

新型降压药内皮素受体拮抗剂阿普昔腾坦

段以卓, 宋雷, 张宇清, 邹玉宝

中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院心内科, 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037

高血压是心血管疾病的重要危险因素之一。全球30~79岁的成年人中,32%~34%为高血压^[1]。1979—2015年,中国高血压患病率从7.7%升高至23.2%,2018年中国成人高血压加权患病率已达27.5%^[2]。在60~75岁患者中大约有6.0%的高血压表现为难治性高血压^[3]。难治性高血压患者心血管不良事件发生率更高,预后更差^[4]。一项回顾性研究表明,难治性高血压患者发生心血管事件的风险比非难治性高血压患者高47%^[5]。

阿普昔腾坦(aprocitentan, ACT-132577)是一种磺胺类小分子口服药物,可通过靶向内皮素受体A/B(endothelin receptors A/B, ETA/B),拮抗内皮素-1与ETA/B结合从而发挥作用。阿普昔腾坦是第一个美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市的用于治疗难治性高血压的内皮素-1受体拮抗剂,为高血压患者尤其难治性高血压患者带来了新的治疗方式,具有里程碑意义。本文对阿普昔腾坦的作用机制、药物特性及相关临床试验等进行系统介绍。

1 阿普昔腾坦的作用机制

阿普昔腾坦主要通过靶向抑制内皮素系统发挥降压作用。1988年Yanagisawa等^[6]首次发现内皮素-1的存在,此后内皮素正式进入公众视野被广泛研究。内皮素-1/2/3为3种分别含21、31、32个氨基酸的生物活性肽异构体,在体内功能和分布具有差异,其中内皮素-1在体内含量最丰富,存在于大部分器官,主要来源为经血管内皮细胞的内皮素转换酶-1/2(endothelin converting enzymes-1/2, ECE-1/2)裂解大内皮素-1所得,是迄今为止发现的最有效的血管收缩物质之一。内皮素-1以旁分泌或自分泌方式起作用,凝血酶、血红素、葡萄糖、肾上腺素、血管紧张素Ⅱ、血管加压素、胰岛素和一些小分子肽如瘦素、细胞因子、生长因子,及低剪切应力、缺氧等因素可促进内皮细胞分

泌内皮素-1,而前列环素、一氧化氮和剪切应力升高会抑制内皮素-1分泌^[7]。内皮素-1与G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)结合,通过GPCR信号通路发挥生理和病理效应(图1)^[8]。内皮素受体A(endothelin receptor A, ETA)主要分布于血管平滑肌细胞,对内皮素-1/2的亲合力大于内皮素-3,研究表明在生理和病理状态下均存在依赖内皮素-1的ETA介导的缩血管效应^[9-11]。在高盐饮食诱导的盐敏感性高血压动物模型中,内皮素-1通过ETA介导血压升高、病理性血管重塑,同时内皮素-1增加氧化应激反应,导致血管内皮功能异常^[12-17],阻断ETA可防止血管纤维化^[18]。内皮素受体B(endothelin receptor B, ETB)主要分布于血管内皮细胞,对三种内皮素亲合力相当,生理情况下可拮抗ETA的缩血管作用^[19-20],然而有研究表明高血压患者体内ETB可介导缩血管作用,并且髓系特异性ETB敲除可以减少高血压靶器官损害^[7,21]。除此之外,内皮素-1可以通过ETA/B刺激肾上腺合成醛固酮^[22]。研究发现,在未控制的2级高血压患者体内血管前内皮素原mRNA水平升高,ETA介导的作用增强^[23]。此外,内皮素系统在难治性高血压易感性人群中较为活跃,例如肥胖患者、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者等^[24-26]。以上证据提示阻断ETA/B在治疗难治性高血压、减轻终末靶器官损害方面具有潜在价值。

