

# REVIEW ON THE PHARMACOLOGY OF ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

Nguyen Duc Thien<sup>1</sup>

Duong Tien Anh<sup>2</sup>

<sup>1, 2</sup>Hanoi University of Pharmacy

Email: [nguyenducthienhsgs@gmail.com](mailto:nguyenducthienhsgs@gmail.com)<sup>1</sup>; [anhdt@hup.edu.vn](mailto:anhdt@hup.edu.vn)<sup>2</sup>.

Received: 20/02/2024

Reviewed: 5/3/2024

Revised: 8/5/2024

Accepted: 11/6/2024

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v3i2.121>

## Abstract:

*Endothelin is a group of endogenous peptides that play important roles in regulating vascular tone. High expression of endothelin is associated with pathogenesis of various diseases, including pulmonary arterial hypertension (PAH) and several types of cancer. In recent years, clinical use of endothelin receptor antagonists (ERAs) has been gradually increased, with bosentan, ambrisentan and macitentan being approved by FDA for the treatment of PAH. The aim of this review is to summarize the pharmacological properties of ERAs, as well as update novel perspectives on these medications regarding the treatment of endothelin-related disorders. The collated findings suggest that ERAs are key players in the battle against PAH, and emerged as potential candidates for numerous diseases, namely resistant hypertension (RH), systemic scleroderma and cancers.*

**Keywords:** Ambrisentan; Bosentan; Endothelin receptors; Pulmonary arterial hypertension.

## 1. Giới thiệu

### 1.1. Tổng quan về sinh lý hệ endothelin

Endothelin là một họ các peptid gồm 21 acid amin có tác dụng co mạch mạnh và kéo dài, được phân lập lần đầu từ tế bào động mạch chủ của lợn năm 1988 (Yanagisawa et al., 1988). Trong ba dạng isoform của endothelin (ET-1, ET-2 và ET-3), ET-1 thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên hệ tuần hoàn và cũng là dạng được nghiên cứu nhiều nhất (Davenport et al., 2016). Phần lớn ET-1 được tổng hợp và bài tiết ở tế bào nội mô mạch máu dưới tác dụng của enzym chuyển endothelin (ECE) (Kohan et al., 2011). ECE có vai trò xúc tác cho phản ứng phân cắt proendothelin (dạng không có hoạt tính) thành endothelin (dạng có hoạt tính) tại vị trí số 22 của proendothelin (Xu et al., 1994). Các yếu tố kích thích tổng hợp ET-1 bao gồm tình trạng tăng glucose máu

(hyperglycemia), tăng cholesterol máu (hypercholesterolemia), tăng áp lực lòng mạch, angiotensin II và một số yếu tố khác (Houde et al., 2016; Stow et al., 2011).

Các endothelin gắn vào hai loại thụ thể tương ứng trên màng tế bào là thụ thể loại A (ET<sub>A</sub>) (Arai et al., 1990) và thụ thể loại B (ET<sub>B</sub>) (Sakamoto et al., 1991). ET-1 và ET-2 thể hiện ái lực mạnh hơn ET-3 trên thụ thể ET<sub>A</sub>, trong khi đó ái lực của ba endothelin trên thụ thể ET<sub>B</sub> là tương đương nhau (Davenport et al., 2016). Cả ET<sub>A</sub> và ET<sub>B</sub> đều thuộc nhóm thụ thể kết cặp protein G, tác động thông qua con đường truyền tín hiệu phospholipase C – inositol triphosphat (IP<sub>3</sub>) – ion calci (Houde et al., 2016). Sự khác biệt về vị trí phân bố, tế bào biểu hiện và tác dụng sinh học của hai loại thụ thể endothelin được trình bày tóm tắt trong bảng dưới đây.

**Bảng 1. Một số đặc điểm khác biệt giữa hai loại thụ thể endothelin**

	<b>Endothelin receptor A (ET<sub>A</sub>)</b>	<b>Endothelin receptor B (ET<sub>B</sub>)</b>
<b>Vị trí phân bố</b>	Có nhiều nhất ở phổi và tim, một phần nhỏ ở não	Có nhiều ở não và các mao mạch nhỏ
<b>Tế bào biểu hiện</b>	Chủ yếu trên tế bào cơ trơn mạch máu	Tế bào cơ trơn mạch máu và tế bào nội mô
<b>Tác dụng sinh học khi được hoạt hóa</b>	Co mạch Tăng sinh tế bào	Trên tế bào cơ trơn mạch máu: gây co mạch Trên tế bào nội mô: gây giãn mạch <sup>a</sup> Tăng thải trừ ET-1 ở gan, thận và phổi

*Nguồn: Marie-Camille Chaumais, Christophe Guignabert, Laurent Savale, Xavier Jaïs, Athénaïs Boucly, et al. Clinical Pharmacology of Endothelin Receptor Antagonists Used in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. American Journal of Cardiovascular Drugs, 2015, 15 (1), pp.13-26.*

Do phạm vi phân bố rộng, endothelin và thụ thể của nó đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh lý và bệnh lý của cơ thể. Tăng endothelin máu kéo dài có liên quan chặt chẽ với bệnh tim mạch, ung thư và rối loạn chuyển hóa (Aubert & Juillerat-Jeanneret, 2016; Barton & Yanagisawa, 2019). Gần đây, nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra vai trò của endothelin trong cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch, suy tim và tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường (Shemyakin et al., 2010). Điều này cho thấy endothelin và receptor tương ứng là các mục tiêu phân tử tiềm năng trong nghiên cứu và phát triển thuốc mới.

