

## Ambrisentan v léčbě plicní arteriální hypertenze

### Výsledky randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie účinnosti ambrisentanu při plicní arteriální hypertenzi – studie ARIES-1 a ARIES-2

Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES-1 and ARIES-2)

Nazzareno Galiè, MD; Horst Olschewski, MD; Ronald J. Oudiz, MD; Fernando Torres, MD; Adaani Frost, MD; Hossein A. Ghofrani, MD; David B. Badesch, MD; Michael D. McGoon, MD; Vallerie V. McLaughlin, MD; Ellen B. Roecker, PhD; Michael J. Gerber, MD; Christopher Dufton, PhD; Brian L. Wiens, PhD; Lewis J. Rubin, MD; pro the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group

**Kontext**—Ambrisentan je látka odvozená od kyseliny propanové. Je to A-selektivní antagonist endotelinového receptoru určený k jednodenní léčbě plicní arteriální hypertenze.

**Metody a výsledky**—Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study 1 and 2 (ARIES-1 a ARIES-2) byly souběžné, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie, ve kterých bylo randomizováno 202 a 192 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Pacienti byli v tomto pořadí zařazeni buď do skupiny s placebem, nebo ambrisentanem (ARIES-1: 5 nebo 10 mg; ARIES-2: 2,5 nebo 5 mg) užívaným perorálně jednou denně po dobu 12 týdnů. Primárním kritériem byl v obou studiích rozdíl dosažené vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí mezi počátkem studie a jejím 12. týdnem. Dále byla hodnocena klinická progres, funkční třída podle Světové zdravotnické organizace, zkrácená forma – 36 Health Survey score, Borgova dyspnoické skóre a plazmatické koncentrace B-typu natriuretického peptidu. Navíc byla poté studie dlouhodobě rozšířena. Vzdálenost se při šestiminutovém testu chůzí zvýšila ve všech skupinách s ambrisentanem. Průměrný placebem korigovaný léčebný účinek byl 31 m (P = 0,008) a 51 m (P < 0,001) v ARIES-1 při léčbě 5 a 10 mg ambrisentanu v tomto pořadí a 32 m (P = 0,022) a 59 m (P < 0,001) v ARIES-2 pro 2,5 a 5 mg ambrisentanu v tomto pořadí. Ke zlepšení během studie došlo i při hodnocení klinické progres (ARIES-2), funkční třídy podle Světové zdravotnické organizace (ARIES-1), zkrácené formy – 36 skóre (ARIES-2), u Borgova dyspnoického skóre (obě studie) a u natriuretického peptidu typu B (obě studie). U žádného z pacientů léčených ambrisentanem se koncentrace aminotransferáz nezvýšily nad trojnásobek horní hranice normálu. U 280 pacientů, kteří dokončili 48 týdnů léčby ambrisentanem v monoterapii, došlo ke zlepšení dosažené vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí o 39 m ve 48. týdnu.

**Závěry**—Ambrisentan zlepšuje cvičební kapacitu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Zlepšení byla pozorovaná v několika sekundárních kritériích v každé ze studií, přestože byla jejich statistická významnost značně proměnlivá. Ambrisentan je dobře snášen a je spojen s nízkým rizikem odchylek aminotransferáz.

**Klíčová slova:** ambrisentan ■ léky ■ endotelin ■ hypertenze ■ plicní receptory

**P**licní arteriální hypertenze (PAH) je progresivní onemocnění charakterizované zvýšeným plicním cévním odporem vedoucím k pravostrannému srdečnímu selhání a předčasně smrti.<sup>1</sup> Aktuální terapie schválená pro léčbu PAH ve Spojených

státech a v Evropě zahrnuje intravenózně, inhalačně a subkutánně podávaná analoga prostacyklinu; perorální antagonisty endotelinových receptorů bosentan a sitaxsentan a perorální inhibitor fosfodiesterázy typu 5 sildenafil. Jakkoliv jsou tyto

Doručeno 27. září 2007; přijato 25. března 2008.

Z the Institute of Cardiology, Università di Bologna, Bologna, Italy (N.G.); Medical University Graz, Graz, Austria (H.O.); Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA, Torrance, Calif (R.J.O.); University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (F.T.); Baylor College of Medicine, Houston, Tex (A.F.); University Hospital, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany (H.A.G.); University of Colorado Health Sciences Center, Denver (D.B.B.); Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minn (M.D.M.); University of Michigan Health System, Ann Arbor (V.V.M.); University of California at San Diego, La Jolla (L.J.R.); University of Wisconsin, Madison (E.R.); and Gilead Sciences, Westminister, Colo (M.J.G, C.D., B.L.W.).

Dr. Galiè a Olschewski přispěli ke studii rovným dílem.

**On-line dodatek, který obsahuje obrázky, je možné najít spolu s tímto článkem na adrese <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/CIRCULATIONAHA.107.742510/DC1>.**

Informace o registraci klinické studie—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00091598.

Korespondence Nazzareno Galiè, MD, Institute of Cardiology, University of Bologna, Via Massarenti, 9, 40138-Bologna, Italy.

E-mail: nazzareno.galie@unibo.it

© 2008 American Heart Association, Inc.

látky účinné, každá z nich má nepříznivé účinky týkající se bezpečnosti, snášenlivosti nebo související se způsobem podání.<sup>2,6</sup>

### Klinická perspektiva p 3019

Endotelin-1 je peptid složený z 21 aminokyselin, který hraje klíčovou úlohu v patobiologii PAH.<sup>7,8</sup> Má vazokonstrikční a mitogenní účinek vyvolaný navázáním na jednu ze dvou různých izoform receptoru buněk hladkých svalů plicních cév, na endotelinový receptor typu A nebo B.<sup>9</sup> Endotelinové receptory typu B jsou přítomny také na endoteliálních buňkách a jejich aktivace vede k uvolnění vazodilatátorů a antiproliferativních látek, jako je oxid dusnatý a prostacyklin, což může vyvážit nežádoucí účinky endotelinu-1.<sup>9</sup> Navzdory potenciálním rozdílům mezi aktivitou jednotlivých izoform receptoru se zdá být účinnost duálního antagonisty endotelinového receptoru typu A i B bosentanu a selektivního antagonisty endotelinového receptoru typu A sitaxsentanu srovnatelná.<sup>6,10</sup> Nicméně procento případů, ve kterých došlo ke zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz nad trojnásobek horního limitu normy jakožto hlavního vedlejšího účinku antagonistů receptoru pro endotelin-1, se zdá být nižší u pacientů léčených sitaxsentanem (3 % proti 5 %) ve srovnání s bosentanem (11 % proti 12 %). To přispívá k případným rozdílům mezi jednotlivými zástupci této lékové skupiny.<sup>6,10</sup>

Ambrisentan je nesulfonamidový, od kyseliny propanové odvozený, A-selektivní antagonist endotelinového receptoru s biologickou dostupností a poločasem, který umožňuje podávání jednou denně.<sup>11</sup> 2. fáze studie naznačuje příznivé účinky ambrisentanu při léčbě PAH.<sup>12</sup>

Cílem the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES-1 a ARIES-2) bylo zhodnotit účinnost a snášenlivost 3 dávek ambrisentanu – 2,5, 5 a 10 mg podávaných perorálně jednou denně u pacientů s PAH.