2 阿普昔腾坦的药理特性

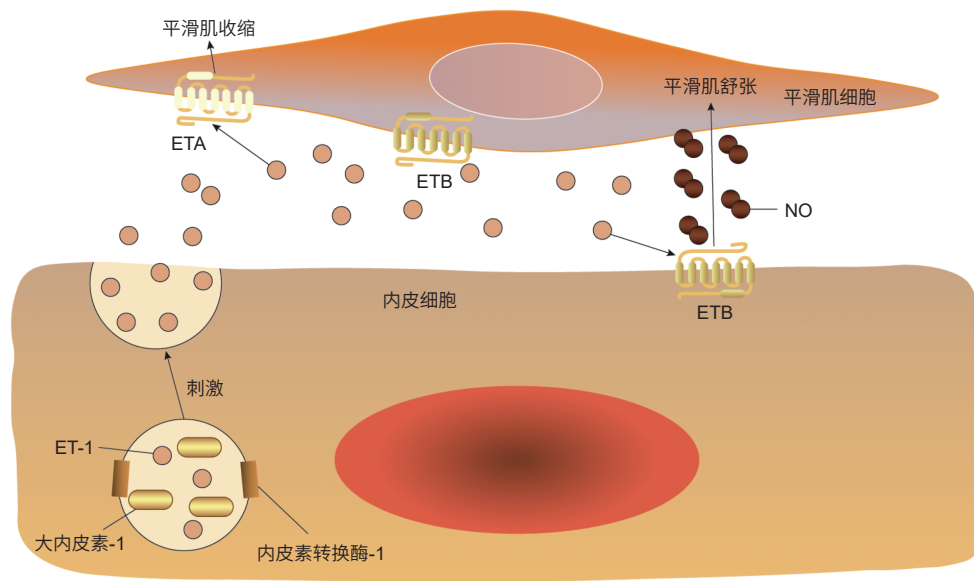
阿普昔腾坦(图2)是一类口服强效双内皮素受体拮抗剂,在人体内的半衰期为44h,长于马昔腾坦(阿普昔腾坦是其活性代谢产物)。体外实验表明,阿普昔腾坦作用于ETA和ETB的有效比为16:1,而内皮素-1通过ETB从体内清除,当观察到血浆内皮素-1升高时,体内ETB清除内皮素-1已达到最大效应,此时体内ETA已被充分阻滞^[27-29]。已有多项试验观察到阿普昔腾坦的降压作用,为阿普昔腾坦用于难治性高血压治疗奠定了基础(表1)。

2.1 在动物模型中的药理特征 Trenszt等^[30]研究了大鼠体内阿普昔腾坦的药理特征、药代动力学和药效学,结果显示,在正常血压大鼠体内,阿普昔腾坦剂量

依赖性升高内皮素-1 血浆浓度,且给药剂量 ≥ 10 mg/kg 的大鼠血浆内皮素-1 水平与只给溶剂的对照组有明显差异($P < 0.01$)。在两种血浆肾素活性有显著差异的高血压模型大鼠体内,单次剂量阿普昔腾坦对低肾素活性高血压模型(醋酸去氧皮质酮-盐诱导大鼠,盐敏感性大鼠)的降压作用强于正常/高肾素活性高血压模型(自发性高血压大鼠),在正常/高肾素活性高血压模型(自发性高血压大鼠)中降压作用强于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂。在低肾素活性高血压大鼠体内,未治疗组内皮素-1 水平增加,血管内皮功能紊乱、血管收缩、肾血管阻力增加,可导致钠排泄减少和血容量扩

张、左心室肥厚、心肌间质纤维化和明显炎性细胞浸润;而治疗组多种剂量(0、1、10、100 mg/kg)连续给药 28 d 后,发现 10 和 100 mg/kg 组的低肾素高血压大鼠血压、肾血管阻力有显著改善,左心室质量和脑利尿钠肽水平改变无统计学意义。

药物相互作用方面, Trenszer 等^[30] 证明阿普昔腾坦在低肾素活性高血压模型中与缬沙坦或依那普利有协同降压作用,在正常/高肾素活性高血压模型中仅与缬沙坦有协同降压作用,且联合治疗的血药浓度与单药治疗无明显差异。RAAS 抑制剂联合阿普昔腾坦与 RAAS 抑制剂联合螺内酯的降压作用相比无明显差异,但 RAAS 抑制剂联合阿普昔腾坦对肾功能的影响更小。



注: ET-1 为内皮素-1; ETA 为内皮素受体 A; ETB 为内皮素受体 B; NO 为一氧化氮。

图 1 内皮素通路病理作用机制图^[8]