**1.2. Tổng quan về bệnh tăng áp động mạch phổi**

Tăng áp động mạch phổi (Pulmonary arterial hypertension – PAH) là một tình trạng bệnh lý mãn tính đặc trưng bởi sự co mạch và tái cấu trúc lớp nội mạc ở các tiểu động mạch phổi, dẫn đến tăng sức cản và áp lực mạch máu phổi (Montani et al., 2013; Voelkel et al., 2012). Nếu không được can thiệp kịp thời, bệnh có thể gây biến chứng dày thất phải, cuối cùng dẫn đến suy thất phải và tử vong (MacIver et al., 2016). PAH thuộc nhóm 1 trong phân loại tăng áp lực mạch phổi (Pulmonary hypertension – PH) của Hội Tim mạch và Hô hấp châu Âu năm 2015. Theo phân loại này, PAH được chia thành 4 phân nhóm dựa trên nguyên nhân gây bệnh, bao gồm PAH vô căn, PAH do yếu tố di truyền, PAH do thuốc và độc chất và PAH liên quan tới một số bệnh mãn tính

(nhiễm HIV, xơ cứng bì, tăng áp lực tĩnh mạch cửa...) (Galiè et al., 2016). Mặc dù hiếm gặp (tỷ lệ mắc ước tính 15 – 50 ca trong 1 triệu dân), nhưng PAH là bệnh có tỷ lệ tử vong cao và hiện nay chưa có thuốc chữa khỏi (Lau et al., 2015). Tuy nhiên, nhờ những hiểu biết mới về cơ chế bệnh sinh và phương pháp điều trị, tiên lượng bệnh cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mắc PAH đã được cải thiện đáng kể trong những năm gần đây.

Hiện nay, điều trị nội khoa bằng thuốc là hướng tiếp cận chính nhằm mục tiêu giảm nhẹ triệu chứng và làm chậm quá trình tiến triển bệnh. Dựa vào cơ chế tác dụng, các thuốc điều trị đặc hiệu PAH có thể được chia thành 3 nhóm: thuốc ức chế thụ thể endothelin (ERA) (bosentan, ambrisentan), thuốc đối kháng tác dụng của nitric oxid (sildenafil, riociguat) và thuốc chủ vận thụ thể prostacyclin (epoprostenol, illoprost) (Klinger et al., 2019). Trong đó, phối hợp ERA và thuốc đối kháng nitric oxid được coi là lựa chọn đầu tay trong điều trị PAH cho hầu hết bệnh nhân nguy cơ thấp và trung bình (Sitbon & Gaine, 2016). Hiện nay, cùng với những hiểu biết sâu hơn về cơ chế bệnh sinh ở mức độ phân tử của PAH, nhiều xu hướng điều trị mới như điều hòa hoạt động ty thể, tác động đến các quá trình miễn dịch bằng liệu pháp sinh học đã ra đời, với tiềm năng thay thế các phương pháp điều trị truyền thống trong tương lai (Badlam & Bull, 2017; Lajoie et al., 2017).

<sup>a</sup>Tác dụng giãn mạch có được do hoạt hóa calmodulin kinase, từ đó gây phosphoryl hóa enzym nitric oxid synthase (NOS), tăng tổng hợp chất giãn mạch NO.

## 2. Tổng quan nghiên cứu

Các chất ức chế thụ thể endothelin đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong điều trị một số bệnh lý liên quan đến rối loạn hoạt động của endothelin, trong đó quan trọng nhất là bệnh tăng áp động mạch phổi (PAH). Mặc dù có bệnh căn do nhiều nguyên nhân khác nhau, cơ chế bệnh sinh của PAH đều có chung những biến đổi sinh lý đặc trưng bởi ba giai đoạn: (1) đáp ứng co mạch quá mức, (2) hình thành vi huyết khối và (3) tái cấu trúc thành động mạch phổi (Huber et al., 2015). Rối loạn con đường endothelin đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn co mạch sớm của PAH (Huber et al., 2015). Montani và cộng sự (2007) quan sát thấy nồng độ endothelin-1 ở nhu mô phổi và trong huyết tương ở bệnh nhân mắc PAH cao hơn so với nhóm chứng. Mức độ tăng của endothelin-1 tỷ lệ thuận với mức độ nặng của PAH trên lâm sàng (Montani et al., 2007). Bên cạnh đó, nhiều thử nghiệm lâm sàng cũng đã chứng minh hiệu quả của các thuốc ức chế thụ thể endothelin trong cải thiện triệu chứng cơ năng và chất lượng cuộc sống ở những bệnh nhân mắc PAH do nhiều nguyên nhân khác nhau (Galiè et al., 2008; Pulido et al., 2013; Rubin et al., 2002). Các thuốc tác động vào hệ endothelin, đặc biệt là các chất ức chế chọn lọc receptor  $ET_A$ , có những ưu điểm nổi bật như tính hướng đích và hiệu lực cao, đồng thời ít tác dụng không mong muốn hơn so với các nhóm thuốc điều trị PAH khác. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có một nghiên cứu hệ thống hóa lại những nghiên cứu về nhóm thuốc này. Do đó, mục tiêu của bài báo hướng tới tổng quan những tài liệu cập nhật gần đây về đặc tính dược lý và vai trò của các ERA trong điều trị tăng áp động mạch phổi, từ đó đưa ra một hướng tiếp cận mới trong cuộc chiến chống lại căn bệnh này nói riêng và các bệnh lý tăng áp phổi nói chung.

