

# 安立生坦治疗肺高压的疗效及临床安全性： 来自5项随机双盲安慰剂对照临床试验的 493名患者的荟萃分析

谢奉初, 徐粒蜜, 易岂建

重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆  
Email: 573751459@qq.com

收稿日期: 2021年2月25日; 录用日期: 2021年3月12日; 发布日期: 2021年3月31日

## 摘要

目的: 安立生坦是一种高选择性的内皮素受体拮抗剂, 已广泛应用于肺高压(pulmonary hypertension, PH), 但临床不良反应和疗效报道有限, 主要来源于个体试验, 因此, 我们进行了荟萃分析, 观察安立生坦的疗效及安全性。方法: 系统检索PubMed、Embase、Cochrane数据库和clintrials.gov网站后, 纳入至少1个试验组接受安立生坦治疗的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。评价安立生坦的临床不良事件(adverse events, AEs)和疗效。根据研究间的异质性, 使用随机或固定效应模型。结果: 共纳入5项临床随机对照研究493例患者。在平均24周的随访中, 安立生坦组6分钟步行距离(6-min walk distance, 6MWD)增加了37.53米, 减少临床恶化、血浆B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)浓度降低。安立生坦组外周水肿(18.94% vs 7.91%; RR = 1.58, 95% CI 1.01~2.45,  $P = 0.04$ )和鼻塞(7.34% vs 2.04%; RR = 3.25, 95% CI 1.08~9.79,  $P = 0.04$ )的发生率显著高于安慰剂组。安立生坦组没有发现其他副反应发生率显著升高。结论: 安立生坦能显著提高PH患者的运动耐力, 减少临床恶化, 而不良反应无明显增加。

## 关键词

肺高压, 安立生坦, 荟萃分析

## The Efficiency and Clinical Adverse Effects of Ambrisentan for Pulmonary Hypertension: Insights from the Meta-Analysis of 493 Patients from 5 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials

## Fengchu Xie, Limi Xu, Qijian Yi

Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Developmental Disorder, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing  
Email: 573751459@qq.com

Received: Feb. 25<sup>th</sup>, 2021; accepted: Mar. 12<sup>th</sup>, 2021; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2021

### Abstract

**Objective:** Ambrisentan, a highly selective endothelin receptor antagonist (ERA), has been widely applied in patients with pulmonary hypertension (PH). It is necessary to evaluate the clinical effects and adverse reaction of ambrisentan in PH. **Methods:** After systematic searches of PubMed, Embase, Cochrane Library and the Clinical Trials.gov website, randomized controlled trials (RCTs) with patients receiving ambrisentan in at least 1 treatment group were included. The clinical adverse events (AEs) and the efficiency of ambrisentan were evaluated. Summary relative risks and 95% CIs were calculated using random- or fixed-effects models according to between-study heterogeneity. **Results:** In total, 5 randomized trials including 493 patients met the inclusion criteria. At an average follow-up of 24 weeks, the ambrisentan group had increased 37.53 m in 6-min walk distance (6MWD), decreased clinical worsening, and decreased plasma B-type natriuretic peptide (BNP) concentration. Meta-analysis showed that the incidence of peripheral edema (18.94% versus 7.91%; RR 1.58, 95% CI 1.01~2.45,  $P = 0.04$ ), and nasal congestion (7.34% versus 2.04%; RR 3.25, 95% CI 1.08~9.79,  $P = 0.04$ ) was significantly higher in the ambrisentan group compared with placebo. Ambrisentan was not found to increase other reported AEs compared with placebo. **Conclusions:** Ambrisentan in PH is well established and still requires clinical trials for an identification of its efficiency on PH patients for an optimized period lessening a serious complication and the common AEs.