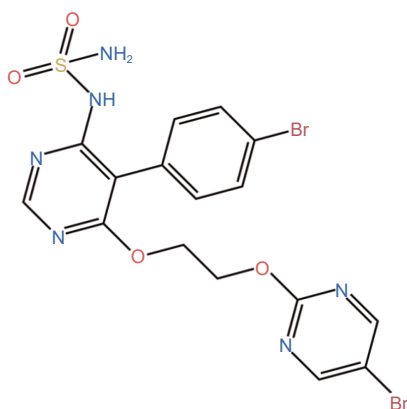


图 2 阿普昔腾坦的化学结构式

2.2 在健康受试者中的药理特征 Sidharta 等^[28] 进行了一项单中心随机对照双盲的单、多次阿普昔腾坦剂量递增反应试验,结果显示健康成人单次给药(5~600 mg)和多次给药(10 d, 100 mg/d)均耐受性良好,不

良事件程度轻,但有发生率随着药物剂量升高而升高、程度加重的趋势,其中头痛是最常见的不良事件,在老年群体中得出的结果与此一致。此外,单次给药受试者血红蛋白浓度、心电图指标(包括校正后 QT 间期、心率、PR 间期、QRS 波)、体重未见明显改变,多次给药受试者血红蛋白和红细胞压积下降,体重增加,间接表明有体液潴留,需进一步扩大样本量探索其安全性,尤其对合并肾功能不全和有其他合并症的老年患者群体。

阿普昔腾坦水溶性差,单次给药(5、25、100、300、600 mg)达峰时间(time to reach maximum plasma concentration, T_{max})、峰浓度(maximum plasma concentration, C_{max})、从给药时间到最后一次测量时间 t 的药时曲线下面积(area under the plasma concentration time curve from time 0 to time t , AUC_{0-t})、从给药时间到 ∞ 时间的药时曲线下面积(area under the plasma

concentration time curve from time 0 to time ∞ , $AUC_{0-\infty}$)随剂量升高而升高,消除半衰期(terminal elimination half-life, $t_{1/2}$)在 100 mg 时最高,但 C_{max} 值与给药剂量不成正比;多次给药(10 d, 5、25、100 mg/d)在第 8 天达稳定状态,稳态峰浓度、稳态药时曲线下面积随剂量升高而升高,且 C_{max} 值与给药剂量成正比。给药剂量 ≥ 25 mg

时血浆内皮素-1 浓度会剂量依赖性增加,提示连续给药具有可行性。单次给药后在人体内 8.5~9 h 达到 C_{max} , $t_{1/2}$ 为 41.3~46.8 h;多次给药达稳定状态的情况下再次给药在人体内 4~7 h 达到 C_{max} , $t_{1/2}$ 为 41.6~48.8 h,无明显差异。高脂高能量饮食/禁食、年龄、性别对阿普昔腾坦的药理特性无显著影响。

表 1 阿普昔腾坦相关研究

研究类型	阶段	试验号	对象	内容	文献
动物实验			盐敏感性大鼠	药代动力学、药效学、药物相互作用	[30]
临床试验	首次人类试验		健康成人	药代动力学、药物安全性	[28]
	I 期	NCT03100591	健康男性(45~65岁)	药代动力学和代谢性研究	[31]
		NCT03165071	严重肾功能损伤受试者	与健康人的药代动力学、药物安全性是否有差异	[32]
		NCT04252495	肝功能中度损伤受试者	与健康人的药代动力学、药物安全性是否有差异	[33]
		NCT03586570	健康日本成人	与高加索人的药代动力学、药物安全性是否有差异	[34]
		NCT02708004	高盐饮食的健康成人	用药后的体液稳态	[35]
	II 期	NCT02603809	1~2级高血压患者	药物剂量探索	[36]
	III 期	NCT03541174	难治性高血压患者	药效学、药物安全性	[37]