## Metody

### Výběr pacientů

Pacienti byli zařazeni, pokud měli PAH (idiopatickou nebo sdruženou s onemocněním pojivové tkáně, HIV infekcí nebo PAH sdruženou s užíváním anorektik) definovanou v souladu s aktuálními guidelines.<sup>2,3</sup> Léčba bosentanem, sitaxsentanem, sildenafilem, epoprostenolem, iloprostem nebo treprostinilem byla zakázána. Vyloučení byli pacienti s šestiminutovým testem chůzí < 150 m nebo > 450 m. Protokol schválily místní inštituční studijní rady nebo nezávislé etické komise. Od všech pacientů byl získán písemný informovaný souhlas.

### Design studie

ARIES-1 a ARIES-2 byly souběžné, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 3. fáze studie probíhající mezi prosincem 2003 a únorem 2006, které měly identický design s výjimkou míst, ve kterých byly studie prováděny, a shodnou studovanou dávkou ambrisentanu. ARIES-1 probíhala ve 46 centrech ve Spojených státech, Mexiku, Jižní Americe, Austrálii a Evropě; ARIES-2 probíhala ve 41 centrech v Evropě, Izraeli a Jižní Americe.

V každé studii bylo k rozřazení pacientů do 3 léčebných skupin v poměru 1:1:1 (ARIES-1: placebo nebo ambrisentan 5 nebo 10 mg p. o. denně; ARIES-2: placebo nebo ambrisentan 2,5 nebo 5 mg p. o. denně) použito centrální randomizační schéma rozdělující příčiny PAH (idiopatické versus další příčiny PAH).

Z bezpečnostních důvodů mohli ti pacienti, kteří splnili 2 kritéria pro předčasné vyloučení po minimálně čtyřtýdenní léčbě, předčasné

odstoupit ze studie. Kritéria pro předčasné ukončení byla (1) > 20% snížení vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůzí, (2) zvýšení funkční třídy podle Světové zdravotnické organizace (WHO),<sup>13</sup> (3) zhoršující se pravostranné srdeční selhání (které se projevovalo zvýšeným jugulárním venózním tlakem, nově zjištěnou nebo zhoršující se hepatomegalií, ascitem nebo periferními otoky), (4) progres jeaterního selhání nebo selhání ledvin a (5) systolický krevní tlak < 85 mm Hg. Všechny žádosti o předčasné vyloučení byly anonymně posouzeny řídicí komisí ARIES a před odslepením léčby byly shromážděny všechny výsledky získané během studie.

U všech pacientů, kteří dokončili studii, a u všech pacientů léčených placebem, kteří přerušili studii z důvodu předčasného vyloučení, bylo zvažováno jejich zařazení do dlouhodobé studie. Pacienti nebyli odslepeni a pokračovali v užívání své předchozí dávky ambrisentanu. Pacienti s placebem byli randomizováni 1:1 do zaslepené léčby ambrisentanem a užívali dávky podle příslušné studie.

### Výsledná měření

Primárním měřením účinnosti byla změna cvičební kapacity od počátku studie do 12. týdne, která byla měřena jako vzdálenost dosažená při šestiminutovém testu chůzí.<sup>14</sup> Pomocnými měřeními byla délka doby do klinické progresy, změna ve funkční klasifikaci PAH podle WHO, zkrácená forma 36 (SF-36) Health Survey,<sup>15</sup> Borgovo dyspnoické skóre<sup>14</sup> a plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B.

Délka doby do klinické progresy byla definována jako čas od prvního úmrtí, transplantace plic, hospitalizace z důvodu PAH, atriální septostomie, odstoupení ze studie z důvodu nasazení dalšího léku k léčbě PAH nebo dosažení časných vyřazovacích kritérií. Během obou studií byly prováděny laboratorní testy a zaznamenávány vedlejší účinky.

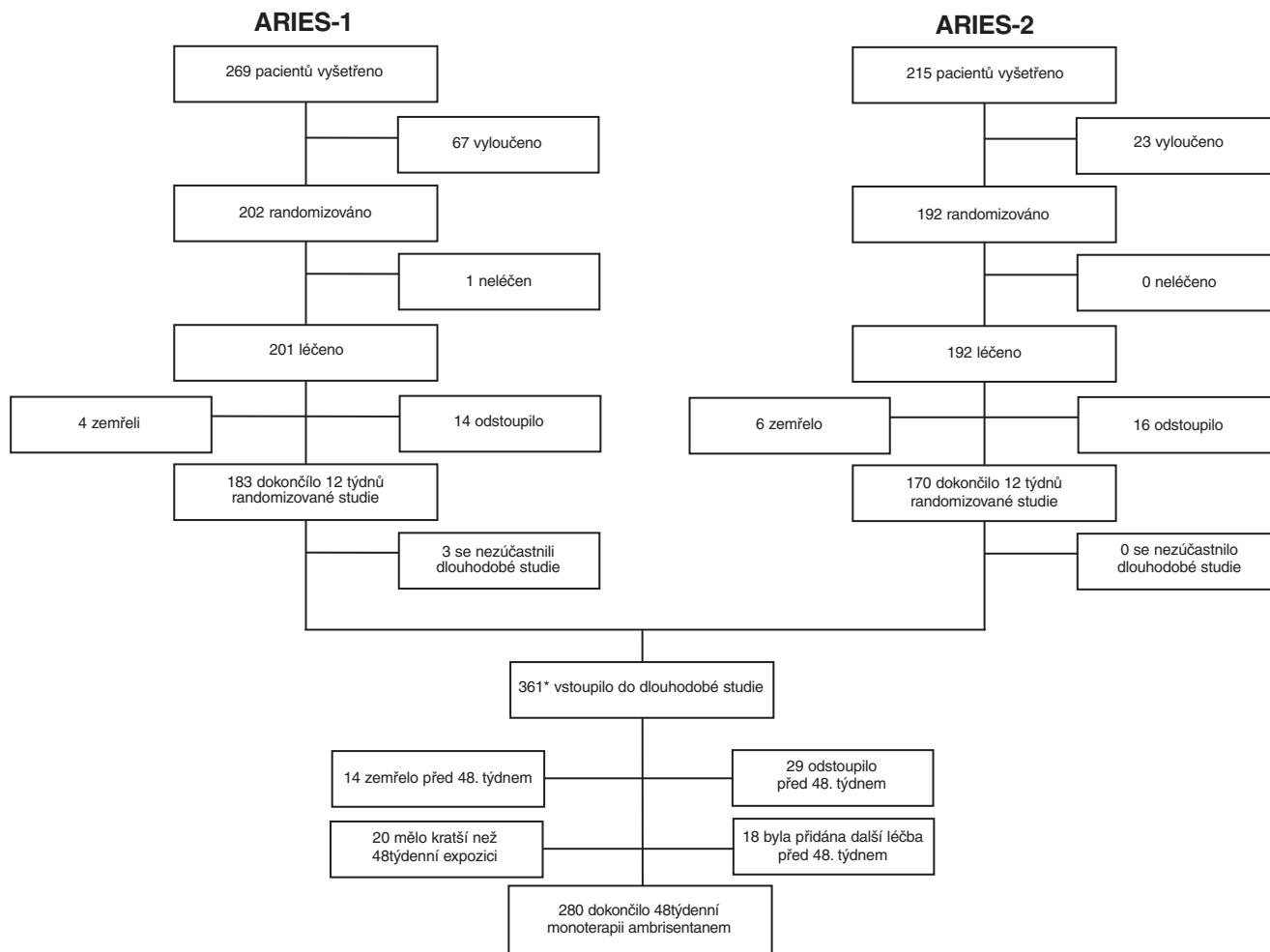
### Statistická analýza

Databáze byla spravována sponzorem. Statistickou analýzu prováděl sponzor a kontroloval akademický statistik (E.B.R.). Obě studie byly analyzovány odděleně v souladu s protokolem studie a z popisných účelů jsou prezentovány předspecifické analýzy kombinovaných skupin s 5 mg a placebem (rozdělených podle studie a příčiny).

