisentan wywołuje niewiele interakcji lekowych – jedyne istotne pochodzą z cyklosporyną A i ryfampicyną [6,8]. Wśród wielu zalet tego preparatu znajdują się jednak pewne wady. Lek jest przeciwwskazany u pacjentów z TNP, chorujących na idiopatyczne zwłóknienie płuc, ponieważ znacznie pogarszał stan ich zdrowia, a ze względu na obecność w produkcie lecytyny sojowej, nie wolno go również podawać chorym, u których występuje alergia na soję. Badania wykazały także, że preparat wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn [2,6,32].

MACITENTAN (OPSUMIT)

Pierwsze doniesienia o nowym podwójnym antagoniście pojawiły się w 2008 r. Opublikowane przez Iglarz i wsp. wyniki doświadczeń na szczurach z TNP wskazywały obiecujące efekty terapii macitentanem. Zapobiegał wzrostowi ciśnienia w łożysku płucnym, hamował hipertrofię prawej komory serca, wyróżniał się także spośród innych ERA lepszymi właściwościami fizykochemicznymi [14]. Niedługo po tym odkryciu macitentan został zakwalifikowany do badań klinicznych, które przeszedł pomyślnie i jesienią 2013 r. uzyskał aprobatę FDA [9]. Jako preparat Opsumit, zarejestrowany w leczeniu TNP (klasa II i III) u dorosłych, macitentan charakteryzuje się wysoką lipofilnością, dobrym przenikaniem do tkanek i wydłużonym czasem wiązania z receptorami endotelinowymi. Jest także w większości metabolizowany do równie silnego, aktywnego farmakologicznie metabolitu [9,25,38]. Ponad 2-letnie badania kliniczne SERAPHIN wykazały, że macitentan, przyjmowany doustnie w dawce 10 mg jeden raz na dobę, obniżał o 45% ryzyko postępu choroby i zgonu. Zapobiegał spadkowi wydolności wysiłkowej i pogarszaniu się objawów chorobowych [29]. Lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Zaobserwowane działania niepożądane występowały najwyżej u 20% badanych. Należą do nich: zapalenie gardła i nosogardzieli,

zapalenie oskrzeli, ból głowy oraz niedokrwistość, dlatego też podczas terapii wskazana jest kontrola stężenia hemoglobiny we krwi. Stężenie aminotransferaz wątrobowych było zbliżone między grupami. Mimo to, ze względu na szkodliwy wpływ na wątrobę pozostałych antagonistów z tej grupy, dla bezpieczeństwa zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz wątrobowych w czasie terapii preparatem Opsumit. Wśród działań niepożądanych leku nie pojawiły się, charakterystyczne dla bozentanu i ambrisentanu przypadki obrzęków, co jest niewątpliwą zaletą tego nowego preparatu. Niestety macitentan, tak jak jego poprzednicy również wykazuje działanie teratogenne, dlatego kobiety w wieku rozrodczym, podejmujące terapię tym lekiem muszą zastosować się do programu Opsumit REMS, proponującego kompleksowe metody antykoncepcji, w celu zniwelowania ryzyka zajścia w ciążę. W przypadku współistniejącej wraz z TNP choroby żylna-okluzyjnej płuc stosowanie Opsumitu może doprowadzić do obrzęku płuc - w takiej sytuacji jest więc wskazane przerwanie leczenia. Opsumit nie sprawdził się również u pacjentów z TNP, chorujących na idiopatyczne zwłóknienie płuc. Tak jak inne ERA wykazywał szkodliwe działanie w tej grupie chorych i z tego względu nie można go stosować w tym schorzeniu. Macitentan powoduje niewiele interakcji lekowych. Należą do nich charakterystyczne dla tej grupy leków interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak rytonawir i ketokonazol oraz z silnymi induktorami tego enzymu, jak ryfampicyna [9,29,32].

