

Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.

АМБРИЗЕНТАН: ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ПОМОЩЬЮ СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЫ СИСТЕМЫ ЭНДОТЕЛИНА

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ,
институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова,
г. Москва, Россия

Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I. E.

AMBRISENTAN: THE POSSIBILITY OF THE TREATMENT FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE SELECTIVE BLOCKADE OF THE ENDOTHELIN SYSTEM

Russian cardiology research complex,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Оптимизация медикаментозной терапии лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) связана с внедрением в клиническую практику высокоэффективных лекарственных препаратов патогенетического действия, воздействующих на основные мишени заболевания – активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1), дефицит эндогенного простациклина и оксида азота. Роль ЭТ-1 в патогенезе ЛАГ обусловлена мощным вазоконстриктивным действием, способностью вызывать клеточную пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста цитокинов, биологически активных веществ.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) – это важнейший класс ЛАГ-специфической терапии, включающий два препарата – неселективный АРЭ бозентан и селективный – амбризентан. Доказательная база, связанная с применением амбризентана при ЛАГ, включает три ключевых исследования: тестирование различных дозовых режимов препарата; 2 рандомизированных, плацебоконтролируемых, двойных слепых клинических исследования; исследование с переводом на терапию амбризентаном больных с непереносимостью других АРЭ.

В исследовании по изучению дозовых режимов амбризентана увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) имело дозозависимый характер. При применении препарата в дозах от 1 мг до 10 мг к 12 нед. наблюдалось существенное увеличение дистанции в Т6МХ: от 33,9 м при применении дозы 1 мг ($p=0.003$) до +38,1 м при назначении 5 мг ($p=0.001$). В двух 12-недельных, рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 (Ambrisentan in PAH-a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением толерантности к физическим нагрузкам по данным Т6МХ: от +22 м до +59 м при применении дозы 2,5 мг ($p=0.022$) и 10 мг ($p<0.001$), соот-

SUMMARY

The optimization of the drug therapy for pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with the introduction into clinical practice of highly effective drugs of pathogenetic action affecting the main targets of disease - activating the endothelin (ET-1) system, deficiency of endogenous prostacyclin and nitric oxide. The role of ET-1 in the pathogenesis of PAH due to powerful vasoconstrictive action, the ability to induce cell proliferation and differentiation, production of growth factors, cytokines, biologically active substances.

Endothelin receptor antagonists (ERAs) – is the most important class of PAH- specific therapies, including two drugs – nonselective ERA bosentan and selective ERA – ambrisentan. The evidence base related to the application ambrisentan in PAH includes three key studies: testing of different dose regimes of the drug; 2 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical studies and the study with replacement of ERAs on ambrisentan in patients intolerant other ERAs.

In the study on ambrisentan dosage regimes testing increase of the distance in 6 - minute walk distance (6-MWT) was dose-dependent. Using the drug in doses ranging from 1mg to 10 mg to 12 wks. there achieved a significant increase in 6-MWT distance of 33.9 m with 1mg dose ($p=0.003$) to 38.1m with 5mg ($p=0.001$). In two 12wk randomized, placebo-controlled studies ARIES- 1 and ARIES- 2 (Ambrisentan in PAH-a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) the treatment with ambrisentan resulted to the significant increase of exercise tolerance according to 6-MWT from 22 m to 59 m when using the dose of 2.5mg ($p = 0.022$) and 10mg ($p < 0.001$), respectively. Ambrisentan treatment helped to reduce the need for lung transplantation, atrial septostomy, hospitalization for PAH progression. Achieved improvement was maintained for 2-year treatment with

ветственно. Лечение амбризентаном способствовало уменьшению потребности в трансплантации лёгких, предсердной септостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛАГ. Достигнутое улучшение сохранялось в течение 2-годичного лечения амбризентаном. Терапия амбризентаном характеризовалась хорошей переносимостью. К 12 нед. лечения амбризентаном частота повышения печёночных трансаминаз и билирубина была существенно ниже, чем при применении плацебо (0,8% по сравнению с 2,3%, соответственно).

При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных, получавших амбризентан, составила 91%, 82% и 74%, соответственно. Если к 1 году наблюдения у больных сохранялся прирост дистанции в 6МХ во всех дозовых группах амбризентана, то ко 2 и 3 году лечения стабильный эффект сохранялся только у больных, получавших 5 и 10 мг амбризентана.

У пациентов с побочными явлениями на фоне приёма бозентана или ситакзентана при переводе на амбризентан не наблюдалось повышения печёночных трансаминаз.

Таким образом, лечение амбризентаном приводило к улучшению клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышению толерантности к физическим нагрузкам, увеличению времени до развития клинического ухудшения. Благоприятные эффекты терапии амбризентаном показаны при длительном назначении, по меньшей мере, в течение 3 лет. В 2012 г. амбризентан был одобрен Фармкомитетом в нашей стране для лечения больных с ЛАГ функционального класса II-III в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки.

Ключевые слова: лёгочная артериальная гипертензия, эндотелин-1, антагонисты рецепторов эндотелина, амбризентан.

ambrisentan. Ambrisentan therapy was well tolerated. By 12 weeks the frequency of transaminases and bilirubin elevations was significantly lower with ambrisentan than for placebo group (0.8% versus 2.3%, respectively).

Long-term follow up in the open study in 383 patients treated with ambrisentan, 95% of patients were alive at 1 year and 94 % of patients continued the treatment.

Patients with adverse events when receiving bosentan or sitakzentan after translation to ambrisentan had no increase of liver transaminases.

Thus, treatment with ambrisentan in PAH pts. resulted in the improvement of clinical symptoms and hemodynamic parameters, the increase in exercise tolerance and the prolongation of the time to the development of clinical deterioration. Favorable effects of long-term therapy with ambrisentan are shown for at least 2 years. In 2012 ambrisentan was approved by the Russian National Pharmacological Committee for the treatment of patients with PAH (Functional Classes II-III) at the dose of 5 mg and 10 mg PO.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, endothelin-1, endothelin receptor antagonists, ambrisentan.

Контактная информация:

Чазова

Ирина Евгеньевна

Профессор, член-корр. РАМН, директор Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ,
тел.: 8-495-415-52-05

Наконечников

Сергей Николаевич

Д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи
ФПДО МГМСУ МЗ РФ, Учёный секретарь ФГБУ РКНПК МЗ РФ,
тел.: 8-495-414-61-18, snn_cardio@mail.ru

Мартынюк

Тамила Витальевна

К. м. н., ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий
Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ РФ,
тел.: 8-495-414-64-50, trukhiniv@mail.ru

Термин «лёгочная гипертензия» (ЛГ) объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [1,2]. На протяжении ряда десятилетий, начиная с 1973 г., когда состоялось I совещание Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблеме ЛГ, в качестве диагностических критериев ЛГ были установлены уровни среднего давления в лёгочной артерии (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое и ≥ 30 мм рт. ст. при физической нагрузке [2]. Эти критерии были представлены в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2007 г.) [1]. На IV мировом симпозиуме по ЛГ в 2008 г. был

предложен новый диагностический критерий ЛГ: ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренное при катетеризации правых отделов сердца [3].

Критериями прекапиллярной ЛГ являются следующие параметры, измеренные при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст.; давление заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.; нормальный или сниженный сердечный выброс (СВ) [3]. Повышенный СВ может определяться при гиперкинетических состояниях – системно-лёгочных шунтах, анемии, тиреотоксикозе. Критерии прекапиллярной ЛГ выявляются при лёгочной артериальной гипертензии, ЛГ вследствие патологии лёгких, хронической тромбоэмболической ЛГ,

Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ
(Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества ESC/ ERS, 2009 г.)

1. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ):
1.1 Идиопатическая ЛГ
1.2. Наследуемая ЛГ (мутации BMPR2, ALK1, эндоглина (с или без наследственной геморрагической телеангиэктазии))
1.3. Индуцированная приёмом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная с:
1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани
1.4.2. ВИЧ-инфекцией
1.4.3. портальной гипертензией
1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-лёгочные шунты)
1.4.5. шистосомозом
1.4.6. хронической гемолитической анемией
1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных
1'. Лёгочная вено-окклюзионная болезнь /
Лёгочный капиллярный гемангиоматоз
2. Лёгочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:
• Систолическая дисфункция
• Диастолическая дисфункция
• Клапанные пороки
3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией:
• хроническая обструктивная болезнь лёгких
• интерстициальные заболевания лёгких
• другие заболевания лёгких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
• синдром альвеолярной гиповентиляции
• высокогорная ЛГ
• нарушения дыхания во время сна
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
5. Смешанные формы
• гематологические заболевания
• системные нарушения
• метаболические нарушения
• другие

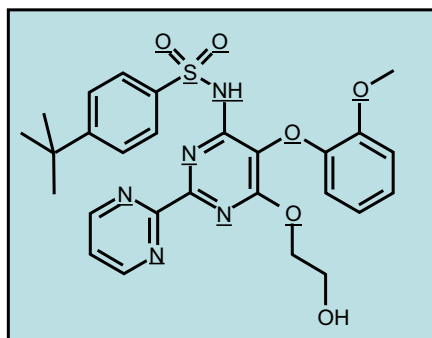
смешанных формах (группы 1,3,4,5). Посткапиллярная форма ЛГ с ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА, превышающим 15 мм рт. ст., характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) (таблица 1) [1,3].

Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии заболевания лёгких, хронической тромбоэмболии лёгочной артерии и т.д., в том числе, редких болезней, приводящих к повышению ДЛАСр. Группа

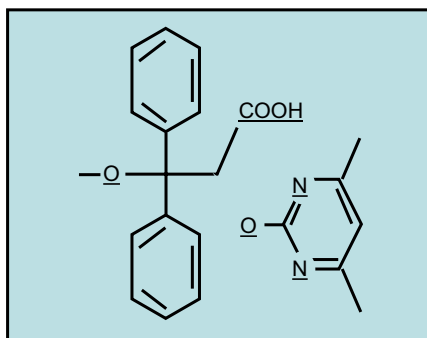
1 – ЛАГ – включает идиопатическую ЛГ (ИЛГ), наследуемые формы ЛАГ; ЛАГ, индуцированную приёмом лекарств и токсинов; ассоциированные формы вследствие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врождённых пороков сердца (системно-лёгочных шунтов), шистосомоза, хронической гемолитической анемии, а также персистирующую ЛАГ новорожденных [2,3].

В результате выявления основных патогенетических ми-

Рисунок 1. Антагонисты рецепторов эндотелина



Бозентан



Амбризентан

шенной ЛАГ, связанных с дисфункцией эндотелия, и проведения целого ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) с ЛАГ-специфическими препаратами с середины 90-х годов прошлого столетия за рубежом в клиническую практику внедрялись антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), блокирующие эффекты эндотелина-1 (бозентан, амбризентан); простаноиды, восполняющие дефицит эндогенного простагландина (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост); ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, восполняющие дефицит оксида азота (силденафил, тадалафил) [1,2,4-6].

В конце 2006 г. самым первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, одобренным Фармкомитетом в нашей стране, явился неселективный АРЭ бозентан. Применение лекарственных препаратов, блокирующих рецепторы эндотелина-1 (ЭТ-1), у пациентов с ЛАГ позволяет достигнуть существенного повышения физической активности, уменьшить выраженность клинических симптомов, замедлить темпы прогрессирования заболевания и улучшить выживаемость больных, что было показано в серии РКИ [1,2,4,7]. В настоящее время этот класс представлен двумя препаратами: сульфонамидным производным бозентаном и несульфонамидным производным амбризентаном, которые обладают различной аффинностью к различным подтипам рецепторов эндотелина (рисунок 1).

Вскоре в России появился селективный АРЭ – амбризентан (Волибрис®, ГлаксоСмитКляйн Трейдинг, Великобритания), одобренный в нашей стране для лечения больных с ЛАГ функционального класса II-III. В 2007 г. амбризентан – первый селективный АРЭ – был разрешен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛАГ с функциональным классом (ФК) (ВОЗ) II-III в дозе 5 и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. В 2008 г. препарат был одобрен для лечения ЛАГ (ФК II-III) в странах Евросоюза, в 2012 г. по тем же показаниям препарат был одобрен в нашей стране.

В настоящее время амбризентан – это единственный селективный АРЭ, поскольку еще один АРЭ, обладающий высокой селективностью по отношению к рецепторам типа А, ситазентан, в 2010 г. был запрещен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) для лечения больных ЛАГ в связи с доказанным необратимым гепатотоксическим эффектом.

Для выявления потенциальных преимуществ препаратов

неселективного или селективного действия были проведены экспериментальные работы и клинические исследования, которые показали отсутствие очевидных преимуществ АРЭ в зависимости от их селективности. Вместе с тем амбризентан обладает уникальным профилем фармакологических и фармакокинетических особенностей. АРЭ имеют клинически значимые различия, касающиеся метаболизма препаратов, лекарственных взаимодействий, в том числе при назначении в составе комбинированной терапии ЛАГ, а также профиля переносимости.

В представленном обзоре суммированы данные о селективном АРЭ амбризентане, что позволит практикующим врачам правильно осуществить выбор препарата, обеспечивающего блокаду рецепторов эндотелина, для лечения больных с ЛАГ.

Механизм действия антагонистов рецепторов эндотелина:

роль эндотелина-1 в патогенезе ЛАГ

Роль эндотелина-1 (ЭТ-1) в патогенезе ЛАГ обусловлена не только его выраженным вазоконстриктивным действием, но и комплексом эффектов, ответственных за развитие ремоделирования лёгочных сосудов [3,4]. Активация системы ЭТ-1 при ЛАГ подтверждает его роль в патогенезе заболевания, однако, пока не установлено, является ли его повышенная продукция причиной или следствием заболевания.

ЭТ-1 – пептид эндотелиального происхождения, состоящий из 21 аминокислоты, который относится к семейству эндотелинов, представленных в лёгочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, системе лёгочных сосудов [8]. Изоформы эндотелина ЭТ-2 и ЭТ-3, в отличие от ЭТ-1, образуются в других тканях организма. ЭТ-1 образуется из предшественника – большого эндотелина под действием эндотелин-превращающего фермента. Базальная продукция ЭТ-1 повышается в условиях гипоксии, а также может индуцироваться под действием адреналина, ангиотензина II, вазопрессина, трансформирующего фактора роста β, тромбина, интерлейкина-1β. ЭТ-1 оказывает паракринное действие, так как большая его часть секретируется в направлении базальной мембраны, в кровотоке же он обнаруживается в гораздо меньших концентрациях, чем в тканях [9].

ЭТ-1 является одним из наиболее мощных среди вазоконстриктивных медиаторов, характеризуется митогенной активностью в отношении гладкомышечных клеток и других типов клеток *in vitro*, оказывает влияние на дифференцировку клеток, продукцию факторов роста цитокинов, биологически активных веществ [8-10]. У больных с ЛГ различной этиологией определяются повышенные уровни ЭТ-1 в плазме крови [1,2,9]. В сравнительных исследованиях у больных с ИЛГ отмечались наиболее высокие концентрации по сравнению с группами пациентов с ЛГ вследствие врождённых и приобретённых пороков сердца, а также хронических заболеваний лёгких [11].

Эффекты эндотелина-1, обусловленные активацией рецепторов эндотелина типа А или типа В

Биологические эффекты ЭТ-1 реализуются за счет связывания с двумя типами рецепторов: типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках (ГМК) и фибробластах, и типа В (ЭТВ), расположенными преимущественно на эндотелиальных, в меньшей степени на ГМК, фибробластах и макрофагах [13]. Гемодинамические эффекты ЭТ-1 связаны с активацией ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК [12,13]. ЭТ-1, связываясь со специфическими рецепторами ГМК, активирует фосфолипазу С, вследствие чего образуется инозитол-трифосфат (диацилглицерол), в свою очередь активирующий протеинкиназу С, что приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция. В определенных кровеносных сосудах ЭТ-рецепторы ГМК связаны через G-протеин с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами. Поэтому в некоторых сосудистых бассейнах (например, в сосудах предплечья человека) антагонисты кальция способны ингибировать вызванную ЭТ-1 вазоконстрикцию [14].

Ранее считалось, что ЭТА-рецепторы, локализованные в ГМК сосудистой стенки, ответственны за развитие вазоконстрикции. Стимуляция ЭТВ-рецепторов, находящихся в эндотелии, приводит к освобождению окиси азота и /или простагличина. Преходящая вазодилатация при освобождении ЭТ-1 в просвет сосуда объясняется именно активацией этих рецепторов. Экспрессия ЭТВ-рецепторов обнаруживается и в ГМК, но в результате их стимуляции развивается вазоконстрикция, особенно при низких концентрациях ЭТ-1. Таким образом, основные сосудистые эффекты ЭТ – это преходящая вазодилатация, длительная, выраженная вазоконстрикция. Дисфункция эндотелия рассматривалась как следствие сниженной экспрессии или нарушения функции ЭТВ-рецепторов [15].