V každé studii měl test nulové hypotézy bez předpokladu rozdílu ve změně vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůzí s 62 případy v léčené větvi  $\approx$  90% schopnost zjistit placebem korigovaný léčebný účinek o 35 m, a to na základě párového t testu s dvoustranným  $\alpha = 0,025$ , a změnu o 55 m od počáteční vzdálenosti odpovídající SDs. Placebem korigovaný léčebný účinek odpovídá průměrné změně od počátku ve skupině léčené ambrisentanem, od které byla odečtena průměrná změna od počátku ve skupině s placebem.

Primárním plánem analýzy bylo srovnání jednotlivých skupin podle dávek ambrisentanu se skupinou s placebem v dosažené vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí, funkční třídě podle WHO, Borgově dyspnoickém skóre a plazmatických koncentracích B-typu natriuretického peptidu pomocí Wilcoxonova testu se stratifikací podle příčiny. Rozdíly ve funkční klasifikaci WHO mezi počátečním stavem a stavem ve 12. týdnu byly hodnoceny kategoricky v sedmi-bodové stupnici: -3, -2, -1 (zlepšení), 0 (beze změn), 1, 2 a 3 (zhoršení). Plazmatické koncentrace B typu natriuretického peptidu byly vyjádřeny pomocí logaritmické transformace. Změny v SF-36 skóre byly analyzovány tak, jak je popsáno dále.<sup>15</sup>

V každé studii bylo provedeno konečné hodnocení metodou mnohonásobného porovnávání v neměnném pořadí. Pro posouzení primárního kritéria byla srovnávána vyšší dávka ambrisentanu s placebem. Pokud byl při tomto hodnocení prokázán významný účinek ( $\alpha = 0,05$ ), pak byla s placebem porovnávána nižší dávka. V případě, že alespoň jedna dávka ambrisentanu měla významný účinek při hodnocení konečného primárního kritéria, byla doba do klinické progresy a změna ve funkčním stupni podle WHO testována pomocí vážené verze Hommelova<sup>16</sup> testu. Pokud byl významný účinek  $\alpha = 0,04$  prokázán u doby do klinické progresy, u změny ve funkčním stupni podle WHO  $\alpha = 0,01$  nebo byl účinek prokázán u obou  $\alpha = 0,05$ , pak byla testována



**Obrázek 1.** Počet pacientů zahrnutých do ARIES-1 a ARIES-2 a do následné dlouhodobé studie, kteří podstoupili screening a randomizaci. Termín ukončení studie pro pacienty v dlouhodobé následné studii byl 30. listopad 2006.\* Zahrnuje 11 pacientů, kteří přerušili 12týdenní studii z důvodu časných vylučovacích kritérií při užívání placebo a kteří vstoupili do dlouhodobé následné studie.

fyzická funkční škála SF-36 na předchozí úrovni  $\alpha$ . Pokud byl účinek prokázán i u SF-36, bylo na předchozí úrovni  $\alpha$  testováno Borgovo dyspnoické skóre. V každé studii byla primární porovnání u sekundárních kritérií provedena v těch kombinovaných skupinách podle dávky ambrisentanu, ve kterých byla významná změna v primárním konečném kritériu při porovnání se skupinou s placebem.

U všech pacientů, kterým byla podána alespoň jedna dávka studovaného léku, byla vyhodnocena jeho účinnost (cíleně hodnocen léčebný záměr). Chybějící data ve 12. týdnu byla vypočítána pomocí změny při posledním pozorování s jednou výjimkou: pokud pacient přerušil studii z důvodu klinického zhoršení a neměl kontrolu při předčasném přerušování. Tehdy byly doplněny hodnoty vzdálenosti při 6minutovém testu chůzí 0 m, funkční třída podle WHO IV a Borgovo dyspnoické skóre 10.

Autoři měli plný přístup k datům a měli plnou zodpovědnost za úplnost dat. Napsaný rukopis četli a schválili všichni autoři.

## Výsledky

Pacienti ve studii ARIES-1 byli randomizováni buď do skupiny s placebem ( $n = 67$ ), nebo do skupin s 5 mg ( $n = 67$ ) či 10 mg ( $n = 68$ ) ambrisentanu jednou denně; ve studii ARIES-2 byli pacienti randomizováni do skupiny s placebem ( $n = 65$ ), nebo s 2,5 mg ( $n = 64$ ) či 5 mg ( $n = 63$ ) ambrisentanu jednou denně. Všichni randomizovaní pacienti dostali alespoň jednu dávku

studovaného léku s výjimkou jednoho ve skupině s 10 mg v ARIES-1, který nebyl zahrnut do analýzy bezpečnosti a účinnosti (obrázek 1 a obrázek 1a a 1b z přílohy dostupné on-line).

## Charakteristika stavu na počátku studie

Charakteristiky pacientů na počátku studie byly stejné ve všech 6 léčebných skupinách (tabulka 1). Nejčastější diagnóza byla idiopatická PAH; funkční třída podle WHO byla na počátku studie nejčastěji II (38 %) a III (55 %).

## Cvičební kapacita

Zvýšení vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůzí bylo pozorováno u všech skupin s různými dávkami ambrisentanu ve 4. týdnu a tento účinek se udržel i v 8. a 12. týdnu, zatímco ve skupině s placebem docházelo do 12. týdne ke zhoršení (obrázek 2). Průměrné placebem korigované účinky ve 12. týdnu byly 31 m (95% interval spolehlivosti [CI], 3 až 59;  $P = 0,008$ ) pro ambrisentan 5 mg, 51 m (95% CI, 27 až 76;  $P = 0,001$ ) pro ambrisentan 10 mg v ARIES-1; 32 m (95% CI, 2 až 63;  $P = 0,022$ ) pro ambrisentan 2,5 mg, 59 m (95% CI, 30 až 89;  $P = 0,001$ ) pro ambrisentan 5 mg v ARIES-2 a 45 m (95% CI, 24 až 65;  $P = 0,001$ ) pro kombinovanou 5mg skupinu z obou studií.