W dalszym ciągu prowadzone są badania nad nowymi wskazaniami dla tego leku. Macitentan, stosowany u zwierząt z lekami przeciwnowotworowymi (paklitaksel, cisplatyna), hamował rozwój raka jajników, zmniejszając masę guza i zwiększając przeżywalność zwierząt [17,18]. W badaniach na myszach, Sen i wsp. udowodnili, że w cukrzycy typu 2 występuje zwiększone wydzielanie endoteliny-1 w sercu, nerkach i siatkówce, prowadząc do zmiany przepływu krwi w tych narządach oraz ich dysfunkcji. Doustne podawanie macitentanu u tych zwierząt powoduje obniżenie we krwi stężenia glukozy i kreatyniny, zmniejsza stężenie albumin w moczu oraz hamuje aktywację szlaku NF- κ B. W dalszych badaniach zauważono, że stosowanie tego leku powoduje redukcję patologicznych zmian cukrzycowych w tych narzą-

dach [36]. W ostatnim czasie stwierdzono również korzystny wpływ macitentanu na stan skóry u chorych z twardziną układową. Trwają dalsze badania kliniczne w tym kierunku, a także nad zastosowaniem go w terapii zespołu Eisenmenger'a i nowotworu gleju (glioblastoma) [1,30].

PODSUMOWANIE

Z najnowszych doniesień wynika, że badania nad pozostałymi ERA również przynoszą sukcesy w różnych dziedzinach medycyny i związki te mogą w przyszłości także uzyskać status leku. U pacjentów ze wczesną postacią miażdżycy potwierdzono, że 6-miesięczna terapia atrasentanem (10 mg) hamuje rozrost płytki miażdżycowej w naczyńkach wieńcowych, jednocześnie nie wywołując zbyt wielu działań niepożądanych [33,41]. Inny antagonistą avosentan, z powodu działań niepożądanych (retencja płynów, niewydolność serca) nie sprawdził się w przewlekłej chorobie nerek i nefropatii cukrzycowej [20], jednak wzbudził zainteresowanie w okulistyce i aktualnie jest badany, jako potencjalny lek na jaskrę [21,40]. Darusentan, w znaczącym stopniu obniżał ciśnienie krwi (<140/90 mmHg) u ponad 50% badanych pacjentów, cierpiących na nadciśnienie tętnicze odporne na inne leczenie i mimo działań niepożądanych (retencja płynów, obrzęki) nadal jest brany pod uwagę w terapii tego schorzenia [11]. Przez długi czas trwały badania nad przeciwnowotworowymi właściwościami zibotentanu w leczeniu raka stercza. Niestety próby kliniczne nie przyniosły dobrych rezultatów i zostały przerwane [27]. Także w połączeniu z innymi lekami onkologicznymi zibotentan nie przyczynił się do poprawy stanu zdrowia pacjentów [7]. Obecnie prowadzone są badania przedkliniczne nad jego zastosowaniem w terapii raka jelita grubego [12].

Z roku na rok coraz więcej danych potwierdza znaczący udział endoteliny w rozwoju patologicznych zmian, będących podłożem wielu chorób. Antagoniści receptorów endotelinowych znajdują zastosowanie w coraz to innych schorzeniach, rozszerzając zakres swojego działania. Możemy się spodziewać, że w ciągu najbliższych lat, wraz z odkrywaniem nowych kierunków działań endoteliny, pojawią się kolejne wskazania do stosowania jej antagonistów.

PIŚMIENICTWO

- [1] Corallo C., Pecetti G., Iglarz M., Volpi N., Franci D., Montella A., D'Onofrio F., Nuti R., Giordano N.: Macitentan slows down the dermal fibrotic process in systemic sclerosis: in vitro findings. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2013; 27: 455-462
- [2] Cottin V.: Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.*, 2013; 22: 26-32
- [3] Davenport A.P.: International Union of Pharmacology. XXIX. Update on endothelin receptor nomenclature. *Pharmacol. Rev.*, 2002; 54: 219-226
- [4] Elshaboury S.M., Anderson J.R.: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: improving outcomes. *Patient Preference Adherence*, 2013; 7: 401-409
- [5] European Medicines Agency. Tracleer: EPAR - Product Information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000401/human_med_001100.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.htm (07.02.2014)

medicines/human/medicines/000401/human_med_001100.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.htm (07.02.2014)