一项单中心开放标签的 I 期研究(NCT03100591)纳入 45~65 岁的 6 名男性健康受试者,于第一天给予放射性同位素标记的 25 mg 阿普昔腾坦胶囊,随后定期采集受试者的血、尿、粪便样本,研究阿普昔腾坦吸收、分布、代谢、排泄过程^[31]。结果提示,阿普昔腾坦在全血和血浆中的吸收速率和代谢速率都较慢,在人红细胞中很少分布(全血和血浆 T_{max} 分别为 6 h 和 4 h; $t_{1/2}$ 分别为 151 h 和 111 h; C_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 全血/血浆比分别为 0.59 和 0.63)。阿普昔腾坦有多条代谢途径,贡献超过 25% 的途径有两条:一为葡萄糖苷化阿普昔腾坦生成 $C_{22}H_{24}Br_2N_6O_9S$ (25.1%);二为部分水解磺酰胺生成 $C_{16}H_{13}Br_2N_5O_3$,通过 $C_{16}H_{13}Br_2N_5O_3$ 及其代谢产物排泄(31.4%)。上述代谢物的生成不依赖于细胞色素氧化酶 P450(cytochrome P450, CYP450),所以阿普昔腾坦与 CYP450 抑制剂或诱导剂的相互作用可能性较小,对于有多种合并症的老年人来说这是一大优势。14 d 内的尿液和粪便放射性代谢产物回收率(95%CI)为 77.10%(70.67%~84.12%),稍低于界限值 80%~90%,可能受较长血浆 $t_{1/2}$ 的影响,其中分布在尿液样本中的占大多数,占 52.12%(46.41%~58.54%)^[38-39],是主要的排泄途径。

2.3 在特殊情况受试者中的药理特征 多项临床试验研究了阿普昔腾坦在特殊受试者体内的药理特性。一项单中心开放标签 I 期临床试验(NCT03165071)探究了有严重肾功能损伤[平均估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为 21.9 mL/(min·1.73 m²)]的高血压受试者是否需要调整药物剂量^[32]。给受试者单次 50 mg 阿普昔腾坦,其吸收过程

与健康受试者相似,分别在给药 7.6 h 和 5 h 后达 C_{max} ,严重肾功能损伤受试者和健康人的 C_{max} 无差异,平均值比(90%CI)为 1.04(0.85~1.28), T_{max} 、血浆蛋白结合率均无显著差异,但观察到严重肾功能损伤受试者有轻微排泄变慢, $t_{1/2}$ 变长(药物在严重肾功能损伤受试者和健康人体内的 $t_{1/2}$ 分别为 53.2 h 和 47.4 h),药物暴露量增加(AUC_{0-4} 、 $AUC_{0-\infty}$ 分别升高 32%、34%)现象。研究表明严重肾功能损伤患者药物耐受性良好,不良事件少且与临床不相关,与前文研究结果一致,药代动力学无显著改变,无需特意调整用药剂量。另一项开放标签的 I 期临床试验探究阿普昔腾坦在肝功能中度损伤(Child-Pugh B 分级)受试者中的药理学特征(NCT04252495)^[33]。给受试者单次 25 mg 阿普昔腾坦,吸收、分布与健康受试者无明显差异,排泄变慢, $t_{1/2}$ 变长(56.4 h 比 48.3 h),药物暴露量增加($AUC_{0-\infty}$ 升高 23%)。肝损伤受试者药物耐受性良好,8 位受试者中仅有 1 位出现头痛症状。研究表明药代动力学无显著改变,对于轻、中度肝损伤患者无需特意调整用药剂量。但上述两个临床试验纳入的患者数量均低于 10,观察期短于 1 月,结果有一定局限性。在临床使用中肝肾功能不全患者依然要谨慎使用。

Fontes 等^[34]研究了阿普昔腾坦在日本人体内的药理特性(NCT03586570)。给 25 mg/d 的阿普昔腾坦共 10 d,日本人和白人在药代动力学方面无明显差异,达稳态后 C_{max} 分别为 4 h 和 3 h, $t_{1/2}$ 分别为 49.1 h 和 48.8 h,累计指数均为 3,给药间隔期间 C_{max} 和给药期间 AUC 的几何平均比率约为 1.00(0.87~1.30)。结果提示,日本人对阿普昔腾坦耐受性、安全性良好,无需

因为种族不同而调整用药剂量。

一项双盲随机安慰剂对照试验探究了阿普昔腾坦在高盐饮食的正常受试者中的副作用(NCT02708004)^[35],对28位受试者分别给药10、25、50 mg/d,连续9 d,结果发现,受试者有不同程度的体液潴留,体重分别增长0.43(0.05~0.80)、0.77(0.03~1.51)、0.83(0.33~1.32) kg,最大血浆容积增加5.5%且不随药物剂量改变,血红蛋白和尿酸浓度降低。10 mg组和25 mg组受试者尿钠分泌减少但50 mg组尿钠排泄增加,提示阿普昔腾坦会在无明显钠潴留的情况下造成显著体液潴留,这可能是体液重新分布所致,暂无法解释不同患者之间反应性体重增加的异质性。受试者耐受性良好,仅有个别受试者有轻至中度的头痛,无外周性水肿发生。