Активация ЭТВ-рецепторов эндотелия способствует повышению клиренса ЭТ-1 в лёгких, почках, печени. При анализе соотношения уровней ЭТ-1 в крови, взятой из желудочков сердца у больных с ИЛГ, выявлялся градиент его концентрации по сравнению с контролем, что указывает на нарушенный клиренс и/или повышенную лёгочную продукцию ЭТ-1 [11]. В физиологических условиях в крови определяются достаточно низкие концентрации циркулирующего ЭТ-1, так как лёгкие способны экстрагировать его из системной циркуляции. Этот факт согласуется с экспериментальными данными, показывавшими наличие клиренса ЭТ-1 в лёгких [16]. Независимо от причины ЛГ на поздних стадиях болезни уменьшается площадь поверхности сохранного эндотелия с потерей функционирующих лёгочных сосудов, что снижает способность лёгких утилизировать ЭТ-1 во время пассажа в малом круге кровообращения и приводит к повышению его циркулирующего уровня. В лёгких больных с ЛГ отмечается значительно повышенная экспрессия матричной РНК препроэндотелина-1, которая, как показано при гибридизации *in situ*, соответствует распределению иммунореактивного ЭТ-1 в эндотелии лёгочных сосудов [17]. В настоящее время считается, что повышенная продукция ЭТ-1 вносит более весомый вклад в формирование и прогрессирование ЛАГ, чем нарушение его клиренса в лёгких.

При использовании трансфицированных культур клеток удалось установить, что рецепторы ЭТА и ЭТВ могут фор-

мировать соответствующие гетеродимеры (теория димеризации) [15]. С функциональной точки зрения это означает, что ЭТВ-рецепторы экспрессируются на ГМК вместе с ЭТА-рецепторами, и первые могут принимать функцию последних, то есть активация ЭТВ-рецепторов в составе гетеродимеров способствует вазоконстрикции подобно активации ЭТА-рецепторов. Таким образом, селективная блокада одного подтипа рецепторов ЭТ-1 компенсируется за счет активации другого подтипа рецепторов «cross-talk» [14].

При ЛАГ изменяется плотность рецепторов ЭТ-1 с преобладанием их в дистальном сосудистом русле лёгких. В интимах сосудов повышена экспрессия исключительно ЭТВ-рецепторов, в медиах – обоих типов, в адвентиции – исключительно ЭТА-рецепторов.

Активация системы эндотелина у больных с ЛАГ является обоснованием для использования АРЭ, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ.

Фармакологические эффекты антагонистов рецепторов эндотелина

Для АРЭ характерно направленное действие, всесторонняя блокада эффектов ЭТ-1, опосредуемых ЭТА- и ЭТВ-рецепторами или исключительно рецепторов типа ЭТА,, отсутствие взаимодействия с рецепторами других типов. В экспериментальных исследованиях на биологических моделях ЛАГ АРЭ при постоянном применении доказали способность уменьшать ЛСС, вызывать регресс гипертрофии сосудистой стенки и правого желудочка, уменьшать воспалительные реакции и содержание коллагена в лёгочной ткани [2,10,14]. Основные эффекты АРЭ связаны с предотвращением патологических эффектов ЭТ-1.

• Вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты АРЭ

Достижение вазодилатирующего эффекта при назначении лекарственного препарата является важнейшей целью лечения ЛАГ. С теоретической точки зрения эта задача должна решаться более эффективно при применении селективного АРЭ по сравнению с АРЭ, блокирующим оба типа рецепторов, поскольку сохранение активации ЭТВ-рецепторов эндотелия обеспечивает как снижение сосудистого тонуса, так и клиренс ЭТ-1 в лёгких. На животных моделях ЛАГ было показано, что этот эффект достигается в равной степени при селективной блокаде ЭТА-рецепторов или блокаде обоих типов рецепторов [4].

ЭТ-1 является одним из наиболее мощных и длительно действующих эндогенных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающий эффект норадреналина и в 10 раз ангиотензина II [8].

Активация ЭТА-рецепторов ГМК приводит к вазоконстрикции лёгочных сосудов. В изолированном лёгком стимуляция рецепторов ЭТВ с помощью селективного агониста вызывала вазоконстрикцию лёгочных сосудов только при условии ингибирования продукции оксида азота, однако, эти эффекты селективных АРЭ изучались только на экспериментальных моделях ЛАГ. Блокада ЭТА-рецепторов приводила к уменьшению лёгочного сосудистого сопротивления на 25%. Блокада ЭТВ-рецепторов не оказывала влияния на ЛСС. На основании результатов экспериментальных исследований можно сделать вывод о преобладающей

роли ЭТА-рецепторов по сравнению с ЭТВ в отношении вазоконстрикторного и пролиферативного действия ЭТ-1 [4]. ЭТВ-рецепторы присутствуют в эндотелиальных клетках, преимущественно в дистальных отделах микроциркуляторного русла лёгких. Их активация приводит к освобождению оксида азота и простаглицина, а также клиренсу ЭТ-1 в лёгких. В физиологических условиях первоначально осуществляется клиренс примерно 47% циркулирующего ЭТ-1. У многих пациентов с ЛАГ клиренс ЭТ-1 остаётся сохранённым, несмотря на выраженное ремоделирование лёгочных сосудов.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований позволили предполагать, что лечение селективными АРЭ может быть потенциально более эффективным, благодаря сохранению вазодилатирующего эффекта и осуществлению клиренса ЭТ-1 с помощью активации эндотелиальных ЭТВ-рецепторов, хотя эта гипотеза требовала подтверждения. В клинических исследованиях она не подтвердилась [4,14]. Выбор в пользу неселективных и селективных АРЭ определяется различиями фармакологических свойств и фармакокинетических особенностей [2]. На животных моделях ЛАГ было показано, что применение АРЭ как селективного, так и неселективного действия предотвращает, ослабляет или даже способствует обратному ремоделированию лёгочных сосудов [10].

• Противовоспалительное действие АРЭ

ЭТ-1 обладает провоспалительным эффектом и вызывает увеличение сосудистой проницаемости, активирует нейтрофилы и тучные клетки, стимулирует продукцию цитокинов и индуцирует экспрессию интегринов, облегчая миграцию клеток и способствуя адгезии [4].

• Антифибротический эффект АРЭ

Оба класса рецепторов – ЭТА и ЭТВ – экспрессируются на фибробластах, с преобладанием рецепторов типа В. Роль ЭТВ рецепторов в развитии фиброза продемонстрирована на различных моделях. Их хроническая стимуляция приводила к развитию фиброза. ЭТ-1 индуцирует пролиферацию фибробластов, хемотаксис и продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса [18].

Влияние АРЭ на эти процессы может объяснить дополнительные по отношению к воздействию на сосуды эффекты препаратов при системной склеродермии. На животных моделях применение АРЭ неселективного и селективного действия показало способность этой терапии ослаблять связанные с ЭТ-1 эффекты – снижать экспрессию факторов роста, продукцию внеклеточного матрикса, активацию матриксных металлопротеиназ [19].

Данные *in vitro* на фибробластах кожи показали, что одновременная блокада ЭТА- и ЭТВ-рецепторов более предпочтительна и более мощная, чем селективная блокада ЭТА-рецепторов, подавляет синтез коллагена I и III типа. Однако на культуре фибробластов лёгких *in vitro* было показано, что ЭТ-1 вызывает сокращение коллагена матрикса благодаря активации ЭТА-рецепторов, а не рецепторов типа В. Более того, имеются данные, что продукция коллагена *in vitro* связана с ЭТВ-рецепторами. *In vivo* на животных моделях было показано, что селективные по отношению к ЭТА-рецепторам АРЭ подавляют продукцию коллагена I, III и IV, нормализуют экспрессию мРНК проколлагена I и III, подавляют воздействие ЭТ-1 на метаболизм проколлагена [18]. Хотя в экспериментальных работах *in vitro* митоген-

ные эффекты ЭТ-1 были показаны при активации обоих типов рецепторов, рецепторы типа В подавляют пролиферацию ГМК *in vivo*. Предполагается, что при определенных заболеваниях, таких, как системная склеродермия или заболевания лёгких, изменяется экспрессия ЭТВ-рецепторов на ГМК и фибробластах, но роль этого феномена при ЛАГ точно не ясна.

Клинические исследования с антагонистом рецепторов эндотелина амбризентаном

Доказательная база в пользу клинической эффективности амбризентана складывается из данных пилотных исследований и рандомизированных клинических исследований (РКИ) ARIES-1/ARIES-2 [2,14,20].