- [6] European Medicines Agency. Volibris: EPAR - Product Information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000839/human_med_001151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.htm (07.02.2014)
- [7] Fizazi K.S., Higano C.S., Nelson J.B., Gleave M., Miller K., Morris T., Nathan F.E., McIntosh S., Pemberton K., Moul J.W.: Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013; 31: 1740-1747
- [8] Frumkin L.R.: The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol. Rev.*, 2012; 64: 583-620

- [9] Goldenberg M.M.: Pharmaceutical approval update. *Pharmacy Therapeutics*, 2013; 38: 747-754
- [10] Gong S., Peng L., Yan B., Dong Q., Seng Z., Wang W., Lv J., He X.: Bosentan reduces neuronal apoptosis following spinal cord ischemic reperfusion injury. *Spinal Cord*, 2014; 52: 181-185
- [11] Grassi G.: Selective endothelin receptor blockade in resistant hypertension: results of the DORADO trial. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2011; 12: 153-155
- [12] Haque S.U., Dashwood M.R., Heetun M., Shiwen X., Farooqui N., Ramesh B., Welch H., Savage F.J., Ogunbiyi O., Abraham D.J., Loizidou M.: Efficacy of the specific endothelin A receptor antagonist zibotentan (ZD4054) in colorectal cancer: a preclinical study. *Mol. Cancer. Ther.*, 2013; 12: 1556-1567
- [13] Hynynen M.M., Khalil R.A.: The vascular endothelin system in hypertension - recent patents and discoveries. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.*, 2006; 1: 95-108
- [14] Iglarz M., Binkert C., Morrison K., Fischli W., Gatfield J., Treiber A., Weller T., Bolli M.H., Boss C., Buchmann S., Capeleto B., Hess P., Qiu C., Clozel M.: Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 327: 736-745
- [15] Imhof A.K., Glöck L., Gajda M., Bräuer R., Schaible H.G., Schulz S.: Potent anti-inflammatory and antinociceptive activity of the endothelin receptor antagonist bosentan in monoarthritic mice. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: R97
- [16] Kawanabe Y., Nauli S.M.: Endothelin. *Cell Mol. Life Sci.*, 2011; 68: 195-203
- [17] Kim S.J., Kim J.S., Kim S.W., Brantley E., Yun S.J., He J., Maya M., Zhang F., Wu Q., Lehembre F., Regenass U., Fidler I.J.: Macitentan (ACT-064992), a tissue-targeting endothelin receptor antagonist, enhances therapeutic efficacy of paclitaxel by modulating survival pathways in orthotopic models of metastatic human ovarian cancer. *Neoplasia*, 2011; 13: 167-179
- [18] Kim S.J., Kim J.S., Kim S.W., Yun S.J., He J., Brantley E., Fan D., Strickner P., Lehembre F., Regenass U., Fidler I.J.: Antivascular therapy for multidrug-resistant ovarian tumors by macitentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Transl. Oncol.*, 2012; 5: 39-47
- [19] Kohan D.E.: Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2010; 19: 134-139
- [20] Kohan D.E., Pollock D.M.: Endothelin antagonists for diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 76: 573-579
- [21] Konieczka K., Meyer P., Schoetzau A., Neutzner A., Mozaffarieh M., Flammer J.: Effect of avosentan (SPP-301) in porcine ciliary arteries. *Curr. Eye Res.*, 2011; 36: 118-124
- [22] Lima V.V., Giachini F.R., Hardy D.M., Webb R.C., Tostes R.C.: O-GlcNAcylation: a novel pathway contributing to the effects of endothelin in the vasculature. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011; 300: R236-R250
- [23] Maron B.A., Waxman A.B., Opatowsky A.R., Gillies H., Blair C., Aghamohammadzadeh R., Loscalzo J., Leopold J.A.: Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] study 1 and 2 trials). *Am. J. Cardiol.*, 2013; 112: 720-725
- [24] Mazzuca M.Q., Khalil R.A.: Vascular endothelin receptor type B: structure, function and dysregulation in vascular disease. *Biochem. Pharmacol.*, 2012; 84: 147-162