2.4 在高血压患者中的药理特征 Verweij等^[36]探究了阿普昔腾坦单药治疗在原发性高血压患者中的剂量反应特征,是第一个阿普昔腾坦应用于原发性高血压的临床试验(NCT02603809)。在这项多中心双盲平行随机对照Ⅱ期临床试验中,对1、2级原发性高血压患者($n=430$)做多次剂量递增(5、10、25、50 mg/d,共8周)反应试验,结果显示与安慰剂和20 mg/d的赖诺普利相比,10、25、50 mg/d的阿普昔腾坦可显著降低患者的诊室血压和24 h动态血压。25 mg组患者血压降低最为明显(与安慰剂组相比,收缩压、舒张压分别降低9.90、6.99 mmHg,1 mmHg=0.133 kPa);与25 mg组患者相比,未观察到50 mg组患者血压有更明显的降低,但血红蛋白浓度明显减少、血浆容积明显增加;而10 mg组患者血压降低程度仅有25 mg组的50%。据此推测10 mg剂量为阿普昔腾坦的最小有效量,最大耐受量在该试验中没有进行探索。一项荟萃分析指出,10 mg和25 mg剂量给药均可显著降低收缩压和舒张压^[40]。

患者对药物耐受性良好,不良事件发生率与安慰剂组和赖诺普利组无明显差异,常见头痛、鼻咽炎^[36]。4例患者出现外周性水肿(总计327例患者接受阿普昔腾坦治疗),其中3例患者观察到体重增加和血红蛋白浓度降低,提示体液潴留、血液稀释和体液重新分布。此外,阿普昔腾坦还可能引起肝转氨酶水平升高。总体上,试验组与对照组相比,会发生显著血浆血红蛋白、红细胞压积、白蛋白和尿酸浓度下降,剂量依赖性估计血浆容积(estimated plasma volume status, ePVS)增加,但没有明显体重变化^[36]。

Schlaich等^[37]基于NCT02603809的结果选择12.5、25 mg剂量阿普昔腾坦进行多中心盲法随机平行Ⅲ期临床试验(NCT03541174),于2022年正式发表,预示着双内皮素受体拮抗剂治疗难治性高血压的可行性。

试验分为4阶段,分别为纳入符合条件的患者并使用单片三联复方制剂(氨氯地平/缬沙坦/氢氯噻嗪)最大耐受剂量治疗4周、单片三联复方制剂基础上补充安慰剂治疗4周、阿普昔腾坦治疗48周、随访30 d。其中阿普昔腾坦治疗分为3部分:双盲随机对照设计,阿普昔腾坦12.5、25 mg和安慰剂按人数1:1:1治疗4周(第1部分);随后患者单盲,阿普昔腾坦25 mg治疗32周(第2部分);最后重新随机分配患者,双盲对照,阿普昔腾坦、安慰剂1:1治疗12周(第3部分)。主要终点为基线至4周及阶段3基线至40周的诊室收缩压值变化,次要终点为基线至4周及阶段3基线至40周的诊室舒张压值变化和动态血压值变化,36周至38、44、48周的尿白蛋白-肌酐比值变化。

研究结果表明^[37],阿普昔腾坦短期疗效强于安慰剂,12.5、25 mg药物治疗4周后诊室收缩压分别降低(15.3±0.9)、(15.2±0.9) mmHg,安慰剂组降低(11.5±0.9) mmHg,差异有统计学意义($P=0.0042$ 、 0.0046);诊室舒张压也降低,比安慰剂组分别低3.9(2.3~5.6)、4.5(2.9~6.1) mmHg。亚组分析显示,在年龄≥75岁、大量蛋白尿(尿白蛋白-肌酐比值>300 mg/g)、慢性肾功能不全3~4期患者中阿普昔腾坦降压效果更加显著。第4周药物组尿白蛋白-肌酐比值分别下降了28%和31%,与安慰剂组上升5%相比,有明显的肾功能改善。36周至40周,阿普昔腾坦停药组诊室收缩压上升5.8(3.7~7.9) mmHg($P<0.01$),舒张压上升5.2(3.8~6.6) mmHg($P<0.01$),与阿普昔腾坦治疗组的差异一直持续至48周,尿白蛋白-肌酐比值相比治疗组升高。亚组分析显示,基线慢性肾功能不全3~4级患者停药后尿白蛋白-肌酐比值升高比基线eGFR>70 mL/(min·1.73 m²)的患者更加显著,代表阿普昔腾坦在基线慢性肾功能不全3~4级的患者中比在基线eGFR>70 mL/(min·1.73 m²)的患者中效果更强。动态血压监测结果与上述一致。