Целью пилотного исследования AMB-220 явилась оценка эффективности и переносимости амбризентана у больных с ЛАГ различной этиологии при назначении в четырех дозовых режимах. Первичной конечной точкой была динамика дистанции в Т6МХ [14]. Вторичные конечные точки включали изменения по сравнению с исходным ФК (ВОЗ), индекса одышки по Боргу, гемодинамических параметров, показателей качества жизни. В рандомизированное, двойное слепое исследование, не включавшее плацебо, было включено 64 пациента в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приёма аноректиков, ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ или ВИЧ). Критериями включения были также дистанция в Т6МХ 150-450 м, гемодинамические критерии ЛАГ по данным катетеризации правых отделов сердца. Больные, включенные в исследование, получали амбризентан в четырех дозовых режимах: 1, 2,5, 5 и 10 мг однократно в сутки. Причём на протяжении 12 недель больные получали препарат в фиксированной дозе, в последующие 12 недель открытого наблюдения допускалась титрация дозы препарата.

Исследование AMB-220 продемонстрировало клиническую эффективность и хорошую переносимость амбризентана у больных с ЛАГ. В результате 12-недельного лечения удалось улучшить функциональные возможности больных с достоверным увеличением дистанции в Т6МХ в общей группе на +36,1 м по сравнению с исходной ($p < 0,001$). В группах больных, получавших амбризентан в дозах 1, 2,5, 5 и 10 мг наблюдалось сопоставимое улучшение дистанции в Т6МХ на 33,9 м ($p = 0,003$), 37,1 м ($p < 0,001$), 38,1 м ($p = 0,001$) и 35,1 м ($p = 0,008$) по сравнению с исходной, соответственно. Причём повышение толерантности к физическим нагрузкам на фоне терапии амбризентаном не зависело от этиологии ЛАГ (в группе ИЛГ +39,9 м, $p < 0,001$); при другой этиологии ЛАГ +30,2 м ($p = 0,003$) и исходного ФК II (+37,7 м, $p < 0,001$) или III (+35,2 м, $p < 0,001$). Улучшение функционального статуса сохранялось при дальнейшем лечении пациентов до 24 недель (+50,2 м; $p < 0,001$).

Достоверная динамика наблюдалась при исследовании всех вторичных конечных точек: одышка по Боргу (-0,9 балла), ФК (ВОЗ), показателей качества жизни (+23%) снижение ДЛАСр. (-5,2 мм рт. ст.), ЛСС (-226 дин·сек/см⁵), СИ (+0,33 л/мин/м²).

Среди побочных явлений следует отметить периферические отеки (25%), заложенность носа (18,8%), инфекции верхних дыхательных путей (18,5%), головная боль (15,6%), приливы (12,5%), тошнота (12,5%), которые не были дозозависимыми. Повышение печёночных трансами-

наз было незначительным и не зависело от дозы препарата. У 3% больных повышение трансаминаз в более чем 3 раза превысило верхнюю границу нормы. При отмене терапии через 6 недель наблюдалась нормализация уровня ферментов. Амбризентан в различных дозовых режимах не влиял на величину протромбинового времени, МНО, не требовал коррекции дозы варфарина.

Пациенты, завершившие участие в исследовании AMB-220, в дальнейшем включались в длительное исследование AMB-220-E. В открытом исследовании 54 из 64 больных продолжили лечение на протяжении дополнительных 48 недель. 50% больных к 48 неделе получали амбризентан в суточной дозе 10 мг. Дистанция в Т6МХ увеличилась в среднем на +54,5 м по сравнению с исходной до начала лечения амбризентаном ($p < 0,001$). 57% больных достигли улучшения ФК. 12-месячная выживаемость составила 92% по сравнению с рассчитанной по формуле регистра NIH (the National Institutes of Health registry) – 77% [20,22]. У 2 (0,04%) больных за период наблюдения отмечалось повышение трансаминаз, но не было сообщений о прекращении лечения. Таким образом, исследование подтвердило благоприятные долгосрочные эффекты амбризентана и хорошую переносимость лечения у больных с ЛАГ.

В исследование AMB-222 включались пациенты с высоким риском повышения печёночных трансаминаз на фоне терапии АРЭ [23]. Целью исследования была оценка частоты повторного повышения уровня ферментов при назначении амбризентана у пациентов с отменой предшествующей терапии другими АРЭ вследствие этого нежелательного явления. 69% больных получали также ЛАГ-специфическую терапию простаноидами или ИФДЭ-5. Больные получали амбризентан в дозе 2,5 мг в течение 4 недель, затем 5 мг в течение 20 недель. В последующем доза амбризентана составляла 2,5, 5 или 10 мг в сутки, соответственно. В течение начального 12-недельного периода у 36 больных, включенных в исследование, не отмечалось значимого повышения печёночных трансаминаз (первичная конечная точка). Только у 1 больного возникло повышение АЛТ более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормальных значений. В соответствии с предложенным алгоритмом доза амбризентана была снижена до 2,5 мг. В последующем дозу удалось повысить до 10 мг, что не привело к повышению печёночных ферментов.

В течение среднего периода наблюдения 13 месяцев у 50% больных удавалось достичь дозы амбризентана 10 мг. Ни у одного больного не потребовалось прекращения лечения вследствие нежелательных явлений.

Таким образом, назначение амбризентана позволило осуществить лечение АРЭ у больных с предшествующими нежелательными явлениями при назначении других препаратов этого класса (бозентан, ситакзентан). Хороший профиль переносимости сочетался с высокой эффективностью амбризентана в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, выраженности одышки, ФК, качества жизни. В последующем ни один больной не прекратил лечение амбризентаном в течение среднего периода наблюдения, составившего 2 года.

Главным итогом данного исследования явилось то, что амбризентан может рассматриваться в качестве препарата выбора у больных с бессимптомным повышением уровней трансаминаз при применении других АРЭ при условии нор-

мализации уровней ферментов после отмены лечения в условиях тщательного мониторинга.

В целом, в исследованиях II фазы амбризентан показал существенно более низкую частоту явлений гепатотоксичности по сравнению с бозентаном. Только у 3% больных повышение трансаминаз превышало более чем в три раза верхнюю границы нормы, что потребовало снижения дозы или отмены препарата.

В исследованиях III фазы амбризентан назначался 383 больным, получавшим лечение на протяжении периода до 2 лет [14,20,24-26].

В 2004 г. были инициированы два 12-недельных рандомизированных, плацебоконтролируемых исследования ARIES-1 ($n=201$) и ARIES-2 ($n=192$) (Ambrisentan in PAH- a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) для изучения эффективности и безопасности амбризентана, применяемого в трех дозовых режимах – 2,5, 5 и 10 мг при приеме один раз в сутки.

В исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приёма аноректиков, ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ или ВИЧ), исходной дистанцией в Т6МХ 150-450 м. Гемодинамические критерии ЛАГ подтверждались по данным катетеризации правых отделов сердца. Больные до включения в исследования принимали стабильную стандартную терапию ЛАГ (антикоагулянты, диуретики, антагонисты кальция, дигоксин). Терапия другими АРЭ, ИФДЭ-5 или простаноидами не допускалась.

Первичной конечной точкой явилась динамика дистанции в Т6МХ к 12 неделе лечения. В качестве вторичных точек в исследованиях оценивались: ФК, развитие клинического ухудшения, качество жизни с помощью опросника SF-36 (Short-Form Health Survey), динамика NT-proBNP. Клиническое ухудшение ЛАГ определялось при смертельном исходе, трансплантации лёгких, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ, атриосептостомии, отмены лечения вследствие потребности в дополнительной ЛАГ-специфической терапии или досрочного прекращения участия в исследовании.

Исследования ARIES-1/ARIES-2 были идентичными за исключением применяемых дозовых режимов амбризентана [21,24,25]. Больные, включенные в исследование ARIES-1, получали плацебо, амбризентан 5 или 10 мг однократно в сутки. Больные, включенные в исследование ARIES-2, получали плацебо, амбризентан 2,5 или 5 мг однократно в сутки. К 4 неделе от начала наблюдения больные исключались из исследования при наличии следующих критериев: более чем 20%-снижение дистанции в Т6МХ по сравнению с исходной, увеличение ФК на 1 и больше, декомпенсация сердечной недостаточности (повышение центрального венозного давления, гепатомегалия, асцит, периферические отеки), прогрессирующая почечная или печёночная недостаточность, систолическое АД <85 мм рт. ст. В течение 12 недель больные принимали участие в двойном слепом исследовании с оценкой динамики по сравнению с исходной дистанции в Т6МХ в качестве первичной конечной точки. Пациенты, завершившие наблюдение в исследованиях ARIES-1 и ARIES-2, также досрочно прекратившие участие из группы плацебо, могли продолжить лечение амбризен-

таном в рамках длительного двойного слепого исследования с рандомизацией 1:1.