## 3. Phương pháp nghiên cứu

Bài báo sử dụng các công cụ như PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) để tìm kiếm những nghiên cứu về đặc tính dược lý (dược lực học, dược động học, tác dụng phụ...) và kết quả các thử nghiệm lâm sàng pha III và IV của các chất ức chế thụ thể endothelin trong vòng 20 năm trở lại đây (2004 – 2024). Các từ khóa được sử

dụng để tìm kiếm bao gồm: Endothelin receptor antagonist; Bosentan; Ambrisentan; Macitentan; Pulmonary arterial hypertension; Clinical trials; Pharmacology; Pharmacokinetics. Sau đó, các thông tin thu thập được sắp xếp thành 2 nội dung chính: tổng quan về ba thuốc ức chế thụ thể endothelin đã được FDA chấp thuận trong điều trị PAH (bosentan, ambrisentan, macitentan) và tổng quan về một số chất ức chế receptor endothelin tiềm năng khác đang được nghiên cứu và thử nghiệm trong giai đoạn gần đây.

## 4. Kết quả nghiên cứu

### 4.1. Các thuốc ức chế thụ thể endothelin (ERA)

Tính đến thời điểm hiện tại, có 3 loại thuốc ức chế thụ thể endothelin được FDA phê duyệt cho chỉ định điều trị tăng áp động mạch phổi, bao gồm: bosentan (Tracleer, RO470203), ambrisentan (Letairis, Volibris, LU-208075) và macitentan (Opsumit). Bên cạnh đó, một số chất ức chế khác cũng đã được phát triển và bước vào giai đoạn thử nghiệm lâm sàng pha III như clazosentan (RO-61-1790), atrasentan (ABT-627, Xinlay), zibotentan (ZD4054) và aprocitentan (ACT-132577, chất chuyển hóa có hoạt tính của macitentan).

#### 4.1.1. Bosentan

Bosentan là một dẫn xuất của pyrimidine có tác dụng đối kháng cạnh tranh với  $ET-1$  trên cả hai loại receptor  $ET_A$  và  $ET_B$ . Đây là thuốc điều trị tăng áp động mạch phổi nhóm ERA đầu tiên được FDA phê duyệt vào năm 2001 (Mathier & Ishizawar, 2010). Trên mô hình động vật thí nghiệm, bosentan có tác dụng làm giảm áp lực động mạch phổi, đồng thời ngăn chặn phì đại và xơ hóa tâm thất phải (Chen et al., 1995; Choudhary et al., 2011). Các nghiên cứu lâm sàng cũng đã chứng minh hiệu quả của bosentan trong việc cải thiện tình trạng bệnh trên lâm sàng, các thông số huyết động học, khả năng hoạt động thể lực và chất lượng cuộc sống của những bệnh nhân tăng áp động mạch phổi (Channick et al., 2001; Giaid et al., 1993; Rubin et al., 2002).

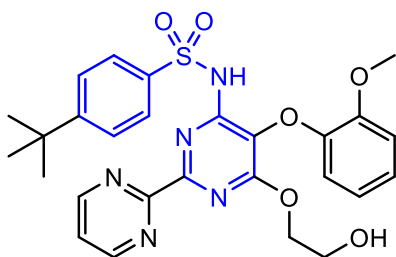
Bosentan được dùng theo đường uống với sinh khả dụng khoảng 50%. Sau khi vào máu, Bosentan liên kết mạnh với protein huyết tương (98%), được chuyển hóa qua gan nhờ enzym CYP3A4 và CYP2C9 tạo thành dẫn chất chuyển

hóa còn hoạt tính. Phần lớn thuốc được thải trừ qua mật với thời gian bán thải khoảng 5,4 giờ (Dingemans & van Giersbergen, 2004).

Bosentan gây cảm ứng các enzym CYP3A4, CYP2C9 và CYP2C19, do đó có thể tương tác với các thuốc chuyển hóa qua những enzym này như ketoconazol, warfarin, simvastatin hay các thuốc tránh thai (Oldfield & Lyseng-Williamson, 2006). Ngoài ra, rifampicin có thể gây giảm thải trừ bosentan do ức chế hệ vận chuyển anion hữu cơ (OAT), từ đó làm tăng nồng độ trong huyết tương và tác dụng không mong muốn của thuốc (Venitz et al., 2012).

Các tác dụng phụ của bosentan nói riêng và nhóm ERA nói chung phụ thuộc vào liều, với một số triệu chứng điển hình như đau đầu, buồn nôn, đỏ mặt, phù ngoại biên và hạ huyết áp quá mức (Chaumais et al., 2015). Tăng men gan có thể xảy ra với các bệnh nhân điều trị bosentan trong 6 tháng đầu tiên, tuy nhiên thường không có triệu chứng và có thể hồi phục khi giảm liều (Benedict et al., 2007). Bosentan có khả năng gây quái thai trên động vật thực nghiệm, do đó chống chỉ định cho phụ nữ có thai và thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú (Chaumais et al., 2015).

**Hình 1. Cấu trúc hóa học của bosentan**



**4.1.2. Ambrisentan**

Ambrisentan là một dẫn xuất của acid propanoic có khả năng ức chế chọn lọc receptor ET<sub>A</sub> (Peacock et al., 2015), từ đó làm tăng đối kháng tác dụng co mạch và tăng sinh tế bào của thụ thể này, đồng thời duy trì được tác dụng giãn mạch của ET<sub>B</sub> (Wilkins, 2004). Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng pha III ARIES-1, ARIES-2 và ARIES-E cho thấy ambrisentan có tác dụng cải thiện khả năng vận động (đánh giá qua nghiệm pháp đi bộ 6 phút), mức độ khó thở (đánh giá qua thang điểm Borg) và thời gian xuất hiện biến cố lâm sàng trên những bệnh nhân mắc PAH nguyên

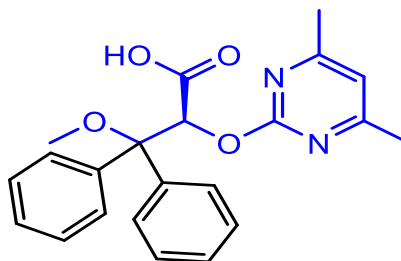
phát, do di truyền hoặc do nhiễm HIV (Galiè et al., 2008; Oudiz et al., 2009).