研究发现^[37],患者对阿普昔腾坦耐受性良好,最常见的不良事件为轻至中度水肿或体液潴留,尤其在基线肾功能不全患者中(12.5 mg、25 mg、安慰剂组4周水肿或体液潴留发生率分别为9.1%、18.4%、2.1%;25 mg组36周水肿或体液潴留发生率为18.2%;25 mg、安慰剂组48周水肿或体液潴留发生率为2.6%和1.3%)。此外,试验过程中共有13例患者死亡(总计488例患者接受第一部分阿普昔腾坦治疗),均被判定为与治疗无关;11例患者因心力衰竭需要住院,均为非致死性;没有观察到阿普昔腾坦有肝毒性;12.5 mg、25 mg阿普昔腾坦可显著降低血浆血红蛋白浓度(12.5 mg组、25 mg组、安慰剂组血浆血红蛋白浓度分别降低8.0、8.5、0.4 g/L),中度升高患者体重,轻

微降低 eGFR, 轻微升高氨基末端脑利尿钠肽前体和心房利钠肽原中间片段。在停用阿普昔腾坦后, 仅 eGFR 仍保持稳定, 其余指标均有反向改变。上述结果显示阿普昔腾坦整体短期、长期疗效强于安慰剂, 耐受性好, 副作用少, 应用于难治性高血压患者有广阔前景。

3 阿普昔腾坦与其他内皮素受体拮抗剂比较

除阿普昔腾坦外, 之前已有 3 种内皮素受体拮抗剂被美国 FDA 批准用于临床治疗, 即波生坦、安立生坦和马昔腾坦(表 2), 阿普昔腾坦、马昔腾坦同波生坦均是双向内皮素受体拮抗剂, 而安立生坦为选择性 ETA 拮抗剂, 双向内皮素受体拮抗剂治疗效果是否强于 ETA 拮抗剂还需进一步验证。这四种药物均是作用于内皮素受体通路的药物, 但波生坦、安立生坦和马昔腾坦具有高度肺组织特异性, 均用于治疗肺动脉高压, 可改善肺动脉高压患者的运动能力和减缓病情恶化, 而阿普昔腾坦作为马昔腾坦的活性代谢产物, 可作用于全身, 且是内皮素受体通路第一个可作用于全

身的药物, 可用于治疗难治性高血压。此外, 这四种药物均具有胚胎-胎儿毒性, 禁用于妊娠妇女, 且这四种药物均经肝脏和肾脏排泄, 具有肝毒性和肾毒性, 肝、肾功能不全患者慎用。阿普昔腾坦的半衰期是其他三种药物的 3~4 倍, 药效持续时间更长。与其他三种药物相比, 阿普昔腾坦不良反应较少, 主要为水肿/液体潴留, 也是其应用于临床需要重点关注的一点。早在 2009 年就有应用达卢生坦治疗难治性高血压的 III 期临床试验结果发表^[41], 但因治疗组高达 12% 和 28% 的水肿和液体潴留发生率, 该药未有进一步进展。PRECISION [a research study to show the effect of aprocitentan in the treatment of difficult to control (resistant) high blood pressure (hypertension) and find out more about its safety] 试验中治疗组均服用强效利尿剂, 这也可能是阿普昔腾坦水肿/液体潴留发生率低的原因, 目前阿普昔腾坦临床数据不足, 仍需进一步临床应用补充数据。