Tabulka 1. Vstupní charakteristiky pacientů v ARIES-1 a ARIES-2\*

Charakteristiky	ARIES-1			ARIES-2		
	Placebo (n = 67)	5 mg ambrisentanu (n = 67)	10 mg ambrisentanu (n = 67)	Placebo (n = 65)	2,5 mg ambrisentanu (n = 64)	5 mg ambrisentanu (n = 63)
Ženské pohlaví, n (%)	59 (88)	56 (84)	53 (79)	44 (68)	48 (75)	51 (81)
Věk, roky	48 ± 16	53 ± 14	49 ± 16	51 ± 14	52 ± 15	50 ± 16
Rasa, n (%)						
Bílá	49 (73)	46 (69)	44 (66)	51 (79)	54 (84)	58 (92)
Černá	4 (6)	4 (6)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asijská	2 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Hispánská	12 (18)	12 (18)	17 (25)	12 (19)	9 (14)	5 (8)
Jiná	0 (0)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Váha, kg	77 ± 22	73 ± 17	73 ± 21	71 ± 16	70 ± 15	68 ± 16
Funkční třída WHO, n (%)						
I	2 (3)	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (2)
II	23 (34)	20 (30)	22 (33)	24 (37)	34 (53)	28 (44)
III	41 (61)	40 (60)	36 (54)	37 (57)	29 (45)	33 (52)
IV	1 (2)	6 (9)	7 (10)	2 (3)	1 (2)	1 (2)
Diagnóza, n (%)						
Idiopatická PAH	43 (64)	42 (63)	41 (61)	42 (65)	42 (66)	41 (65)
PAH sdružená s onemocněním						
pojivové tkáně	21 (31)	19 (28)	22 (33)	22 (34)	19 (30)	21 (33)
HIV infekce	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
Užívání anorektik	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Dosažená vzdálenost při testu 6 min. chůzí, m	342 ± 73	340 ± 77	341 ± 78	343 ± 86	347 ± 84	355 ± 84
Střední plicní arteriální tlak, mm Hg	50 ± 15	47 ± 13	51 ± 16	51 ± 13	48 ± 14	48 ± 14
Srdeční index, l/min <sup>1</sup> · /m <sup>2</sup>	2,5 ± 0,8	2,5 ± 0,9	2,6 ± 0,7	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,4 ± 0,8
Plicní cévní odpor, dyn · s · cm <sup>5</sup>	868 ± 518	834 ± 424	912 ± 465	971 ± 579	800 ± 396	931 ± 672
Pravostranný síťový tlak, mm Hg	8 ± 5	8 ± 5	9 ± 6	7 ± 5	8 ± 5	8 ± 5
Natriuretic peptid typ B, ng/l†	138 (99–193)	121 (94–156)	146 (101–209)	126 (87–183)	125 (86–180)	84 (56–125)
SF-36 health survey fyzická funkční stupnice	29,0 ± 8,3	28,6 ± 9,2	29,6 ± 9,4	31,9 ± 7,9	29,3 ± 7,7	31,3 ± 9,1

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± SD v příslušných případech.

\* V zobrazených skupinách jsou všichni léčeni pacienti.

† Geometrický průměr (95% CI).

V obou studiích bylo pozorováno zlepšení dosažené průměrné, placebem korigované, šestiminutové vzdálenosti ve 12. týdnu u pacientů léčených ambrisentanem se symptomy na začátku studie odpovídajícími funkční třídě II podle WHO (rozmezí od 36 do 55 metrů) a symptomy III. funkční třídy podle WHO (rozmezí od 39 do 45 metrů). Podobně bylo pozorováno zlepšení v obou studiích u pacientů s idiopatickou PAH léčených ambrisentanem (rozmezí od 50 do 60 m) a v malém rozsahu i u pacientů s PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (rozmezí od 15 do 23 m).

### Klinická progresse

Ve studii ARIES-2 bylo pozorováno statisticky významné zlepšení u pacientů užívajících ambrisentan ve srovnání s placebem ( $P < 0,001$ ); podobné výsledky byly pozorovány ve skupinách s 2,5 a 5 mg ambrisentanu ( $P = 0,005$  a  $P = 0,008$ ; **tabulka 2**

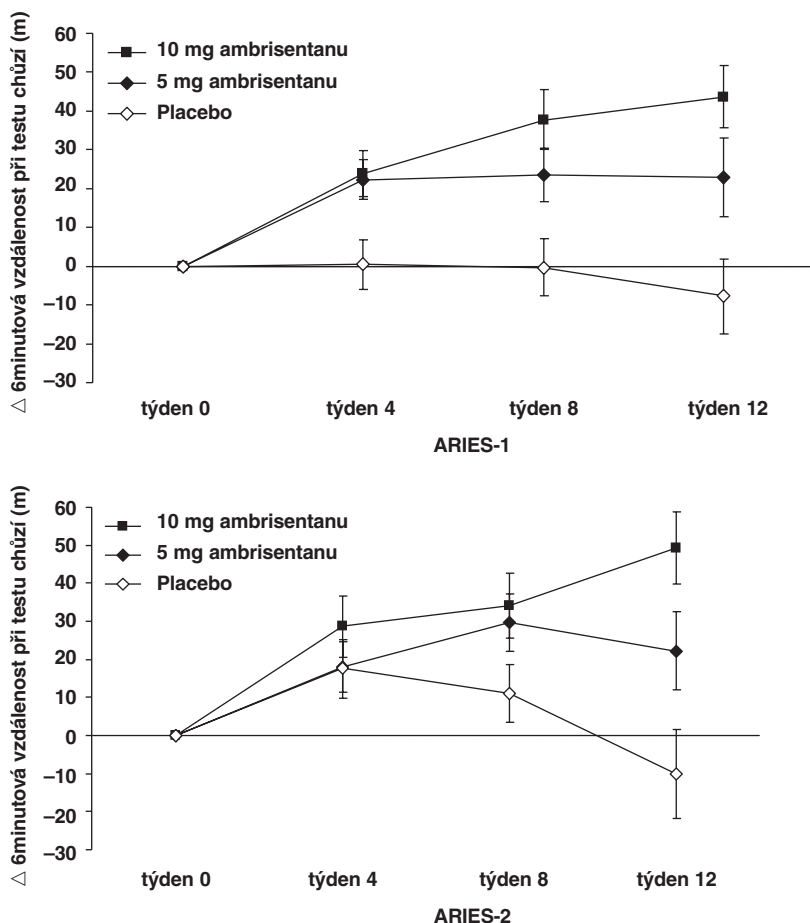
**a obrázek 3**). Zlepšování klinického stavu v průběhu studie bylo rovněž pozorováno v ARIES-1 u pacientů užívajících ambrisentan ve srovnání s placebem, a to pro skupiny s 5 a 10 mg (**tabulka 2 a obrázek 3**), ale rozdíl nebyl statisticky významný ( $P = 0,307$ ,  $P = 0,292$ , a  $P = 0,214$  pro příslušnou skupinu).

Statisticky významné zlepšení klinického stavu v čase bylo pozorováno u skupiny s 5 mg kombinované z obou studií ve srovnání se skupinami s placebem z obou studií ( $P = 0,005$ ).

### Funkční třída podle WHO

Ve studii ARIES-1 se u pacientů užívajících ambrisentan zlepšovalo rozložení funkčních tříd WHO od počátku studie do 12. týdne ve srovnání s placebem ( $P = 0,036$ ); v ARIES-2 byly pozorovány podobné trendy, ale nebyly statisticky významné ( $P = 0,117$ ). V kombinované skupině s 5 mg z ARIES-1 a ARIES-2 se rozložení funkčních tříd podle WHO zlepšilo od





**Obrázek 2.** Průměrná  $\pm$  SE změna vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůze mezi počátkem studie a 12. týdnem ve skupinách s placebem a s ambrisentanem ve studiích ARIES-1 a ARIES-2. Srovnání změny vzdálenosti jednotlivých ambrisentanových dávkových skupin s placebem při šestiminutovém testu chůze bylo provedeno pomocí Wilcoxonova testu s dělením podle příčiny onemocnění. V ARIES-1,  $P = 0,008$ , 5 mg ambrisentanu jednou denně proti placebu;  $P < 0,001$ , 10 mg ambrisentanu jednou denně proti placebu. V ARIES-2,  $P = 0,022$ , 2,5 mg ambrisentanu jednou denně proti placebu;  $P < 0,001$ , 5 mg ambrisentanu jednou denně proti placebu. V těchto analýzách léčebného záměru je zahrnuto celkem 201 pacientů z ARIES-1 a 192 pacientů z ARIES-2.

počátku do 12. týdne ve srovnání s kombinovanou skupinou s placebem ( $P = 0,025$ ). V obou studiích byl pozorován léčebný účinek, v jehož důsledku se pacienti užívající ambrisentan méně zhoršili ve funkční klasifikaci podle WHO ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (ARIES-1: 3,0 % a 16,4 %, v tomto pořadí; ARIES-2: 3,9 % a 18,5 %, příslušně).