- [25] Montani D., Günther S., Dorfmueller P., Perros F., Girerd B., Garcia G., Jais X., Savale L., Artaud-Macari E., Price L.C., Humbert M., Simonneau G., Sitbon O.: Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2013; 8: 97
- [26] Motte S., McEntee K., Naeije R.: Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol. Ther.*, 2006; 110: 386-414
- [27] Nelson J.B., Fizazi K., Miller K., Higano C., Moul J.W., Akaza H., Morris T., McIntosh S., Pemberton K., Gleave M.: Phase 3, randomized, placebo-controlled study of zibotentan (ZD4054) in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone. *Cancer*, 2012; 118: 5709-5718
- [28] Ohkita M., Tawa M., Kitada K., Matsumura Y.: Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. *J. Pharmacol. Sci.*, 2012; 119: 302-313
- [29] Opsumit (macitentan). Full Prescribing Information. <http://opsumit.com> (07.02.2014)
- [30] Patel T., McKeage K.: Macitentan: first global approval. *Drugs*, 2014; 74: 127-133
- [31] Pinho-Ribeiro F.A., Borghi S.M., Staurenngo-Ferrari L., Filgueiras G.B., Estanislau C., Verri W.A. Jr.: Bosentan, a mixed endothelin receptor antagonist, induces antidepressant-like activity in mice. *Neurosci. Lett.*, 2014; 560: 57-61
- [32] Raghu G., Behr J., Brown K.K., Egan J.J., Kawut S.M., Flaherty K.R., Martinez F.J., Nathan S.D., Wells A.U., Collard H.R., Costabel U., Richeldi L., de Andrade J., Khalil N., Morrison L.D., et al.: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2013; 158: 641-649
- [33] Reriani M., Raichlin E., Prasad A., Mathew V., Pumper G.M., Nelson R.E., Lennon R., Rihal C., Lerman L.O., Lerman A.: Long-term administration of endothelin receptor antagonist improves coronary endothelial function in patients with early atherosclerosis. *Circulation*, 2010; 122: 958-966
- [34] Rodriguez M.R., Soria L.R., Ventimiglia M.S., Najenson A.C., Di María A., Dabas P., Fellet A., Marinelli R.A., Vatta M.S., Bianciotti L.G.: Endothelin-1 and -3 induce choleresis in the rat through ETB receptors coupled to nitric oxide and vagovagal reflexes. *Clin. Sci.*, 2013; 125: 521-532
- [35] Sachidanandam K., Portik-Dobos V., Kelly-Cobbs A.I., Ergul A.: Dual endothelin receptor antagonism prevents remodeling of resistance arteries in diabetes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 2010; 88: 616-621
- [36] Sen S., Chen S., Feng B., Iglarz M., Chakrabarti S.: Renal, retinal and cardiac changes in type 2 diabetes are attenuated by macitentan, a dual endothelin receptor antagonist. *Life Sci.*, 2012; 91: 658-668
- [37] Sengul O., Ferah I., Polat B., Halici Z., Bayir Y., Yilmaz M., Kilic N., Keles O.N.: Blockade of endothelin receptors with bosentan limits ischaemia/reperfusion-induced injury in rat ovaries. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013; 170: 458-463
- [38] Sidharta P.N., van Giersbergen P.L., Dingemans J.: Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 2013; 53: 1131-1138
- [39] Takatsuki S., Rosenzweig E.B., Zuckerman W., Brady D., Calderbank M., Ivy D.D.: Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr. Pulmonol.*, 2013; 48: 27-34
- [40] Wang R.F., Podos S.M., Serle J.B., Baltatu O.C.: Effect of SPP 301, an endothelin antagonist, on intraocular pressure in glaucomatous monkey eyes. *Curr. Eye Res.*, 2011; 36: 41-46
- [41] Yoon M.H., Reriani M., Mario G., Rihal C., Gulati R., Lennon R., Tilford J.M., Lerman L.O., Lerman A.: Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 168: 1316-1321
- [42] Zhang Z., Jian X., Zhang W., Wang J., Zhou Q.: Using bosentan to treat paraquat poisoning-induced acute lung injury in rats. *PLoS One*, 2013; 8: e75943

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.