Ambrisentan được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa với sinh khả dụng cao (khoảng 90%) (Casserly & Klinger, 2009). Thuốc được chuyển hóa tại gan nhờ liên hợp với acid glucuronic (13%), oxi hóa bởi enzym CYP3A4, CYP3A5 và CYP2C19 (21%). Khác với bosentan, chất chuyển hóa 4-hydroxymethyl của ambrisentan có ái lực rất yếu với thụ thể ET<sub>A</sub> và không đóng góp vào hoạt tính dược lý của thuốc (Chaumais et al., 2015). Phần lớn (80%) ambrisentan được thải trừ qua gan và một phần nhỏ qua thận. Thuốc được dùng 1 lần/ngày do có thời gian bán thải khá dài, dao động từ 9 đến 15 giờ tùy bệnh nhân (Vizza et al., 2012).

Trái ngược với bosentan, ambrisentan hầu như không gây cảm ứng enzym CYP450 tại gan (Frampton, 2011). Tính đến thời điểm hiện tại, thuốc chỉ có một tương tác có ý nghĩa lâm sàng được ghi nhận, theo đó cyclosporine A có thể làm tăng nồng độ ambrisentan trong huyết tương lên hai lần sau 9 ngày điều trị kết hợp (Venitz et al., 2012).

Ambrisentan chưa được chứng minh có khả năng gây tăng nồng độ enzym gan cả trong điều trị ngắn hạn và dài hạn (McGoon et al., 2009). Do đó, thuốc này có thể được lựa chọn để điều trị thay thế ở những bệnh nhân tăng aminotransferase gan do dùng bosentan (McGoon et al., 2009). Tuy nhiên, ambrisentan không được khuyến dùng ở những bệnh nhân tổn thương gan nặng do thuốc được chuyển hóa và thải trừ chủ yếu ở gan (Frampton, 2011).

**Hình 2. Cấu trúc hóa học của ambrisentan**



**4.1.3. Macitentan**

Tương tự như bosentan, macitentan là một dẫn xuất sulfonamid của pyrimidine có khả năng ức chế kép thụ thể ET<sub>A</sub> và ET<sub>B</sub> (ái lực gần với ET<sub>A</sub>

cao hơn khoảng 50 lần) (Iglarz et al., 2008). So với bosentan và ambrisentan, macitentan có thời gian gắn với receptor dài hơn và có tính hướng đích (tissue targeting) cao hơn (Sidharta et al., 2015). Do đó, về mặt lý thuyết, macitentan có hiệu lực đối kháng ET-1 mạnh hơn các ERA khác (Bedan et al., 2018). Thử nghiệm *in vivo* trên chuột đã chứng minh macitentan có tác dụng hạ áp động mạch phổi, giảm phì đại tâm thất phải, tăng tỷ lệ sống sót đồng thời không ảnh hưởng đáng kể đến huyết áp hệ thống (Iglarz et al., 2008).

Kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III của macitentan (viết tắt SERAPHIN) cho thấy macitentan, ở liều 3 mg và 10 mg một ngày, có thể làm giảm lần lượt 30% và 45% nguy cơ mắc/tử vong do PAH ở nhóm điều trị so với nhóm chứng. Các chỉ tiêu lâm sàng thứ cấp như phân độ suy tim theo NYHA, tỷ lệ nhập viện và tử vong liên quan đến PAH cũng được cải thiện khi điều trị với macitentan (Pulido et al., 2013). Dựa trên những kết quả này, FDA và cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu (EMA) đã cấp phép lưu hành cho macitentan vào năm 2013 với tên biệt dược Opsumit®.

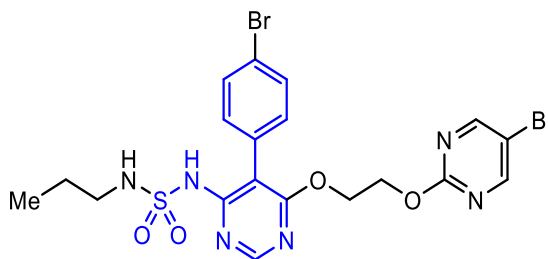
Dược động học của macitentan phụ thuộc vào liều và được đặc trưng bởi pha hấp thu chậm, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 8 giờ sau khi dùng 1 liều (Bedan et al., 2018). Dữ liệu từ các mô hình dược động học cho thấy thuốc có sinh khả dụng đường uống cao, tuy con số chính xác chưa được biết rõ (Sidharta et al., 2015). Macitentan được CYP3A4 oxy hóa tại gan tạo thành chất chuyển hóa còn hoạt tính aprocitentan (ACT-132577), dẫn chất này có thời gian bán thải gấp gần 3 lần so với macitentan (48 giờ và 17,5 giờ) (Bedan et al., 2018; Sidharta et al., 2015). Hệ quả là macitentan có thời gian tác dụng kéo dài và hệ số tích lũy cao khi dùng đa liều (Chaumais et al., 2015). Mặc dù macitentan được thải trừ chủ yếu qua thận (50%) và gan (24%), nghiên cứu của Sidharta và cộng sự (2013) không cho thấy sự cần thiết phải hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng hai cơ quan này.

Thử nghiệm *in vitro* cho thấy macitentan có

khả năng cảm ứng và ức chế các enzym chuyển hóa và hệ vận chuyển thuốc mạnh hơn bosentan. Tuy nhiên, do nồng độ trong huyết tương thấp và khả năng tích lũy tại gan không lớn nên các tương tác thuốc của macitentan ít gặp trên thực tế (Weiss et al., 2013). Phối hợp với rifampin (chất cảm ứng CYP3A4) có thể làm giảm nồng độ macitentan trong huyết tương tại trạng thái cân bằng nhưng không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ chất chuyển hóa có hoạt tính ACT-132577 (Bruderer et al., 2012).