### Kvalita života

V ARIES-2 se fyzická funkční stupnice SF-36 Health Survey významně zlepšila ( $P = 0,005$ ) v kombinované ambrisentanové skupině ( $3,41 \pm 6,96$ ) ve srovnání se skupinou s placebem ( $-0,20 \pm 7,14$ ); zlepšení tohoto parametru bylo zaznamenáno rovněž v jednotlivých skupinách s dávkami 2,5 mg ( $P = 0,005$ ) a 5 mg ( $P = 0,040$ ). Navíc bylo zlepšení pozorováno i v několika dalších SF-36 stupnicích, včetně fyzické oblasti, vitality, emocionální oblasti a celkového zdraví. V ARIES-1 byly pozorovány podobné trendy, ale nebyly statisticky významné.

### Borgovo dyspnoické skóre

Zlepšení Borgova dyspnoického skóre bylo pozorováno ve 12. týdnu v kombinované ambrisentanové skupině ve srovnání s placebem ve studii ARIES-1 ( $-0,6$ ; 95% CI,  $-1,2$  až  $0,0$ ;  $P = 0,017$ ) a v ARIES-2 ( $-1,1$ ; 95% CI,  $-1,8$  až  $-0,4$ ;  $P = 0,019$ ). Zlepšení Borgova dyspnoického skóre při srovnání s placebem bylo zaznamenáno také v 10mg skupině v ARIES-1 ( $-0,9$ ; 95% CI,  $-1,6$  až  $-0,2$ ;  $P = 0,002$ ), ve skupině 2,5 mg ( $-1,0$ ; 95% CI,

$-1,9$  až  $-0,2$ ;  $P = 0,046$ ) a skupině s 5 mg ( $-1,2$ ; 95% CI,  $-2,0$  až  $-0,4$ ;  $P = 0,040$ ) v ARIES-2 a pro kombinovanou 5mg skupinu ( $-0,7$ ; 95% CI,  $-1,3$  až  $-0,2$ ;  $P = 0,031$ ) z obou studií.

### Plazmatický natriuretický peptid typu B

V obou studiích byly počáteční plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B stejné ve skupinách s placebem i ambrisentanem (obrázek 4). Ve 12. týdnu se plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B mírně zvýšily oproti hodnotám na počátku studie v obou placeboových skupinách, a to o 9 % (ARIES-1) a o 13 % (ARIES-2). Na rozdíl od skupin s ambrisentanem, ve kterých se plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B snížily od počátku studie o 30 % pro 5 mg, o 45 % pro 10 mg v ARIES-1 a o 29 % pro 2,5 mg a 30 % pro 5 mg v ARIES-2 (všechna  $P < 0,003$ ; obrázek 4).

### Dlouhodobá léčba

Z 361 pacientů, kteří vstoupili do následné dlouhodobé studie (obrázek 1), jich 43 studií přerušilo před dokončením 84 týdnů léčby (14 zemřelo). Těchto 43 pacientů mělo závažnější onemocnění na počátku studie, jak je patrné z nižší vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůze, z vyššího Borgova dyspnoického indexu a vyšší funkční třídy podle WHO na počátku studie. Celkem bylo ambrisentanem léčeno 298 pacientů po dobu nejméně 48 týdnů od 30. listopadu 2006. Osmnácti z 298 pacientů byla poté přidána další léčba (prostanoidy

**Tabulka 2. Incidence klinických stavů a nejčastějších nepříznivých událostí ve skupinách s placebem a ambrisentanem ve studii ARIES-1 a ARIES-2**

Událost	ARIES-1, n (%)			ARIES-2, n (%)		
	Placebo (n = 67)	5 mg ambrisentanu (n = 67)	10 mg ambrisentanu (n = 67)	Placebo (n = 65)	2,5 mg ambrisentanu (n = 64)	5 mg ambrisentanu (n = 63)
Klinická progresa*†	6 (9)	3 (4)≡	3 (4)≡	14 (22)	3 (5)§	3 (5)‖
Smrt	2 (3)	1 (1)	1 (1)	3 (5)	2 (3)	0 (0)
Hospitalizace z důvodu PAH	2 (3)	2 (3)	2 (3)	9 (14)	3 (5)	2 (3)
Přerušení z důvodu další léčby PAH	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Předčasné ukončení	4 (6)	0 (0)	2 (3)	7 (11)	2 (3)	1 (2)
Nepříznivá událost#						
Periferní otok	7 (10,4)	18 (26,9)	19 (28,4)	7 (10,8)	2 (3,1)	6 (9,5)
Nosní kongesce	2 (3,0)	4 (6,0)	7 (10,4)	0 (0,0)	1 (1,6)	3 (4,8)
Sinusitida	0 (0,0)	3 (4,5)	3 (4,5)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,6)
Zarudnutí	0 (0,0)	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (1,5)	4 (6,3)	3 (4,8)
Nazofaryngitida	1 (1,5)	5 (7,5)	2 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,2)
Bolest břicha	1 (1,5)	2 (3,0)	2 (3,0)	0 (0,0)	2 (3,1)	2 (3,2)
Zácpa	1 (1,5)	3 (4,5)	4 (6,0)	1 (1,5)	2 (3,1)	1 (1,6)
Palpitace	2 (3,0)	0 (0,0)	3 (4,5)	1 (1,5)	4 (6,3)	5 (7,9)
Dyspnoe	2 (3,0)	4 (6,0)	3 (4,5)	2 (3,1)	1 (1,6)	3 (4,8)
Bolest hlavy	14 (20,9)	12 (17,9)	13 (19,4)	4 (6,2)	5 (7,8)	18 (12,7)

\* Všichni pacienti užívali studovaný lék.

† U některých pacientů se vyskytla více než jedna událost.

≡  $P > 0,05$  proti placebu (log-rank test).

§  $P = 0,005$  proti placebu (log-rank test).

‖  $P = 0,008$  proti placebu (log-rank test).

¶ Předčasné ukončení bylo definováno jako přítomnost  $\geq 2$  následujících kritérií: (1) zkrácení dosažené vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí nejméně o 20 %, (2) zvýšení o  $\geq 1$  funkční třídu podle WHO, (3) progresa pravostranného srdečního selhání (které se vyznačovalo vzestupem jugulárního žilního tlaku, nově zjištěnou nebo zhoršenou hepatomegalií, ascitem nebo periferními otoky), (4) rychle progredující jaterní selhání nebo selhání ledvin a (5) refrakterní systolická hypotenze (systolický krevní tlak  $< 85$  mm Hg).

# Nepříznivé události u pacientů užívajících ambrisentan (kombinace všech dávek) s incidencí  $> 3$  % a incidencí  $\geq 1$  % větší než pacienti užívající placebo (kombinované placebo). Nepříznivé události jsou uvedeny sestupně podle rozdílné incidence mezi pacienty užívajícími ambrisentan a pacienty užívajícími placebo.

nebo inhibitory fosfodiesterázy-5). Výzkumná analýza tak byla provedena u 280 pacientů užívajících ambrisentan v monoterapii po dobu 48 týdnů. U těchto pacientů byla průměrná změna vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůzí od počátku studie 40 m (95% CI, 33 až 48 m) ve 12. týdnu a 39 m (95% CI, 29 až 49 m) ve 48. týdnu v kombinované ambrisentanové skupině.