Амбризентан в дозах 2,5, 5 и 10 мг получал 261 больной, плацебо – 132 пациента. Лечение амбризентаном сопровождалось существенным увеличением дистанции в Т6МХ. Причём позитивная динамика отмечалась через 4 недели терапии независимо от дозы амбризентана.

В исследовании ARIES-1 к 12 неделе наблюдалось дозозависимое улучшение дистанции в Т6МХ при лечении амбризентаном 5 мг (+30,6 м, $p=0,008$) и 10 мг (+51,4 м, $p=0,001$). В исследовании ARIES-2 дистанция в Т6МХ увеличилась на 22 м при назначении амбризентана в дозе 2,5 мг ($p=0,022$) и на 59 м – в дозе 5 мг ($p<0,001$). В исследованиях ARIES-1/ARIES-2 клиническое ухудшение наблюдалось у 3% ($p=0,044$) и 6% ($p=0,006$) больных, получавших амбризентан, по сравнению с 10% и 22% больных, соответственно, в группах плацебо. На фоне терапии стабилизировалось состояние больных с ЛАГ, уменьшалась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализациях в связи с прогрессированием ЛАГ.

Увеличение времени до развития клинического ухудшения наблюдалось в исследовании ARIES-1 в общей группе больных, получавших амбризентан, по сравнению с плацебо, а также отдельно для групп лечения амбризентаном 5 и 10 мг. Однако различия между группами были статистически недостоверными. В исследовании ARIES-1 достигалось 72%-снижение относительного риска развития клинического ухудшения в результате лечения амбризентаном. Достоверно большее число больных в группе плацебо не смогли завершить участие в 12-недельном исследовании вследствие прогрессирования заболевания. Результаты исследования ARIES-2 также указали на возможность повлиять на развитие клинического ухудшения при применении амбризентана в дозах 2,5 и 5 мг. Достоверное улучшение времени до развития клинического ухудшения наблюдалось в объединенной группе лечения амбризентаном 5 мг по сравнению с плацебо. Увеличение времени до развития клинического ухудшения было сопоставимым при применении различных дозовых режимов. В исследовании ARIES-2 наблюдалось снижение относительного риска развития клинического ухудшения на 70% ($p<0,001$).

В исследованиях ARIES-1/ARIES-2 исходно большинство больных имели ФК II и III. У больных, получавших амбризентан, наблюдалась стабилизация ФК по сравнению с плацебо. Причём этот эффект имел тенденцию быть дозозависимым.

К 12 неделе лечения наблюдалось достоверное улучшение показателей качества жизни по опроснику SF-36. Это шкала самооценки состояния с позиции 8 концепций оценки состояния здоровья, из которых 6 дают оценку физического здоровья, 5 – психического здоровья. Улучшение физической компоненты ($p<0,05$) отмечалось во всех группах лечения амбризентаном по сравнению в плацебо.

В исследовании ARIES-2 была показана достоверная динамика показателей качества жизни у больных в индивидуальных группах лечения, включая 2,5 мг. По ряду показателей, например, при оценке показателей физического здоровья, жизнеспособности, эмоциональности, общего здоровья, достигалась достоверная динамика в отличие от тенденций в исследовании ARIES-1 [25].

В объединенной группе лечения амбризентаном наблю-

далось достоверное улучшение индекса одышки по Боргу по сравнению с плацебо по данным исследований ARIES-1/ARIES-2. Индекс одышки существенно уменьшался в группе 10 мг ($-1,29$; $p=0,002$) (ARIES-1), в группах 2,5 мг ($-0,60$; $p=0,046$) и 5 мг ($-0,74$; $p=0,031$) (ARIES-2) и объединенной группе больных, получавших 5 мг ($-0,85$; $p<0,001$).

По данным обоих исследований наблюдалось достоверное снижение уровней BNP в плазме крови в группах лечения амбризентаном в отличие от плацебо. Концентрации BNP существенно снизились по сравнению с исходными уровнями на 30% в группах 2,5 мг и 5 мг, на 45% – в группе 10 мг. Напротив, в группах плацебо к 12 неделе наблюдения концентрации BNP несколько повысились: на 9% (ARIES-1) и 13% (ARIES-2).

В исследовании ARIES-1/ARIES-2 ни у одного пациента не наблюдалось повышения уровня трансаминаз, превысившего 3-кратную границу нормы, по сравнению с 2 пациентами и 1 больным, соответственно, в группах плацебо. Среди побочных явлений следует отметить периферические отеки (17% по сравнению с 11% в группе плацебо), заложенность носа (6% по сравнению с 2% в группе плацебо), сердцебиение (5% по сравнению с 2% в группе плацебо), приливы (4% по сравнению с 1% в группе плацебо), боли в животе (3% по сравнению с 1% в группе плацебо), назофарингиты (3% по сравнению с 1% в группе плацебо), синуситы (3% по сравнению с 0% в группе плацебо), запоры (4% по сравнению с 2% в группе плацебо). При анализе побочных эффектов по мере повышения дозы амбризентана отмечалась тенденция к возрастанию их частоты.

Таким образом, PKI ARIES-1/ARIES-2 показали, что 12-недельная терапия амбризентаном способствует улучшению переносимости физических нагрузок у больных с ЛАГ. Положительная динамика наблюдалась при оценке целого ряда вторичных конечных точек, однако, с точки зрения достоверности наблюдались вариabельные результаты. Терапия амбризентаном характеризовалась хорошей переносимостью и низкой частотой повышения печёночных трансаминаз.

Длительная терапия амбризентаном у больных с ЛАГ

A. ARIES-E

В длительном исследовании ARIES-E оценивались результаты 2-летней терапии амбризентаном у больных, завершивших участие в PKI ARIES-1 and ARIES-2 [20,26]. Первичной конечной точкой была оценка частоты и тяжести нежелательных явлений у больных с ЛАГ при длительном лечении амбризентаном. Вторичными конечными точками явилась оценка долгосрочной эффективности и выживаемости больных в результате проводимой терапии.

Всего было включено 383 больных, ранее получавших амбризентан в установленных дозовых режимах, а также пациенты из групп плацебо, которые рандомизировались для приёма амбризентана 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в соотношении 1:1:1. Лечение больных в первые 24 недели наблюдения осуществлялось в фиксированной дозе, затем допускалось титрование дозы при необходимости в рамках двойного слепого исследования. Допускалась сопутствующая терапия простаноидами и ИФДЭ-5. Эффективность лечения оценивалась на основании оценки динамики дистанции в Т6МХ, индекса одышки по Боргу, ФК, выживаемости, влияния терапии на время до развития клинического

ухудшения. Указанные показатели оценивались исходно, через 4, 12, 16, 24, 36, 48 недель и далее с 24-недельными интервалами.

В результате терапии амбризентаном у больных достигалось значительное улучшение толерантности к физическим нагрузкам с приростом дистанции в Т6МХ на 28 м при назначении 5 мг и 37 м – 10 мг через 12 месяцев от начала терапии. Ко 2 году лечения благоприятные эффекты терапии сохранялись (+23 м и +28 м при назначении амбризентана в дозах 5 и 10 мг, соответственно). Если к 1 году наблюдения у больных сохранялся прирост дистанции в Т6МХ во всех дозовых группах амбризентана, то ко 2 и 3 году лечения стабильный эффект сохранялся только у больных, получавших 5 и 10 мг амбризентана [30].

Достоверное улучшение степени одышки при оценке индекса по Боргу через 1 год от начала лечения наблюдалось в группе 5 мг (-0,59) и 10 мг (-0,51). Этот эффект оставался стабильным через 2 года от начала лечения амбризентаном 10 мг (-0,60). В группе больных, принимавших 5 мг, имелась тенденция к снижению индекса по Боргу на -0,33 балла. При назначении амбризентана в дозе 2,5 мг в течение 2 лет существенной динамики индекса по Боргу не наблюдалось (-0,08).

При анализе прогноза у больных с ЛАГ 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных с ЛАГ на фоне терапии амбризентаном составила 91%, 82% и 79%, соответственно [30]. Результаты лечения не различались при разделении больных на три группы в зависимости от дозы амбризентана. Кривые выживаемости были сходны при анализе прогноза у больных с различными формами ЛАГ: при ИЛГ (96% через 1 год и 89% через 2 года), при ЛАГ вследствие СЗСТ 91% через 1 год и 83% через 2 года.

Клиническим ухудшением у больных в долгосрочном наблюдении считалась также потребность в присоединении терапии простаноидами. Наиболее частыми причинами клинического ухудшения были: госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ (n=76), смерть (n=42) и потребность в дополнительной терапии простаноидами (n=34). В общей группе больных с ЛАГ отсутствие клинического ухудшения через 1, 2 и 3 года от начала наблюдения, соответственно, наблюдалось у 83%, 71% и 64% пациентов.