Nói chung, macitentan được dung nạp tốt hơn so với hai thuốc ERA được phát triển trước đó là bosentan và ambrisentan. Thử nghiệm SERAPHIN cho thấy các tác dụng phụ thường gặp nhất là viêm mũi họng, đau đầu và thiếu máu mức độ nhẹ. Thử nghiệm cũng chứng minh macitentan không làm tăng nguy cơ độc với gan và phù ngoại vi so với nhóm chứng giả dược (Pulido et al., 2013). Tương tự bosentan, macitentan chống chỉ định cho phụ nữ có thai do khả năng gây quái thai trên động vật thực nghiệm (Sidharta et al., 2015).

### Hình 3. Cấu trúc hóa học của macitentan



#### 4.2. Các chất ức chế thụ thể endothelin khác

Aprocitentan, dẫn xuất chuyển hóa có hoạt tính của macitentan, là một chất ức chế kép thụ thể ET<sub>A</sub> và ET<sub>B</sub> (ưu tiên hơn trên ET<sub>A</sub>) (Angeli et al., 2021). Các nghiên cứu dược lý cho thấy ngoài tác dụng hạ huyết áp kéo dài, aprocitentan còn làm giảm sức cản động mạch thận và ngăn ngừa phì đại tâm thất trái (Trensz et al., 2019). Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III của aprocitentan (viết tắt PRECISION) được tiến hành trong 4 năm (2018 - 2022) nhằm đánh giá hiệu quả của thuốc trên bệnh nhân mắc tăng huyết áp kháng trị. Kết quả cho thấy, ở tuần thứ 4 và tuần thứ 40 sau khi ngừng thuốc, aprocitentan đều có tác dụng hạ

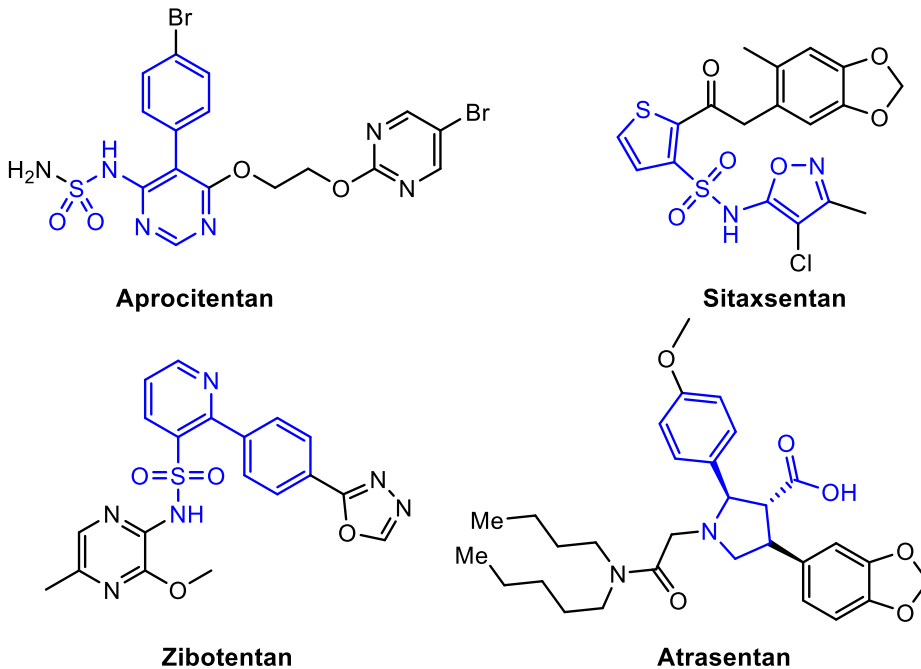
huyết áp vượt trội so với giả dược. Nghiên cứu cũng chỉ ra tác dụng phụ thường gặp nhất là ứ nước và giảm hemoglobin huyết, tuy nhiên thường nhẹ và có thể hồi phục (Schlaich et al., 2022).

*Sitaxentan* là một chất ức chế mạnh và chọn lọc trên receptor  $ET_A$  tương tự *ambrisentan* (Barst, 2007). Thuốc được cấp phép tại châu Âu, Canada năm 2006 và Australia năm 2007 cho chỉ định tăng áp động mạch phổi (Galie et al., 2011). Tuy nhiên, Pfizer đã tự nguyện rút *sitaxentan* khỏi thị trường vào năm 2010, sau khi có báo cáo về 2 ca tử vong liên quan đến tác dụng phụ gây tăng men gan của thuốc (Galie et al., 2011; Sandoval et al., 2012).

*Zibotentan* và *atrasentan* cũng là hai chất ức chế chọn lọc trên thụ thể  $ET_A$  ban đầu được phát triển nhằm mục đích điều trị nhiều loại ung thư

như ung thư phổi không tế bào nhỏ (Chouaid et al., 2011) hay ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn (Nelson et al., 2008). Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng pha III của hai thuốc cho thấy các chỉ tiêu lâm sàng sơ cấp đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược (Carducci et al., 2007; Miller et al., 2013; Nelson et al., 2008, 2012). Gần đây, một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 cho thấy *atrasentan* có tác dụng bảo vệ chức năng thận đồng thời làm giảm nguy cơ mắc bệnh thận mạn tính (Heerspink et al., 2018). Phối hợp *zibotentan* với *dapagliflozin* (một chất ức chế SGLT2) cũng được chứng minh có thể làm giảm nồng độ albumin niệu và trì hoãn sự tiến triển của bệnh thận mạn, với khả năng dung nạp và độ an toàn ở mức chấp nhận được (Heerspink et al., 2023).