表 2 已上市的内皮素受体拮抗剂

内皮素受体拮抗剂	获美国FDA批准时间	拮抗受体	适应证	代谢器官	临床药理特性	
					T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
波生坦 ^[42-43]	2001年	ETA/B	肺动脉高压、肺性高血压	肝	6.5	7.3
安立生坦 ^[44-45]	2007年	ETA	肺动脉高压、肺性高血压	肝	1.7~3.3	9.0~15.0
马昔腾坦 ^[27]	2013年	ETA/B	肺动脉高压、肺性高血压	肝、肾	5.0~8.5	16.0
阿普昔腾坦 ^[28]	2024年	ETA/B	难治性高血压	肝、肾	3.0~9.0	41.3~48.8

注: FDA为食品与药品监督管理局; ETA/B为内皮素受体A/B; ETA为内皮素受体A; T_{max}为达峰时间; t_{1/2}为半衰期。

4 总结

阿普昔腾坦通过拮抗体内内皮素受体(尤其是ETA), 舒张血管、减少醛固酮生成、抑制交感活性从而发挥降压作用。多个 I 期试验研究阿普昔腾坦药代动力学、药效学、药物相互作用和在特殊人群中的应用, 证实阿普昔腾坦可与其他药物合用降压, 肝或肾功能不良的受试者也无需调整用药剂量。阿普昔腾坦 II、III 期临床试验结果证实其应用于难治性高血压有确切疗效, 患者诊室血压和 24 h 动态血压均有改善, 且安全性较好, 不良事件程度轻, 多为头痛、体液潴留、外周性水肿。当然美国 FDA 批准阿普昔腾坦上市后, 尚需来自临床实践的进一步验证。

参考文献

[1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants[J]. Lancet, 2021, 398(10304): 957-980.

[2] Wang JG, Zhang W, Li Y, et al. Hypertension in China: epidemiology

and treatment initiatives[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(8): 531-545.

[3] Wu C, Wang Y, Zhang W, et al. Prevalence and characteristics of apparent treatment-resistant hypertension in older people in China: a cross-sectional study[J]. Clin Exp Hypertens, 2019, 41(8): 753-758.

[4] Kaczmarski KR, Sozio SM, Chen J, et al. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 138.

[5] Dechend R, Delles C. Endothelin antagonists and the quest for a new therapeutic option in resistant hypertension[J]. Lancet, 2022, 400(10367): 1900-1901.

[6] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. Nature, 1988, 332(6163): 411-415.

[7] Schiffrin EL, Pollock DM. Endothelin system in hypertension and chronic kidney disease[J]. Hypertension, 2024, 81(4): 691-701.

[8] Heidari Nejad S, Azzam O, Schlaich MP. Dual endothelin antagonism with aprocitentan as a novel therapeutic approach for resistant hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2023, 25(10): 343-352.

[9] Schiffrin EL. Does endothelin-1 raise or lower blood pressure in humans?[J]. Nephron, 2018, 139(1): 47-50.

[10] Haynes WG, Webb DJ. Contribution of endogenous generation of endothelin-1 to basal vascular tone[J]. Lancet, 1994, 344(8926): 852-854.