При дополнительном анализе гемодинамических параметров указывалось на существенную положительную динамику параметров гемодинамики – ДЛАСр., СВ, ЛСС, также фракции выброса правого желудочка. В ретроспективном анализе, проведенном в одном из центров, участвовавших в исследовании, у 12 больных сопоставлялись гемодинамические показатели в период участия в РКИ ARIES-1 и ARIES-E. Через 1 год от начала лечения амбризентаном снижались ДЛАСр. (p=0,02) и ЛСС (p=0,01) и повышался СВ (p=0,03). Фракция выброса правого желудочка улучшилась с 29% исходно до 46% через 2 года лечения (p=0,02).

Длительная терапия амбризентаном характеризовалась отличным профилем переносимости. Среди побочных явлений малой выраженности наиболее часто отмечались периферические отеки, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, головокружение.

Наиболее частыми причинами прекращения лечения были декомпенсация правого желудочка (3,9%), прогрессирование ЛАГ (3,7%), острая дыхательная недостаточность (1,0%). Прогрессирование ЛАГ наиболее часто отмечалось

при назначении амбризентана в дозе 2,5 мг (7,3%) по сравнению с группами лечения 5 мг (2,1%) и 10 мг (3,1%).

Серьезные нежелательные явления, возможно связанные с приемом амбризентана и потребовавшие его отмены, возникли у 4 больных (кровохарканье, гематурия, инфекции, боли в спине, головокружение).

При регулярном мониторинге печёночных трансаминаз в течение 2 лет терапии у больных не наблюдалось тревожных наблюдений. Риск более чем 3-кратного повышения трансаминаз на фоне терапии амбризентаном составил 1,8% при 1-годовом и 3,9% при 2-летнем лечении. Из 12 пациентов с 3-5-кратным повышением трансаминаз только 2 больных прекратили лечение амбризентаном.

Частота побочных эффектов имела тенденцию к повышению по мере повышения дозы амбризентана (от 2,5 до 10 мг).

Лечение амбризентаном приводило к некоторому снижению уровня гемоглобина к 4 неделе (на 0,9 г/л) и 108 неделе (на 1,2 г/л). Амбризентан при совместном назначении с варфарином не оказывал влияния на величину МНО.

Длительное наблюдение за пациентами, принимавшими амбризентан, в 2 ключевых исследованиях и открытом длительном исследовании (ARIES-E, n=383) показал, что 95% больных в результате терапии оставались в живых к 12 мес. [26]. 94% продолжали к 1 году наблюдения принимать только амбризентан со стабилизацией достигнутого эффекта (Т6МХ, степень одышки, ФК).

B. ARIES-3

Исследование ARIES-3 – длительное, открытое, многоцентровое исследование по оценке эффективности и переносимости амбризентана у больных с ЛАГ, а также ЛГ групп 3, 4 и 5 [27]. 224 пациента, включенные в исследование, получали амбризентан в дозе 5 мг в течение 24 недель. В отличие от РКИ ARIES-1 и ARIES-2 больные участвовали в исследовании при сопутствующей ЛАГ-специфической терапии эпипростенолом, трепростинилом, илопростом или силденафилом. Кроме того, в исследование включались больные с отменой бозентана или ситакзентана вследствие более чем трехкратного повышения уровня трансаминаз, если к моменту скрининга они снизились до значений менее чем трехкратного повышения по сравнению с нормой.

Первичной конечной точкой была динамика дистанции в Т6МХ по сравнению с исходной. Вторичные конечные точки включали: изменение плазменного уровня BNP, ФК, степени одышки по Боргу. Больные с ФК II и III составили 29% и 65%, соответственно. 53% пациентов получали постоянную ЛАГ-специфическую терапию простаноидами или ИФДЭ-5.

К 24 неделе лечения амбризентаном наблюдался прирост дистанции в Т6МХ на 21 м (p<0,001). При назначении амбризентана в составе комбинированной терапии отмечалось более выраженное улучшение переносимости физических нагрузок. Если монотерапия амбризентаном обеспечивала прирост дистанции в Т6МХ на 32 м, то при совместном лечении силденафилом или простаноидами на 25 м и 46 м, соответственно. К 24 неделе лечения концентрации BNP снижались на 26%, индекс одышки по Боргу – на 0,5; улучшался ФК (p<0,001).

Как в исследованиях ARIES-1, ARIES-2, ARIES-E в ARIES-3, наиболее частыми побочными эффектами были периферические отеки, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа. Эти явления были выраже-

ны незначительно и не потребовали прекращения лечения. Среди серьезных нежелательных событий отмечались декомпенсация правого желудочка, пневмония, ухудшение ЛАГ. В связи с отсутствием в исследовании группы плацебо сложно трактовать их прогрессирование заболевания или следствие применения препарата.

У 4 больных при оценке динамики печёночных трансаминаз наблюдалось 3-5-кратное превышение нормальных значений. Однако при последующей временной отмене амбризентана и нормализации печёночных тестов удавалось возобновить лечение. У 2 больных отмечалось повышение трансаминаз более чем в 8 раз, что привело к отмене лечения, у 1 больного был выявлен аутоиммунный гепатит, у 2-го отмечался приём гепатотоксичного препарата. Среднее снижение гемоглобина к 24 неделе лечения составило $0,92 \pm 1,3$ г/л, что не было следствием кровотечений.

Сравнительный анализ эффективности амбризентана и других АРЭ в зависимости от селективности

На протяжении последних 10-15 лет основной целью клинических исследований было изучение влияния различных классов ЛАГ-специфической терапии на переносимость физических нагрузок [1,2,4]. В качестве первичной конечной точки рассматривалась динамика дистанции в Т6МХ, хотя в настоящее время в фокусе внимания находится, прежде всего, влияние терапии на клинические исходы и темпы прогрессирования ЛАГ [2].

РКИ с АРЭ включали различные популяции больных с ЛАГ, поэтому осуществить сравнительный анализ с точки зрения селективности действия на ЭТ-рецепторы и преимущественного выбора препарата представляется крайне сложной задачей.

а) Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы

Сравнительный анализ результатов лечения у больных с ЛАГ: прирост дистанции в Т6МХ к 12 неделе применения бозентана и амбризентана можно провести по данным РКИ BREATHE-1 и ARIES-1 [2,24]. В исследовании ARIES-1 к 12 неделе наблюдалось дозозависимое улучшение дистанции в Т6МХ при лечении амбризентаном 5 мг (+30,6 м, $p =$

0,008) и 10 мг (+51,4 м, $p = 0,001$). В исследовании ARIES-2 дистанция в Т6МХ увеличилась на 22 м при назначении амбризентана в дозе 2,5 мг ($p = 0,022$) и на 59 м – в дозе 5 мг ($p < 0,001$). В BREATHE-1 к 16 неделе в объединенной группе пациентов, принимавших бозентан, разница дистанции в Т6МХ составила 44 м ($p < 0,001$). Однако следует подчеркнуть, что в исследовании BREATHE-1 включались исключительно больные с ФК III и IV, в то время как в исследовании ARIES-1 35% больных исходно имели ФК I и II.

б) Время до развития клинического ухудшения

Способность терапии АРЭ замедлять темпы прогрессирования ЛАГ показана для всех без исключения препаратов этого класса [1,2]. В исследовании BREATHE-1 назначение бозентана приводило к улучшению ФК, уменьшению индекса одышки по Боргу и достоверному увеличению времени до клинического ухудшения ($p = 0,002$) по сравнению с плацебо. В РКИ ARIES-1/ARIES-2 амбризентан по сравнению с плацебо доказал достоверное снижение риска развития клинического ухудшения [20,21,25].

с) Гемодинамические параметры

Поскольку активация рецепторов ЭТ типа А и В приводит к разнонаправленным изменениям сосудистого тонуса, изучение влияния АРЭ с различной селективностью представляет большой практический интерес. Бозентан вызывал снижение ЛСС в среднем на 220 дин/сек/см⁵ за период лечения 12 недель по сравнению с исходным. При назначении амбризентана наблюдалось сравнимое снижение ЛСС на 226 ± 202 дин/сек/см⁵. Динамика ДПП оказалась лишь несколько более выраженной при применении неселективного АРЭ [14]. Таким образом, теоретические предположения о приоритете селективных АРЭ с точки зрения вазодилатирующего действия не подтвердились.