### Keywords

Pulmonary Hypertension, Ambrisentan, Meta-Analysis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)的特征是肺血管重构导致肺动脉压(pulmonary arterial pressure, PAP)升高, 随着时间的推移, 右心室功能障碍, 左心室充盈不足或受压, 最终导致过早死亡早死[1]。近年来, 由于对发病机制的研究和靶向药物的开发, PH 患者的预后得到了显著改善。

安立生坦是一种高选择性的内皮素 A 受体(endothelin A, ET<sub>A</sub>)拮抗剂。可拮抗 ET<sub>A</sub> 的血管收缩作用, 同时保留内皮素 B 受体(endothelin B, ET<sub>B</sub>)清除内皮素(endothelin-1, ET-1)的作用[2]。迄今为止, 一些已发表的随机双盲安慰剂对照临床试验表明, 安立生坦可显著改善 PH 患者的运动能力、症状、心肺血流动力学, 并减缓临床恶化。随着安立生坦的临床应用逐渐广泛, 其不良反应如周围水肿、鼻塞、头痛等逐

渐被报道。因此，有必要评估安立生坦在临床患者中的安全性和有效性。

大多数安立生坦临床研究包括的样本量有限。为了提高准确性，结合个别研究的结果并得出单一的主要效应，我们对安立生坦的不良反应和有效性进行了系统回顾和荟萃分析。

## 2. 研究方法

### 2.1. 数据来源及搜索

检索数据库包括 PubMed, Embase, Cochrane Library, 和 ClinicalTrials.gov (至 2020 年 6 月)。检索关键词为“ambrisentan and pulmonary hypertension”，并以“human、English、randomized-controlled trial”为限制条件。为了尽量避免遗漏文献，在阅读文献时，详细检查其参考文献。

### 2.2. 文献纳排标准

纳入标准：1) RCT 研究；2) 研究对象为人类；3) 研究对象患有任何一种疾病；4) 研究对象中至少有一组接受安立生坦治疗；5) 研究中分别报道了安立生坦组及对照组的疗效及不良反应。对于有多个研究组的文献，我们纳入与纳入标准相符的研究组。

排除标准：1) 不能提取准确数据；2) 个案报道、综述、文献实验室研究或动物实验；3) 会议摘要或会议报告。

### 2.3. 数据提取及文献质量评价

两名研究者独立进行文献检索，并获取所有可能符合纳入标准文章的全文进行仔细阅读，如遇意见不统一，进行讨论，如仍有分歧，与第三位研究者讨论协商。从每项研究中提取的数据包括第一作者姓名、发表年份、研究设计、研究持续时间、研究人群特征(年龄、性别和患者数量)、干预措施(活性药物)、结果(主要结果和次要结果)、随访时间和所有报告的不良事件。

我们使用 Gummesson [3]改良 Jadad [4]评分来评估研究的质量。改良 Jadad 评分总分为 5 分，小于等于 3 分为低质量，大于等于 4 分为高质量。

### 2.4. 偏倚评估

我们使用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中描述的标准来评估纳入研究中的试验水平偏倚风险[5]。两名评审员独立评估研究的偏倚风险。通过讨论和协商一致解决了所有分歧，同时绘制漏斗图以评估出版偏倚。

### 2.5. 统计学方法

本文使用 Review Manager 5.4 进行 Meta 分析。个体研究和荟萃分析估计值用森林图呈现，对于非连续性变量计算其比值比，对于连续变量则计算其标准化均数差值和 95% 置信区间(confidence intervals, CIs)。异质性通过  $I^2$  检验进行评估，该检验衡量了研究之间总变异的百分比。对于每个荟萃分析，进行了效应分析；若研究间异质性低( $I^2 < 50\%$ )，则使用固定效应模式；若研究间异质性检验有意义或高度不一致时( $I^2 \geq 50\%$ )选用随机效应模式[6]，并通过敏感性分析探讨异质性来源。如果研究没有报道数据的平均值和标准差，我们通过 Greenland [7]建议的方法从图表中计算得出。 $P < 0.05$  表明存在统计学显著差异。

## 3. 研究结果

### 3.1. 文献检索结果

通过检索数据库：PubMed, Embase, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, 共得到相关文献 252 篇，

严格按照纳入排除标准进行筛查共得 4 篇文献共包含 5 个随机对照实验(文献筛选流程见图 1)。最终, 共 493 名患者被纳入研究, 其中治疗组, 318 人, 对照组 175 人。表 1 显示了纳入研究的基本特征。偏倚风险在图 2 中显示。