**Hình 4. Cấu trúc hóa học của một số chất ức chế thụ thể endothelin**



**5. Bàn luận**

Tăng áp động mạch phổi (PAH) là một bệnh lý gây ra bởi tình trạng co mạch và tái cấu trúc mạch máu phổi, dẫn đến tăng bất thường áp lực trong các động mạch phổi (Montani et al., 2013). Các chất ức chế thụ thể endothelin (ERA) là một hướng tiếp cận mới trong điều trị PAH, với ba đại diện điển hình là *bosentan*, *ambrisentan* và

*macitentan*. Các ERA ức chế endothelin gắn vào receptor tương ứng trên màng tế bào, từ đó gây giãn mạch và giảm tăng sinh các tế bào nội mạc mạch máu phổi. Vai trò quan trọng của các ERA trong điều trị tăng áp động mạch phổi đã được chứng minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III và IV, theo đó thuốc làm cải thiện triệu chứng bệnh, kéo dài thời gian dẫn đến tiên lượng

xấu trên lâm sàng và tăng tỷ lệ sống còn. Ngoài trừ bosentan, các ERA đều có ưu điểm là khả năng dung nạp tốt, ít tương tác thuốc, các tác dụng phụ thường nhẹ và có thể hồi phục khi giảm liều. Hiện nay, các nghiên cứu đang được tiến hành nhằm phát triển các ERA mới với hiệu lực mạnh hơn và tác dụng chọn lọc hơn trên receptor ET<sub>A</sub>, từ đó mở ra những tiến bộ trong điều trị tăng áp động mạch phổi nói riêng và các bệnh có liên quan đến thụ thể endothelin nói chung.

## 6. Kết luận

Bài tổng quan này đã giới thiệu về endothelin và các chất ức chế thụ thể endothelin với tiềm

năng trong điều trị tăng áp động mạch phổi. Tuy nhiên, do là nhóm thuốc mới nên các ERA vẫn cần thêm những nghiên cứu dài hạn nhằm đánh giá tính hiệu quả và an toàn trên nhiều nhóm bệnh nhân khác nhau. Bên cạnh đó, cần nghiên cứu việc phối hợp các ERA trên lâm sàng nhằm đề xuất phác đồ điều trị phù hợp với từng cá thể người bệnh. Tính đa hiệu (pleiotropic) của endothelin cũng là một gợi ý để phát triển các ERA mới trong điều trị các bệnh lý thần kinh (sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer) và một số bệnh tự miễn (thấp khớp, lupus ban đỏ hệ thống) (Enevoldsen et al., 2020).

## Tài liệu tham khảo

- Angeli, F., Verdecchia, P., & Reboldi, G. (2021). Aprocintan, a dual endothelin receptor antagonist under development for the treatment of resistant hypertension. *Cardiology and Therapy*, 10, 397–406.
- Arai, H., Hori, S., Aramori, I., Ohkubo, H., & Nakanishi, S. (1990). Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*, 348(6303), 730–732.
- Aubert, J.-D., & Juillerat-Jeanneret, L. (2016). Endothelin-receptor antagonists beyond pulmonary arterial hypertension: cancer and fibrosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(18), 8168–8188.
- Badlam, J. B., & Bull, T. M. (2017). Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 8(2–3), 47–64.
- Barst, R. J. (2007). Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8(1), 95–109.
- Barton, M., & Yanagisawa, M. (2019). Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension*, 74(6), 1232–1265.
- Bedan, M., Grimm, D., Wehland, M., Simonsen, U., Infanger, M., & Krüger, M. (2018). A focus on macitentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 123(2), 103–113.
- Benedict, N., Seybert, A., & Mathier, M. A. (2007). Evidence-based pharmacologic management of pulmonary arterial hypertension. *Clinical Therapeutics*, 29(10), 2134–2153.
- Bruderer, S., Äänismaa, P., Homery, M.-C., Häusler, S., Landskroner, K., Sidharta, P. N., Treiber, A., & Dingemans, J. (2012). Effect of cyclosporine and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *The AAPS Journal*, 14, 68–78.
- Carducci, M. A., Saad, F., Abrahamsson, P., Dearnaley, D. P., Schulman, C. C., North, S. A., Sleep, D. J., Isaacson, J. D., Nelson, J. B., & Institutions., A. P. I. I. S. G. (2007). A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*, 110(9), 1959–1966.
- Casserly, B., & Klinger, J. R. (2009). Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug Design, Development and Therapy*, 265–280.
- Channick, R. N., Simonneau, G., Sitbon, O., Robbins, I. M., Frost, A., Tapson, V. F., Badesch, D. B., Roux, S., Rainisio, M., & Bodin, F. (2001). Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in

- patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study. *The Lancet*, 358(9288), 1119–1123.
- Chaumais, M.-C., Guignabert, C., Savale, L., Jaïs, X., Boucly, A., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., & Sitbon, O. (2015). Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 15, 13–26.
- Chen, S. J., Chen, Y. F., Meng, Q. C., Durand, J., Dicarolo, V. S., & Oparil, S. (1995). Endothelin-receptor antagonist bosentan prevents and reverses hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Journal of Applied Physiology*, 79(6), 2122–2131.
- Chouaid, C., Nathan, F., Pemberton, K., & Morris, T. (2011). A phase II, randomized, multicenter study to assess the efficacy, safety, and tolerability of zibotentan (ZD4054) in combination with pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 67, 1203–1208.
- Choudhary, G., Troncales, F., Martin, D., Harrington, E. O., & Klinger, J. R. (2011). Bosentan attenuates right ventricular hypertrophy and fibrosis in normobaric hypoxia model of pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 30(7), 827–833.
- Davenport, A. P., Hyndman, K. A., Dhaun, N., Southan, C., Kohan, D. E., Pollock, J. S., Pollock, D. M., Webb, D. J., & Maguire, J. J. (2016). Endothelin. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 357–418.
- Enevoldsen, F. C., Sahana, J., Wehland, M., Grimm, D., Infanger, M., & Krüger, M. (2020). Endothelin receptor antagonists: status quo and future perspectives for targeted therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 824.
- Frampton, J. E. (2011). Ambrisentan. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 11, 215–226.
- Galiè, N., Hoepfer, M. M., Gibbs, J. S. R., & Simonneau, G. (2011). Liver toxicity of sitaxentan in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 37(2), 475–476.
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., & Beghetti, M. (2016). 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1), 67–119.
- Galiè, N., Olschewski, H., Oudiz, R. J., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., McGoon, M. D., McLaughlin, V. V., & Roecker, E. B. (2008). 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*, 117(23), 3010–3019.
- Gaiad, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., Michel, R. P., Levy, R., Shennib, H., Kimura, S., Masaki, T., Duguid, W. P., & Stewart, D. J. (1993). Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *New England Journal of Medicine*, 328(24), 1732–1739.
- Heerspink, H. J. L., Andress, D. L., Bakris, G., Brennan, J. J., Correa-Rotter, R., Dey, J., Hou, F. F., Kitzman, D. W., Kohan, D., & Makino, H. (2018). Rationale and protocol of the Study Of diabetic Nephropathy with AtRasentan (SONAR) trial: A clinical trial design novel to diabetic nephropathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(6), 1369–1376.
- Heerspink, H. J. L., Kiyosue, A., Wheeler, D. C., Lin, M., Wijkmark, E., Carlson, G., Mercier, A.-K., Åstrand, M., Ueckert, S., & Greasley, P. J. (2023). Zibotentan in combination with



- dapagliflozin compared with dapagliflozin in patients with chronic kidney disease (ZENITH-CKD): a multicentre, randomised, active-controlled, phase 2b, clinical trial. *The Lancet*, 402(10416), 2004–2017.
- Houde, M., Desbiens, L., & D'Orléans-Juste, P. (2016). Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Advances in Pharmacology*, 77, 143–175.
- Huber, L. C., Bye, H., & Brock, M. (2015). The pathogenesis of pulmonary hypertension-an update. *Swiss Medical Weekly*, 145.
- Iglarz, M., Binkert, C., Morrison, K., Fischli, W., Gatfield, J., Treiber, A., Weller, T., Bolli, M. H., Boss, C., & Buchmann, S. (2008). Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 327(3), 736–745.
- Klinger, J. R., Elliott, C. G., Levine, D. J., Bossone, E., Duvall, L., Fagan, K., Frantsve-Hawley, J., Kawut, S. M., Ryan, J. J., & Rosenzweig, E. B. (2019). Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 155(3), 565–586.
- Kohan, D. E., Rossi, N. F., Inscho, E. W., & Pollock, D. M. (2011). Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin. *Physiological Reviews*, 91(1), 1–77.
- Lajoie, A.-C., Bonnet, S., & Provencher, S. (2017). Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. *Pulmonary Circulation*, 7(2), 312–325.
- Lau, E. M. T., Humbert, M., & Celermajer, D. S. (2015). Early detection of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 12(3), 143–155.
- MacIver, D. H., Adeniran, I., MacIver, I. R., Revell, A., & Zhang, H. (2016). Physiological mechanisms of pulmonary hypertension. *American Heart Journal*, 180, 1–11.
- Mathier, M. A., & Ishizawar, D. (2010). Bosentan. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(6), 1023–1034.
- McGoon, M. D., Frost, A. E., Oudiz, R. J., Badesch, D. B., Galie, N., Olschewski, H., McLaughlin, V. V., Gerber, M. J., Dufton, C., & Despain, D. J. (2009). Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*, 135(1), 122–129.
- Miller, K., Moul, J. W., Gleave, M., Fizazi, K., Nelson, J. B., Morris, T., Nathan, F. E., McIntosh, S., Pemberton, K., & Higano, C. S. (2013). Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 16(2), 187–192.
- Montani, D., Günther, S., Dorfmueller, P., Perros, F., Girerd, B., Garcia, G., Jaïs, X., Savale, L., Artaud-Macari, E., & Price, L. C. (2013). Pulmonary arterial hypertension. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8, 1–28.
- Montani, D., Souza, R., Binkert, C., Fischli, W., Simonneau, G., Clozel, M., & Humbert, M. (2007). Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 131(1), 101–108.
- Nelson, J. B., Fizazi, K., Miller, K., Higano, C., Moul, J. W., Akaza, H., Morris, T., McIntosh, S., Pemberton, K., & Gleave, M. (2012). Phase 3, randomized, placebo-controlled study of zibotentan (ZD4054) in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone. *Cancer*, 118(22), 5709–5718.
- Nelson, J. B., Love, W., Chin, J. L., Saad, F., Schulman, C. C., Sleep, D. J., Qian, J., Steinberg, J., Carducci, M., & Group, A. P. 3 S. (2008). Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*, 113(9), 2478–2487.
- Oldfield, V., & Lyseng-Williamson, K. A. (2006). Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 6, 189–208.