- [11] Verhaar MC, Strachan FE, Newby DE, et al. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade[J]. *Circulation*, 1998, 97(8): 752-756.
- [12] Deng LY, Schiffrin EL. Effects of endothelin on resistance arteries of DOCA-salt hypertensive rats[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262(6 Pt 2): H1782-H1787.
- [13] Larivière R, Thibault G, Schiffrin EL. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive but not in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1993, 21(3): 294-300.
- [14] Schiffrin EL, Larivière R, Li JS, et al. Deoxycorticosterone acetate plus salt induces overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1995, 25(4 Pt 2): 769-773.
- [15] Amiri F, Virdis A, Neves MF, et al. Endothelium-restricted overexpression of human endothelin-1 causes vascular remodeling and endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110(15): 2233-2240.
- [16] Rautureau Y, Coelho SC, Fraulob-Aquino JC, et al. Inducible human endothelin-1 overexpression in endothelium raises blood pressure via endothelin type A receptors[J]. *Hypertension*, 2015, 66(2): 347-355.
- [17] Coelho SC, Berillo O, Caillon A, et al. Three-month endothelial human endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 208-216.
- [18] Park JB, Schiffrin EL. Cardiac and vascular fibrosis and hypertrophy in aldosterone-infused rats: role of endothelin-1[J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(2 Pt 1): 164-169.
- [19] Davenport AP, O'Reilly G, Kuc RE. Endothelin ETA and ETB mRNA and receptors expressed by smooth muscle in the human vasculature: majority of the ETA sub-type[J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 114(6): 1110-1116.
- [20] Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, et al. Endothelin[J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68(2): 357-418.
- [21] Guyonnet L, Czopek A, Farrah TE, et al. Deletion of the myeloid endothelin-B receptor confers long-term protection from angiotensin II-mediated kidney, eye and vessel injury[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1193-1209.
- [22] Rossi G, Albertin G, Belloni A, et al. Gene expression, localization, and characterization of endothelin A and B receptors in the human adrenal cortex[J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(3): 1226-1234.
- [23] Schiffrin EL, Deng LY, Sventek P, et al. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(1): 57-63.
- [24] Grubbs AL, Anstadt MP, Ergul A. Saphenous vein endothelin system expression and activity in African American patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(7): 1122-1127.
- [25] Parrinello G, Scaglione R, Pinto A, et al. Central obesity and hypertension: the role of plasma endothelin[J]. *Am J Hypertens*, 1996, 9(12 Pt 1): 1186-1191.
- [26] Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure[J]. *J Hypertens*, 1999, 17(1): 61-66.
- [27] Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 327(3): 736-745.
- [28] Sidharta PN, Melchior M, Kankam MK, et al. Single- and multiple-dose tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the dual endothelin receptor antagonist apocritentan in healthy adult and elderly subjects[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 949-964.
- [29] Löffler BM, Breu V, Clozel M. Effect of different endothelin receptor antagonists and of the novel non-peptide antagonist Ro 46-2005 on endothelin levels in rat plasma[J]. *FEBS Lett*, 1993, 333(1/2): 108-110.
- [30] Trensz F, Bortolamiol C, Kramberg M, et al. Pharmacological characterization of apocritentan, a dual endothelin receptor antagonist, alone and in combination with blockers of the renin angiotensin system, in two models of experimental hypertension[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3): 462-473.
- [31] Sidharta PN, Fischer H, Dingemans J. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of apocritentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans[J]. *Curr Drug Metab*, 2021, 22(5): 399-410.
- [32] Sidharta PN, Ulè I, Dingemans J. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of apocritentan, a dual endothelin receptor antagonist, in subjects with severe renal function impairment[J]. *Clin Drug Investig*, 2019, 39(11): 1117-1123.
- [33] Fontes M, Dingemans J, Halabi A, et al. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of the dual endothelin receptor antagonist apocritentan in subjects with moderate hepatic impairment[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19067.
- [34] Fontes M, Dingemans J, Sidharta PN. Multiple-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of apocritentan, a dual endothelin receptor antagonist, in healthy Japanese and Caucasian subjects[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2021, 10(7): 718-725.
- [35] Gueneau de Mussy P, Sidharta PN, Wuerzner G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist apocritentan on body weight and fluid homeostasis in healthy subjects on a high sodium diet[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(3): 746-753.
- [36] Verweij P, Danaietash P, Flamion B, et al. Randomized dose-response study of the new dual endothelin receptor antagonist apocritentan in hypertension[J]. *Hypertension*, 2020, 75(4): 956-965.
- [37] Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, et al. Dual endothelin antagonist apocritentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1927-1937.
- [38] Coppola P, Andersson A, Cole S. The importance of the human mass balance study in regulatory submissions[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(11): 792-804.
- [39] Roffey SJ, Obach RS, Gedge JI, et al. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabeled drugs[J]. *Drug Metab Rev*, 2007, 39(1): 17-43.
- [40] Mahfooz K, Najeed S, Tun HN, et al. New dual endothelin receptor antagonist apocritentan in hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(7): 101686.
- [41] Weber MA, Black H, Bakris G, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9699): 1423-1431.
- [42] Rubin LJ, Roux S. Bosentan: a dual endothelin receptor antagonist[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2002, 11(7): 991-1002.
- [43] Dingemans J, van Giersbergen PL. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(15): 1089-1115.
- [44] Zhao Q, Guo N, Chen J, et al. Comparative assessment of efficacy and safety of ambrisentan and bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(2): 146-156.
- [45] Newman JH, Kar S, Kirkpatrick P. Ambrisentan[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(9): 697-698.