д) Выживаемость больных с ЛАГ

При сравнении данных о влиянии бозентана и амбризентана на выживаемость больных с ЛАГ следует отметить, что РКИ по этическим соображениям не позволяли осуществлять длительные плацебоконтролируемые исследования, поэтому обычно кривые выживаемости сопоставляются с результатами наблюдения за больными в 80-90 годы про-

Таблица 2. Фармакологические и фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов эндотелина

Параметры	Бозентан	Амбризентан
Структура	Циклический сульфонамид	Дифенилпропионовая кислота
Селективность ЭТА:ЭТВ	30:1	4000:1
Концентрация ЭТ плазмы	↑	↑
Доза	125-250	5-10
Потребность в титровании дозы	да	да
Время максимальной концентрации в плазме, час	3-5	1,7-3,3
Период полувыведения, час	5,4	15
Устойчивость концентрации, дней	3-5	3-4
Метаболизм	печень	печень
Участие цитохрома Р450	CYP2C9 ↑, 3A4 ↑	CYP 3A4 ↑, 2C19 ↑
Значимые лекарственные взаимодействия	Силденафил, глибенкламид, варфарин и циклоспорин А	циклоспорин А

Таблица 3. Частота (%) побочных эффектов АРЭ*

Побочные эффекты	Бозентан	Амбризентан
Головная боль	15-22	15
Гиперемия лица	6	6–7
Сердцебиение	5	3
Заложенность носа	2-3	4
Периферические отеки	4–9	18-28
Повышение трансаминаз	8-10	0,8-3
Снижение гемоглобина	3-6	7

* Частота (%) побочных эффектов АРЭ по данным рандомизированных клинических исследований

шлого века, когда лечение включало исключительно базовую, стандартную терапию [1,20,22]. В двух плацебоконтролируемых исследованиях с бозентаном при периоде наблюдения в среднем $2,1 \pm 0,5$ года, выживаемость составляла 96 и 89%, соответственно, к 12 и 24 месяцам лечения по сравнению с историческими данными 69 и 57%, соответственно. К 12 и 24 месяцам наблюдения 85 и 70% больных продолжали получать бозентан в виде монотерапии. В ретроспективном анализе 103 больных с ИЛГ, получавших в качестве стартовой терапии бозентан, выживаемость к 1-, 2- и 3-годам наблюдения составила 92, 89 и 79%, соответственно, по сравнению с предполагаемой 71, 61 и 51% [25,27].

Интегрированный анализ данных изучения эффективности амбризентана у 383 больных с ЛАГ в исследованиях ARIES-I, ARIES-2 и ARIES-E позволил установить, что 1-, 2- и 3-летняя выживаемость больных с ЛАГ составила 91, 82 и 79%, соответственно [30]. При длительном открытом наблюдении в течение в среднем 1,7 лет среди 64 больных с ЛАГ на фоне терапии амбризентаном выживаемость в подгруппе ИЛГ составила 89% (67% из них в виде монотерапии) по сравнению с рассчитанной на основании формулы D'Alonzo – 66% [22,27].

Примечательно, что прямое сравнительное исследование двух АРЭ было проведено с бозентаном и препаратом селективного действия ситакзентаном, который впоследствии в 2010 г. был запрещен для лечения больных с ЛАГ. В исследовании STRIDE-2 245 больных в возрасте 12-78 лет с ИЛГ, ЛАГ вследствие заболеваний соединительной ткани, резидуальной ЛГ после хирургической коррекции дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытого артериального протока (ФК II-IV), получавшие терапию вазодилататорами, диуретиками, сердечными гликозидами, кислородом были рандомизированы для приема в течение 18 недель плацебо, ситакзентана 50 мг, 100 мг или открытого приема бозентана $62,5 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки с увеличением дозы через 4 недели лечения до $125 \text{ мг} \times 2$ раза в сутки [14]. Если в группе плацебо дистанция в Т6МХ уменьшилась на 6,5 м, при терапии ситакзентаном 50 мг – несколько увеличилась на 18 м, то в группе, получавшей ситакзентан 100 мг ($p=0,03$) или бозентан ($p=0,05$) отмечалась положительная динамика с увеличением дистанции в Т6МХ на 25 м и 23 м, соответственно. Достоверная положительная динамика ФК имела место только в груп-

пе ситакзентана 100 мг. Время до развития клинического ухудшения в группах лечения бозентаном и ситакзентаном не отличалось.

В дальнейшем больные продолжали лечение ситакзентаном 100 мг или бозентаном в рамках длительного исследования STRIDE-2X. К 1 году наблюдения были получены результаты в пользу ситакзентана по сравнению с бозентаном с точки зрения частоты прекращения лечения (25% по сравнению с 45%, $p<0,003$) и частоты повышения уровня трансаминаз в три и более раза по сравнению с нормальными значениями (4% по сравнению с 14%, $p<0,01$). Лечение АРЭ приводило к сопоставимой динамике ФК, Т6МХ, выживаемости больных [24]. Повышение уровня трансаминаз более чем в три раза по сравнению с нормой наблюдалось у 6% больных в группе плацебо, у 5% больных, принимавших ситакзентан 50 мг, у 3% – ситакзентан 100мг, у 11% – бозентан. Изменения печёночных ферментов были обратимыми после отмены лечения.

Амбризентан: фармакокинетика

Амбризентан – АРЭ для приема внутрь. Формы для парентерального введения в клинической практике не применяются. Фармакокинетика препарата у взрослых не зависит от пола, веса, расы или возраста.

Сравнительная характеристика фармакокинетических характеристик амбризентана по сравнению с бозентаном представлена в таблице 2.

Фармакокинетика амбризентана у здоровых добровольцев характеризуется линейной зависимостью от дозы. После приема внутрь C_{max} достигается приблизительно через 2ч. АUC в плазме метаболита 4-гидроксиметил-амбризентана составляет приблизительно 4% от АUC исходного вещества. Прием пищи не влияет на биодоступность. Связывание с белками плазмы высокое – 99%. C_{ss} в среднем составляет 15% от C_{max} . Фактор кумуляции составляет около 1,2 после длительного применения. В исследованиях *in vitro* показано, что амбризентан является субстратом Р-гликопротеина. $T_{1/2}$ составляет 15 ч. Эффективный $T_{1/2}$ амбризентана составляет около 9 ч. Среднее значение клиренса при приеме внутрь составляет 38 мл/мин и 19 мл/мин у здоровых добровольцев и у пациентов с ЛАГ, соответственно. Выводится преимущественно внепочечным путем, однако, роль метаболизма и билиарной элиминации изучена недостаточно.

Показания и дозирование амбризентана

АРЭ назначаются с целью улучшения физических возможностей и симптомов у больных с ЛАГ. В нашей стране амбризентан однократно в сутки показан для лечения ЛАГ с целью улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов. В клинических исследованиях его эффективность установлена преимущественно у пациентов с симптомами, соответствующими ФК II-III при ИЛГ или наследуемой ЛАГ (64%) или ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани (32%) [1,2,28].

Дозу амбризентана 5 мг 1 раз/сутки при хорошей переносимости возможно увеличить до 10 мг 1 раз/сутки. Применение препарата в дозе более 10 мг у больных с ЛАГ не изучено. Отсутствуют данные о применении амбризентана у пациентов в возрасте до 18 лет, поэтому применение препарата у данной возрастной категории пациентов не рекомендовано. Коррекции дозы бозентана и амбризентана у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекция дозы АРЭ. У пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекция дозы препаратов.

У больных с легкими нарушениями функции печени (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы АРЭ. Применение АРЭ у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не рекомендовано (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью).

Противопоказания к назначению амбризентана

В связи с доказанным тератогенным эффектом АРЭ (аномалии скелета и крупных сосудов) они противопоказаны при беременности и при отсутствии надежной контрацепции у женщин репродуктивного возраста. Рекомендовано регулярное ежемесячное проведение тестов на беременность при применении АРЭ у женщин детородного возраста. В связи с вовлечением в метаболизм бозентана и эстроген/прогестогенов СYP450 бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов. Для достижения надежного эффекта целесообразно сочетание двух методов контрацепции. В случае амбризентана эффективность оральных контрацептивов при совместном применении не снижается.

Противопоказаниями к назначению амбризентана являются: повышенная чувствительность к амбризентану, беременность (наступившая или планируемая), лактация, возраст до 18 лет, отсутствие надежной контрацепции у женщин в репродуктивном периоде, тяжелая степень печеночной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью).

Побочные эффекты АРЭ

Побочные явления АРЭ, включая периферические отеки, головную боль, сердцебиение, обусловлены вазодилатирующим эффектом. Повышение уровня трансаминаз и/или билирубина наиболее часто отмечается при назначении производных сульфонамидов.