### Bezpečnost

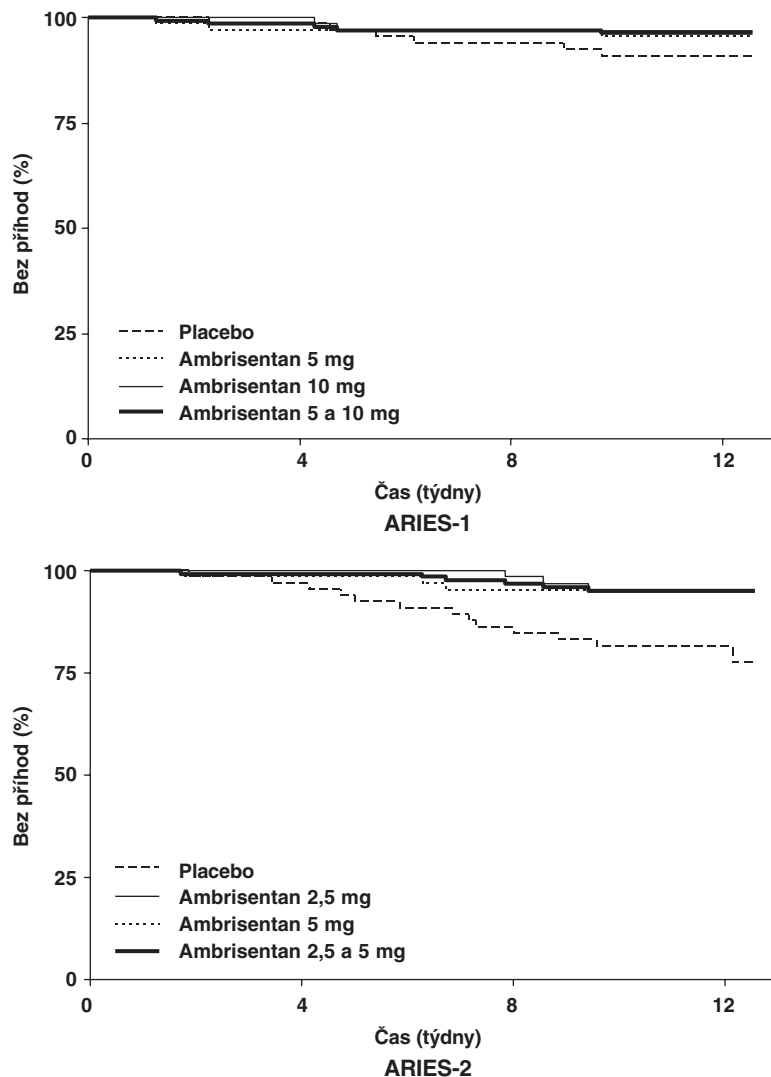
Ambrisentan byl obecně dobře tolerován (tabulka 2), nežádoucí účinky měly ve všech léčebných skupinách nejčastěji mírnou nebo středně závažnou intenzitu. U pacientů léčených ambrisentanem se zdály být častější periferní otoky, bolesti hlavy a nosní kongesce, ale pouze nosní kongesce pravděpodobně narůstala v obou studiích s dávkou ambrisentanu.

U žádného z 261 pacientů užívajících ambrisentan nedošlo ke zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz nad trojnásobek horní hranice normálu ve srovnání se 3 pacienty ve skupině s placebem (2,3 %). Navíc nebylo v ambrisentanem léčených skupinách pozorováno zvýšení průměrné hodnoty alanin aminotransferázy, aspartát aminotransferázy, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy. Významně se v těchto skupinách nezměnil ani protrombinový čas, international normalized ratio

nebo týdenní dávka perorálních antikoagulačních léků. Průměrná koncentrace hemoglobinu se změnila o  $-0,84 \pm 1,2$  g/dL u pacientů užívajících ambrisentan ve srovnání s  $0,2 \pm 1,0$  g/dL ve skupině s placebem, ale tato změna nebyla závislá na dávce.

Celkem mělo 22 pacientů (16,7 %) ve skupině s placebem a 25 pacientů (9,6 %) v kombinované skupině s ambrisentanem alespoň jeden nežádoucí účinek. Šest pacientů ve skupině s placebem zemřelo (4,5 %) a 4 pacienti (1,5 %) zemřeli v kombinované ambrisentanové skupině; žádné úmrtí vyšetřovatelé neohodnotili jako kauzálně spojené se studovaným lékem.

Celkem 41 pacientů v obou studiích předčasně přerušilo studii během 12týdenního léčebného období: 21 pacientů (15,9 %) užívalo placebo a 20 pacientů (7,6 %) užívalo ambrisentan. Z pacientů užívajících placebo 4 (3,0 %) studii přerušili z důvodu nepříznivých událostí (plicní embolie [n = 2], zhoršující se PAH [n = 2]), 11 (8,3 %) přerušilo z důvodu předčasného odstoupení a 6 (4,5 %) přerušilo z jiných důvodů (klinický stav se nezlepšil [n = 1], další léčba PAH [n = 1], stažení souhlasu [n = 2], porušení protokolu [n = 1], noncompliance [n = 1]). Z pacientů užívajících placebo jich 6 (2,3 %) přerušilo z důvodu nepříznivých událostí (zhoršující se PAH, zhoršující se dyspnoe, gastroenteritida, intrakraniální krvácení, alergická reakce, bolest hlavy / otok obličejů [n = 1 pro každou událost]), 5 (1,9 %) užívali placebo a 20 pacientů (7,6 %) užívali ambrisentan.



**Obrázek 3.** Kaplan-Meierův test určil poměr pacientů s klinickou progresí ve studii ARIES-1 a ARIES-2. Klinická progresie byla společnou definicí pro následující stavy: smrt, transplantace plic, hospitalizace z důvodu plicní hypertenze, atriální septostomie, přerušení studie z důvodu nasazení další medikace k léčbě plicní hypertenze nebo přerušení studie z důvodu dosažení  $\geq 2$  z následujících kritérií předčasného vyřazení: (1) pokles dosažené vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí nejméně o 20 %, (2) pokles o  $\geq 1$  funkční třídu podle WHO, (3) zhoršení pravostranného srdečního selhání (projevujícího se vzestupem jugulárního venózního tlaku, nově zjištěnou nebo zhoršující se hepatomegalií, ascitem nebo periferními otoky) a (5) refrakterní systolická hypotenze (systolický tlak krve  $< 85$  mm Hg).  $P = 0,307$ ,  $P = 0,292$  a  $P = 0,214$  pro skupiny s 5 mg, 10 mg a kombinovanou skupinu s 5 a 10 mg ambrisentanu v tomto pořadí při srovnání s placebem ve studii ARIES-1;  $P = 0,005$ ,  $P = 0,008$  a  $P < 0,001$  pro skupiny s 2,5 mg, 5 mg a kombinovanou skupinu s 2,5 a 5 mg ambrisentanu v tomto pořadí při srovnání s placebem ve studii ARIES-2 (log-rank test).

přerušilo z důvodu předčasného ukončení a 9 (3,4 %) přerušilo z jiných důvodů (stažení souhlasu [n = 6], porušení protokolu [n = 2], ztráta z evidence [n = 1]).