- Oudiz, R. J., Galiè, N., Olschewski, H., Torres, F., Frost, A., Ghofrani, H. A., Badesch, D. B., McGoon, M. D., McLaughlin, V. V., & Roecker, E. B. (2009). Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *54*(21), 1971–1981.
- Peacock, A. J., Zamboni, W., & Vizza, C. D. (2015). Ambrisentan for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a review. *Current Medical Research and Opinion*, *31*(9), 1793–1807.
- Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Jansa, P., Jing, Z.-C., Le Brun, F.-O., & Mehta, S. (2013). Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, *369*(9), 809–818.
- Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galie, N., Black, C. M., Keogh, A., Pulido, T., Frost, A., Roux, S., & Leconte, I. (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, *346*(12), 896–903.
- Sakamoto, A., Yanagisawa, M., Sakurai, T., Takuwa, Y., Yanagisawa, H., & Masaki, T. (1991). Cloning and functional expression of human cDNA for the ETB endothelin receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *178*(2), 656–663.
- Sandoval, J., Torbicki, A., Souza, R., Ramírez, A., Kurzyna, M., Jardim, C., Díaz, C. J.-S., Teal, S. A., Hwang, L.-J., & Pulido, T. (2012). Safety and efficacy of sitaxsentan 50 and 100 mg in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, *25*(1), 33–39.
- Schlaich, M. P., Bellet, M., Weber, M. A., Danaïetash, P., Bakris, G. L., Flack, J. M., Dreier, R. F., Sassi-Sayadi, M., Haskell, L. P., & Narkiewicz, K. (2022). Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet*, *400*(10367), 1927–1937.
- Shemyakin, A., Salehzadeh, F., Böhm, F., Al-Khalili, L., Gonon, A., Wagner, H., Efendic, S., Krook, A., & Pernow, J. (2010). Regulation of glucose uptake by endothelin-1 in human skeletal muscle in vivo and in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(5), 2359–2366.
- Sidharta, P. N., Krähenbühl, S., & Dingemans, J. (2015). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of macitentan, a novel endothelin receptor antagonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *11*(3), 437–449.
- Sitbon, O., & Gaine, S. (2016). Beyond a single pathway: combination therapy in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*, *25*(142), 408–417.
- Stow, L. R., Jacobs, M. E., Wingo, C. S., & Cain, B. D. (2011). Endothelin-1 gene regulation. *The FASEB Journal*, *25*(1), 16.
- Trensz, F., Bortolamiol, C., Kramberg, M., Wanner, D., Hadana, H., Rey, M., Strasser, D. S., Delahaye, S., Hess, P., & Vezzali, E. (2019). Pharmacological characterization of aprocitentan, a dual endothelin receptor antagonist, alone and in combination with blockers of the renin angiotensin system, in two models of experimental hypertension. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *368*(3), 462–473.
- Venitz, J., Zack, J., Gillies, H., Allard, M., Regnault, J., & Dufton, C. (2012). Clinical pharmacokinetics and drug-drug interactions of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *52*(12), 1784–1805.
- Vizza, C. D., Fedele, F., Pezzuto, B., & Rubin, L. J. (2012). Safety and efficacy evaluation of ambrisentan in pulmonary hypertension. *Expert Opinion on Drug Safety*, *11*(6), 1003–1011.
- Voelkel, N. F., Gomez-Arroyo, J., Abbate, A., Bogaard, H. J., & Nicolls, M. R. (2012). Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure.

- European Respiratory Journal*, 40(6), 1555–1565.
- Weiss, J., Theile, D., Rüppell, M. A., Speck, T., Spalwiz, A., & Haefeli, W. E. (2013). Interaction profile of macitentan, a new non-selective endothelin-1 receptor antagonist, in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 701(1–3), 168–175.
- Wilkins, M. R. (2004). Selective or nonselective endothelin receptor blockade in pulmonary arterial hypertension. In *American journal of respiratory and critical care medicine* (Vol. 169, Issue 4, pp. 433–434). American Thoracic Society.
- Xu, D., Emoto, N., Giaid, A., Slaughter, C., Kaw, S., DeWit, D., & Yanagisawa, M. (1994). ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1. *Cell*, 78(3), 473–485.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., & Masaki, T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332(6163), 411–415.

## TỔNG QUAN DƯỢC LÝ CÁC THUỐC ỨC CHẾ THỤ THỂ ENDOTHELIN

**Nguyễn Đức Thiện<sup>1</sup>**

**Dương Tiến Anh<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội.

Email: [nguyenducthienhsgs@gmail.com](mailto:nguyenducthienhsgs@gmail.com)<sup>1</sup>; [anhdt@hup.edu.vn](mailto:anhdt@hup.edu.vn)<sup>2</sup>.

Ngày nhận bài: 20/02/2024

Ngày phản biện: 5/3/2024

Ngày tác giả sửa: 8/5/2024

Ngày duyệt đăng: 11/6/2024

**DOI:** <https://doi.org/10.58902/tcncckhpt.v3i2.121>

### Tóm tắt:

*Endothelin là một nhóm các peptid nội sinh có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực mạch máu. Sự tăng biểu hiện quá mức các endothelin có liên quan tới cơ chế bệnh sinh của nhiều bệnh lý, trong đó có tăng áp động mạch phổi (PAH) hay bệnh ung thư. Những năm gần đây, nhóm thuốc ức chế thụ thể endothelin (ERA) được ứng dụng ngày càng nhiều trên lâm sàng trong điều trị PAH, với 3 loại thuốc đã được FDA cấp phép lưu hành bao gồm bosentan, ambrisentan và macitentan. Bài tổng quan trình bày tóm tắt một số đặc tính dược lý của các ERA, đồng thời cập nhật những nghiên cứu mới về vai trò của các thuốc này trong điều trị một số bệnh lý liên quan đến rối loạn chức năng endothelin. Các kết quả thu được cho thấy nhóm thuốc ERA đóng vai trò quan trọng trong điều trị tăng áp động mạch phổi và là những ứng cử viên tiềm năng trong điều trị một số bệnh lý khác như tăng huyết áp kháng trị, xơ cứng bì hệ thống và bệnh ung thư.*

**Từ khóa:** Ambrisentan; Bosentan; Tăng áp động mạch phổi; Thụ thể endothelin.