Для класса АРЭ характерны следующие побочные эффекты (таблица 3):

- эффекты, связанные с периферической вазодилатацией: головная боль, гиперемия лица, сердцебиение, заложенность носа, отеки голеней;

- желудочно-кишечные расстройства: тошнота, боли в животе, запоры;
- повышение печеночных трансаминаз;
- снижение гемоглобина

Отличительной особенностью амбризентана от других АРЭ является крайне низкий риск гепатотоксичности. Вероятность повышения трансаминаз составила 0,0% для больных, принимавших амбризентан, по сравнению с 2,3% в группе плацебо. При анализе случаев повышения печеночных ферментов на фоне лечения амбризентаном выяснилось, что у всех больных имелись повреждения печени вследствие ХСН или гепатитов. В отличие от амбризентана до начала терапии бозентаном и ежемесячно в течение всего времени лечения должны обязательно определяться уровни печеночных ферментов. Дополнительный контроль необходим через две недели после увеличения дозы препарата. Вероятный механизм повышения аминотрансфераз состоит в том, что АРЭ способны конкурировать с солями желчных кислот за общий транспортёр, называемый желчевыводящим насосом. Увеличение концентрации солей желчных кислот в клетках печени может сопровождаться их обратимым повреждением.

В марте 2011 г. Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) подтверждено, что при назначении амбризентана риск повышения трансаминаз крайне низкий, что позволило удалить из инструкции предостережение о необходимости регулярно контролировать печеночные тесты [29]. Вместе с тем, подчеркивается, что в определенных клинических ситуациях может потребоваться контроль печеночных тестов на фоне терапии амбризентаном. Препарат не рекомендуется больным с умеренным и тяжелым поражением печени, поскольку такие больные не включались в РКИ

По-прежнему, учитывая тератогенный эффект АРЭ, требуется ежемесячный контроль тестов на беременность у женщин в репродуктивном периоде.

Побочными эффектами амбризентана являются:

- со стороны дыхательной системы: заложенность носа (отек слизистой носа), синусит;
- общие реакции: периферические отеки, приливы;
- со стороны пищеварительной системы: сообщение о повышении активности АЛТ и АСТ, однако, в большинстве случаев у пациентов выявлялись другие причины нарушения функции печени (сердечная недостаточность, гепатит, гепатомегалия, алкоголизм, приём гепатотоксических препаратов).

При постмаркетинговых исследованиях не удалось выявить установленной связи между приёмом амбризентана и возникновением таких побочных эффектов, как анемия, задержка жидкости, повышенная чувствительность (ангионевротический отек, сыпь), тошнота, рвота.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия АРЭ

Бозентан и амбризентан обладают разными фармакологическими и фармакокинетическими особенностями, что отражается в клинически значимых различиях, касающихся метаболизма самого препарата и лекарственных

взаимодействий, в том числе при их назначении в составе комбинированной терапии больным с ЛАГ [28]. Например, как показали фармакокинетические исследования, при взаимодействии бозентана и силденафила концентрация последнего в плазме крови уменьшается почти на 50%, концентрация же бозентана, напротив, увеличивается на 50% [2]. Можно предположить, что совместное применение препаратов приведёт к снижению концентрации силденафила до субтерапевтических и вызовет гепатотоксический эффект бозентана. Однако в результате клинических наблюдений, в том числе в рамках рандомизированных исследований, наблюдалась хорошая переносимость и клиническая эффективность комбинации бозентан-силденафил. Для амбризентана подобные лекарственные взаимодействия и силденафилем не характерны.

Бозентан частично индуцирует систему цитохрома P450, увеличивая метаболизм варфарина, что требует увеличения его дозы. Напротив, ситакзентан ингибирует изоэнзим CYP2C9. У здоровых добровольцев ситакзентан увеличивал период полувыведения варфарина в 2,4 раза, что требовало уменьшения дозы варфарина почти на 80%. Амбризентан с варфарином лекарственных взаимодействий не имеет [28].

Амбризентан подвергается метаболизму преимущественно в процессе глюкуронизации и, в меньшей степени, за счет окислительного метаболизма, в основном посредством изофермента CYP3A и, в меньшей степени, изофермента CYP2C19. При совместном применении с циклоспорином А доза амбризентана должна быть снижена до 5 мг 1 раз/сутки. Коррекция дозы циклоспорином А не требуется.

В отличие от бозентана при совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A (кетоконазол) коррекция дозы амбризентана не требуется.

Маловероятно влияние амбризентана на экспозицию эстроген- или прогестеронсодержащих контрацептивов.

В заключение следует отметить, что блокада эффектов ЭТ-1 с помощью АРЭ неселективного и селективного действия обеспечивает высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость у больных с симптомами ЛАГ. Исходя из экспериментальных данных, существовала гипотеза о возможных преимуществах селективных АРЭ, которая не нашла подтверждения в клинических исследованиях. В настоящее время не вызывает сомнений, что главные различия препаратов из класса АРЭ связаны не столько с их селективностью в отношении рецепторов ЭТ-1, сколько их фармакологическими характеристиками, особенностями метаболизма, лекарственных взаимодействий, кратности приёма, частоты побочных эффектов.

Амбризентан существенно улучшает толерантность к физическим нагрузкам, снижает риск ухудшения ЛАГ с усугублением ФК, развитием клинического ухудшения, способствует значительному улучшению выживаемости пациентов. Лечение амбризентаном характеризуется отличным профилем переносимости. Побочные явления (периферические отеки, головная боль, синуситы, приливы, заложенность носа) возникают редко и имеют малую выраженность. В отличие от бозентана амбризентан обладает целым рядом важных преимуществ, уникальным спектром фармакологических и фармакокинетических характеристик, что отражается в клинически значимых различиях, касающихся метаболизма самого препарата и лекарственных

взаимодействий, в том числе при их назначении в составе комбинированной терапии больным с ЛАГ. Во-первых, это однократный приём в сутки, что обеспечивает удобство приёма и повышает приверженность пациентов к лечению. Во-вторых, отличный профиль переносимости с возможностью инициации терапии у больных с начальным нарушением функции печени, а также отсутствие потребности в ежемесячном мониторинге печёночных тестов. Наконец, если при назначении бозентана важно учитывать взаимодействия с целым рядом лекарственных препаратов, включая применяемые для лечения ЛАГ, то амбризентан имеет противопоказания только при совместном применении с циклоспорином А.

Появление в нашей стране амбризентана для лечения больных с ЛАГ ФК II-III позволит индивидуализировать выбор АРЭ в зависимости от клинической ситуации для улучшения возможностей лечения этой категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии, 2007.
2. Galie N, Hoeper 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 and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. // Eur. Heart J 2009; 30 (20): 493-537.
3. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. // J Am Coll Cardiol 2009;54: S43-54.
4. Dupuis J, Hoeper M.M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 31: 407-415.
5. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. N Engl J Med 2000;343:1342.
6. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008; 31(4): 881-901.
7. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002;346:896-903.
8. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-415.
9. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension. Cardiovasc Res 2004; 61: 227-237.
10. Ito H, Hirata Y, Hiroe M, et al. Endothelin-1 induces hypertrophy with enhanced expression of muscle-specific genes in cultured neonatal rat cardiomyocytes. Circ Res 1991; 69:209-215.
11. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? Ann Intern Med 1991;114:464-469.
12. Sauvageau S, Thorin E, Caron A, Dupuis J. Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. J Vasc Res 2007;44:375-381.
13. Masaki T. Possible role of endothelin in endothelial regulation of vascular tone. Annu Rev Pharmacol Toxicol

- 1995;35:235–255.
14. Opitz CF., Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehn234.
15. Clozel M, Gray GA. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26(Suppl. 3):S262–S264.
16. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1998;135:614–620.
17. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328:1732–1739.
18. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:398–405.
19. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991;34: 978–983.
20. Cheng JW. Ambrisentan for the Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Therapeutics* 2008; Vol. 30 (5):825–832.
21. Rubin LJ, Galie N, Badesch DB, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. *Am J Crit Care Med* 2004; 169: A210.
22. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343–349.
23. McGoon M, Frost A, Oudiz R, et al. Ambrisentan rescue therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxentan due to liver function abnormalities. *Chest* 2006;254S.
24. Oudiz R, Torres F, Frost A, et al. ARIES-1: a placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:121S.
25. Olschewski H, Galie N, Ghofrani H et al. Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: Results of the ARIES-2 study. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A728.
26. Oudiz R, Badesch D, Rubin L. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:474a.
27. Elshaboury SM, Anderson JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: improving outcomes. *Patient Preference and Adherence* 2013;7:401–409.
28. Рациональная фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний под ред. Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. 2014. Глава "Антагонисты рецепторов эндотелина".стр.281–290.
29. FDA Drug Safety Communication: Liver injury warning to be removed from Letairis (ambrisentan) tablets.<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245852.htm>.