## Diskuze

Tyto dvě souběžné, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie prokázaly, že ambrisentan zlepšuje cvičební kapacitu, měřenou jako vzdálenost dosaženou při šestiminutovém testu chůzí. Šestiminutový test chůzí je nezávislý prediktor mortality pacientů s idiopatickou PAH<sup>17</sup> a byl použit jako primární kritérium ve většině klinických studií při PAH.<sup>5,6,10,18-28</sup>

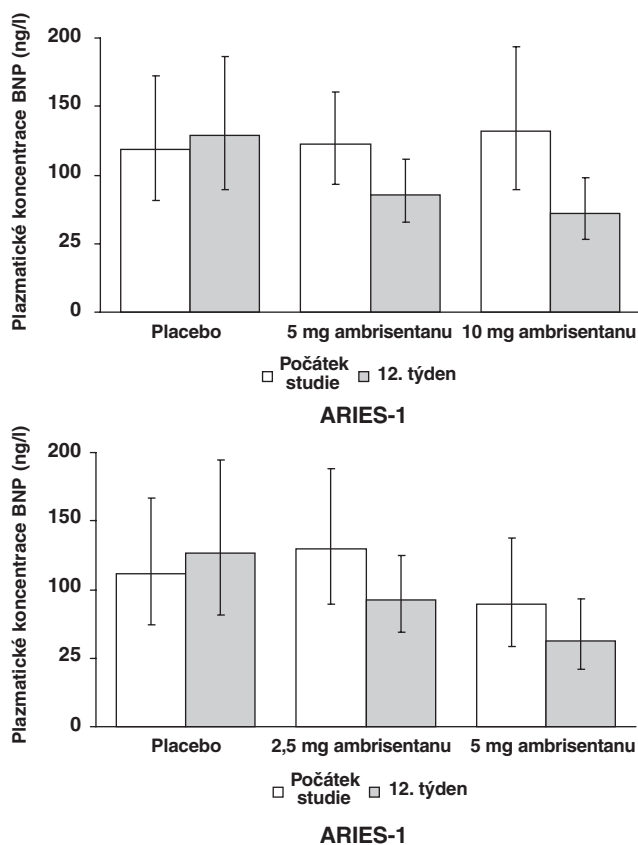
V obou studiích bylo dvojnásobné zvýšení dávky ambrisentanu spojeno s výrazným (20 až 27 m) zvýšením vzdálenosti dosažené při šestiminutovém testu chůzí, nasvědčující tak závislosti na dávce. Změna šestiminutové vzdálenosti při testu chůzí se lišila ve skupině s dávkou 5 mg ambrisentanu v ARIES-1 (31 m) a v ARIES-2 (59 m), ale přesto značný překryv těchto dat v 95% CI podporuje závěr, že tyto výsledky nejsou v rozporu. Studií se účastnily velmi podobné soubory pacientů; proto může být tento rozdíl způsoben náhodnou randomizací. Stejný rozdíl mezi oběma studii byl pozorován

v šestiminutové vzdálenosti při testu chůzí u stejných dávek bosentanu (70 oproti 35).<sup>10,21</sup> Nicméně hodnocení závislosti na dávce ambrisentanu by mělo být omezeno pouze na srovnání uvnitř jednotlivých studií.

V obou studiích ARIES bylo pozorováno zvýšení dosažené vzdálenosti v šestiminutovém testu chůzí u pacientů se symptomy funkční třídy II a III podle WHO. Tento nálezn se liší od dalších studií, ve kterých bylo toto zlepšení pozorováno u pacientů s méně závažným onemocněním.<sup>5,10,19</sup>

Účinek ambrisentanu na cvičební kapacitu se udržoval i po 48. týdnu monoterapie ambrisentanem, a posílil tak klinický význam zlepšení cvičební kapacity pozorované ve 12týdenní studii. Zlepšení bylo patrné i u většiny sekundárních kritérií ve všech studiích, ačkoli jejich statistická významnost byla proměnlivější. Tato proměnlivost nebyla překvapivá, protože jednotlivé studie neměly dostatečnou statistickou průkaznost umožňující rovnoměrně posoudit sekundární kritéria.

Míra klinické progresie se pohybovala od 4 % do 5 % u všech dávek ambrisentanu a byla nižší ve srovnání s placebem (tabulka 2 a obrázek 3) jak v ARIES-1, tak v ARIES-2. Nicméně jasný rozdíl byl pozorován i mezi progresí ve skupinách



**Obrázek 4.** Geometrický průměr plazmatických koncentrací natriuretického peptidu typu B s 95% CIs při počátečním vyšetření (prázdné sloupce) a ve 12. týdnu (vyplněné sloupce) ve skupinách s placebem a s ambrisentanem v ARIES-1 a ARIES-2. Hodnoceno Wilcoxonovým rank-sum testem,  $P = 0,002$  a  $P < 0,001$ , změna od počátku studie do 12. týdne pro ambrisentan v dávkách 5 a 10 mg proti placebu jednou denně v tomto pořadí ve studii ARIES-1;  $P = 0,002$ ,  $P = 0,002$ , změny od počátku studie do 12. týdne pro ambrisentan v dávkách 2,5 a 5 mg v tomto pořadí proti placebu jednou denně ve studii ARIES-2. V této analýze je zahrnuto celkem 110 pacientů ze studie ARIES-1 a 107 pacientů ze studie ARIES-2. U těchto pacientů byla dostupná výsledná data.

s placebem v ARIES-1 (9 %) a ARIES-2 (22 %). To může vysvětlovat, proč byla statistická významnost přítomná pouze v pozdější studii (**tabulka 2 a obrázek 3**). Rozdíl klinické progresy mezi skupinami s placebem v ARIES-1 a ARIES-2 může být způsoben zejména různým poměrem hospitalizací (3 % a 14 %, příslušně). Pacienti ve studii ARIES-1 byli převážně ze Severní Ameriky a pacienti v ARIES-2 z Evropy; proto by za tento rozdíl mohla být částečně zodpovědná rozdílná kritéria zvažovaná při přijetí do nemocnice. Zlepšení symptomů při léčbě ambrisentanem bylo podpořeno zlepšením funkční třídy podle WHO, Borgova dyspnoického skóre a SF-36 Health Survey.

Plazmatické koncentrace natriuretického peptidu typu B, které korelují s hemodynamickou a pravostrannou echokardiografickou závažností plicní hypertenze<sup>29,30</sup> a částečně s přežitím u idiopatické PAH,<sup>31</sup> byly významně sníženy ve 12. týdnu ve všech skupinách s různými dávkami ambrisentanu ve srovnání s placebem (**obrázek 4**). Snížení koncentrací natriuretického peptidu typu B může souviset se zlepšením hemodynamiky, které bylo pozorováno v předchozí 2. fázi studie s ambrisentanem u pacientů s PAH.<sup>12</sup>

Všechny dávky ambrisentanu byly dobře snášeny, nežádoucí události měly nejčastěji mírný nebo středně závažný průběh (**tabulka 2**). Častěji přítomná nosní kongesce, periferní otoky a bolest pozorovaná v souvislosti s ambrisentanem jsou důsledkem systémové vazodilatace. Pozoruhodné je, že u pacientů léčených ambrisentanem nedošlo ke zvýšení koncentrací sérových aminotransferáz nad trojnásobek horní hranice normy. Bezpečnostní profil ambrisentanu se tak zdá být lepší než u perorálního bosentanu a sitaxsentanu, dvou antagonistů endotelinových receptorů aktuálně schválených pro léčbu pacientů s PAH.

Na dávce závislý trend byl pozorován u primárního kritéria (cvičební kapacity) ve všech studiích. S výjimkou nazální kongesce neměla dávka zjevný vliv ani na nepříznivé události. Z těchto dat vyplývá, že dávky 5 a 10 mg mají vhodný poměr účinnosti a bezpečnosti. Při klinickém použití může být zvýšení dávky na 10 mg zvažováno tehdy, když byla počáteční dávka 5 mg dobře tolerována.

Omezením těchto studií je vyloučení pacientů s určitými diagnózami, jako je PAH spojená s portální hypertenzí nebo vrozený levo-pravý zkrat. Navíc, přestože byl dlouhodobý účinek prokázán u relativně velkého počtu pacientů dále léčených ambrisentanem v monoterapii po dobu 48 týdnů, mohou tyto výsledky reprezentovat pouze vybranou skupinu pacientů reagujících na tuto léčbu.

## Závěry

Tyto placebem kontrolované studie prokázaly účinnost a bezpečnost ambrisentanu při léčbě pacientů se symptomatickou PAH. Příznivý poměr účinnosti a bezpečnosti ambrisentanu může být potenciálně výhodnější než u aktuálně schválených léčebných možností.

## Zdroj finančních prostředků

Tuto studii sponzorovala společnost Myogen Inca (nyní společnost Gilead Sciences Inc).

## Prohlášení

Dr. Galíe byl členem dozorčích rad firem Pfizer, Actelion, Bayer-Schering, Encysive, Gilead a Mondobiotech a dostával honoráře za přednášky od Actelion a Bayer-Schering a grantovou podporu od Pfizer, Actelion, Bayer-Schering, Encysive a Gilead. Dr. Olschewski byl členem dozorčích rad Gilead a United Therapeutics; dostával honoráře za přednášky od firem Gilead, Actelion, Bayer-Schering a Encysive; honoráře od firem Gilead, Actelion, Bayer-Schering a Encysive; byl grantově podpořen firmou Actelion. Dr. Oudiz byl členem dozorčích rad firem Gilead a Actelion a dostával honoráře za přednášky od Gilead, honoráře od Gilead, a grantovou podporu od Actelion a Gilead. Dr. Torres byl členem dozorčích rad firem Gilead a Actelion; dostával honoráře za přednášky od firem Gilead, Actelion a Pfizer a grantovou podporu od firem Actelion, Gilead a United Therapeutics. Dr. Frost byla členkou dozorčích rad firem Gilead a Actelion. Dostávala honoráře za přednášky od firem Gilead, Actelion a Pfizer a grantovou podporu od firem Actelion, Gilead, Encysive, Pfizer a United Therapeutics. Dr. Ghofrani byl členem dozorčích rad firem Pfizer, Encysive, Bayer-Schering a Actelion. Dostával honoráře za přednášky od firem Encysive, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering a Coherix; honoráře od Pfizer, Actelion, Bayer-Schering, Encysive a Altana a byl grantově podpořen od Pfizer, Bayer-Schering, Ergonex a Actelion. Dr. Badesch byl členem dozorčích rad firem Gilead, Actelion, Pfizer, Encysive, GSK a United Therapeutics. Dostával honoráře za přednášky od firem Gilead



a Actelion; honoráře od Gilead, Encysive, Cotherix a Pfizer; byl grantově podpořen od firem Actelion, Gilead a United Therapeutics. Dr. McGoon byl členem dozorčích rad firem Gilead a Actelion a byl grantově podpořen od firem Actelion, Gilead a Medtronic. Dr. McLaughlin byla členkou dozorčích rad firem Gilead, Actelion, Pfizer; dostávala honoráře za přednášky od firem Gilead, Pfizer a Actelion a grantovou podporu od Actelion, Encysive, Pfizer a United Therapeutics. Dr. Roecker dostal grantovou podporu od firmy Gilead. Dr. Gerber, Dufton a Wiens jsou zaměstnanci Gilead a vlastní akcie firmy Gilead a její akciové opce. Dr. Rubin byl členem dozorčí rady a byl grantově podpořen od firmy Gilead.

## References

- Galiè N, Rubin L, eds. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:S1–S90.
- Task Fm, Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25:2243–2278.
- Badesch BD, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin V. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based guidelines for clinical practice. *Chest.* 2004;126:35S–62S.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1425–1436.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148–2157.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galiè N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:2049–2056.
- Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;61:227–237.
- Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1655–1665.
- Davie N, Haleen S, Upton PD, Polak J, Yacoub M, Morrell N, Wharton J. 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.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896–903.
- Billman GE. Ambrisentan (myogen). *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3:1483–1486.
- Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:529–535.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S40–S47.
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132:919–923.
- Ware JE, Kosinski M, Gandek B. *SF-36® Health Survey: Manual and Interpretation Guide.* 2nd ed. Lincoln, RI: Qualitymetric, Inc; 2000.
- Hommel G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. *Biometrika.* 1988;75:383–386.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:487–492.
- Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S81–S88.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:296–302.
- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425–434.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358: 1119–1123.
- Langleben D, Christman BW, Barst RJ, Dias VC, Galiè N, Higenbottam TW, Kneussl M, Korducki L, Naeije R, Riedel A, Simonneau G, Hirsch AM, Rich S, Robbins IM, Oudiz R, McGoon MD, Badesch DB, Levy RD, Mehta S, Seeger W, Soler M. Effects of the thromboxane synthetase inhibitor and receptor antagonist terbufel in patients with primary pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2002;143:E4.
- Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800–804.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoepfer M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1496–1502.
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, Nikkho S, Sitbon O, Speich R, Hoepfer M, Behr J, Winkler J, Seeger W, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322–329.
- Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R, for the Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2119–2125.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004;24:353–359.
- McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1257–1263.
- Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 764–770.
- Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2006;129:1313–1321.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865–870.

### KLINICKÁ PERSPEKTIVA

Plicní arteriální hypertenze je progresivní onemocnění charakterizované zvýšeným plicním cévním odporem vedoucím k pravostrannému srdečnímu selhání a předčasné smrti. Aktuální terapie schválená pro léčbu plicní arteriální hypertenze v Severní Americe a Evropě zahrnuje analoga prostacyklinu podávaná intravenózně, inhalačně nebo subkutánně; perorální antagonisty endotelinového receptoru bosentan a sitaxsentan a perorální inhibitor fosfodiesterázy typu 5 sildenafil. Ačkoli jsou tyto látky účinné, každá z nich má nežádoucí účinky spojené s bezpečností, snášenlivostí nebo způsobem podání. Data ze studií Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Study 1 a 2 (ARIES-1 a ARIES-2) prokázala, že jednou denně perorálně podávaný A-selektivní antagonist endotelinového receptoru ambrisentan dokáže účinně zlepšit cvičební kapacitu, funkční třídu a klinické parametry pacientů se symptomatickou plicní hypertenzí. Pozoruhodné bylo, že u pacientů léčených ambrisentanem nebyl pozorován vzestup koncentrací sérových aminotransferáz nad trojnásobek horní hranice normálních hodnot. Příznivý poměr účinnosti a bezpečnosti může být potenciálně výhodnější alternativou k aktuálně schváleným léčebným možnostem.

This is a translation of the original English version of *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* which appeared in *Circulation* 2008;117:3010–3019, published by Lippincott Williams & Wilkins.

Neither the American Heart Association nor Lippincott Williams & Wilkins are responsible for any errors made during translation.

Toto je překlad originální anglické verze článku *Ambrisentan v léčbě plicní arteriální hypertenze – výsledky randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studie účinnosti ambrisentanu při plicní arteriální hypertenzi – studie ARIES-1 a ARIES-2*, která byla publikována v časopisu *Circulation* 2008;117:3010–3019 vydavatelství Lippincott Williams & Wilkins.

American Heart Association ani Lippincott Williams & Wilkins nenesou odpovědnost za případné chyby v překladu.

*Poznámky:*