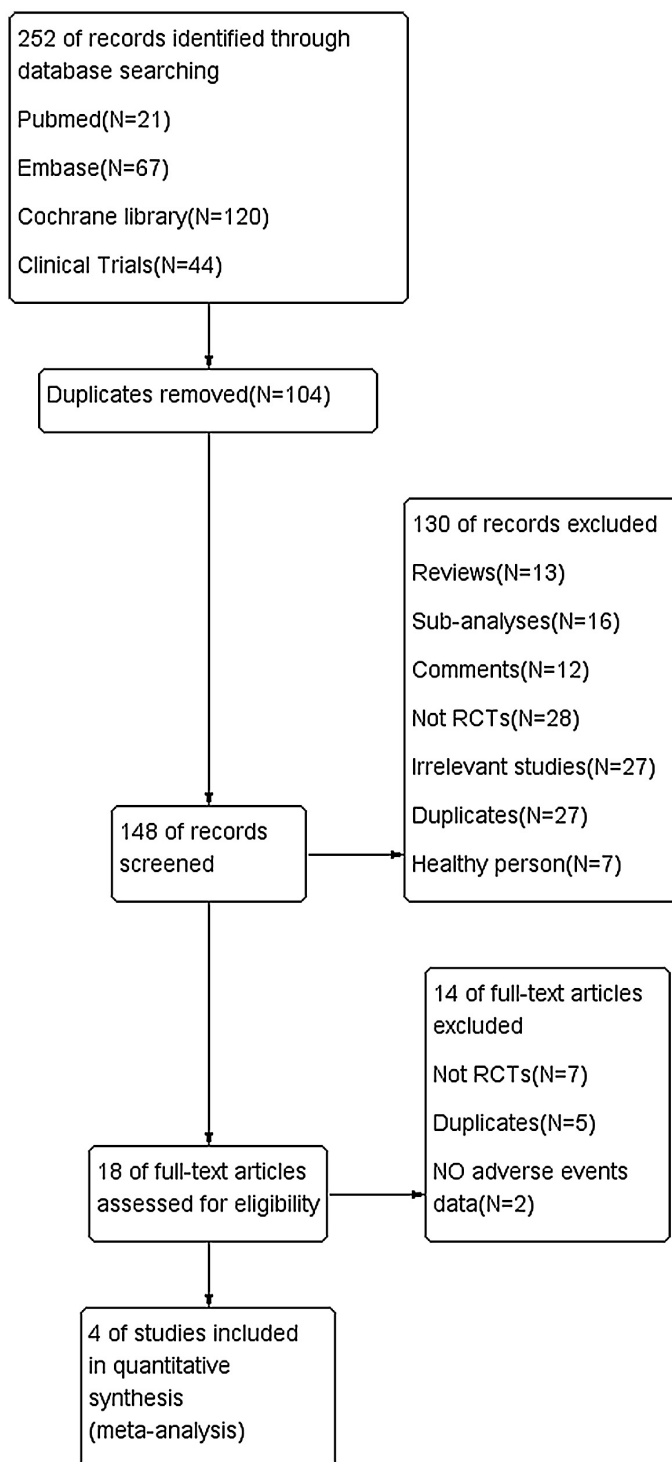


Figure 1. Flow chart of the selection process  
图 1. 文献筛选流程图.

**Table 1.** The baseline characteristics and Jadad score of six studies included in meta-analysis  
**表 1.** 全部纳入研究的基本特点

Source	Design	Duration (weeks)	Disease	Trial group		Control group		Jadad scale
				Treatment	n	Treatment	n	
Galiè N <i>et al.</i> , 2008 ARIES 1 [20]	RCT	12	PAH	Ambrisentan 5/10 mg QD	67/67	placebo	67	4
Galiè N <i>et al.</i> , 2008 ARIES 2 [20]	RCT	12	PAH	Ambrisentan 2.5/5 mg QD	64/63	placebo	65	4
Pilar E-S <i>et al.</i> , 2018 [21]	RCT	16	CTEPH	Ambrisentan 5 mg QD	15	placebo	13	4
ARTEMIS-PH [23]	RCT	56	IPF	Ambrisentan 10 mg QD	15	placebo	25	4
Zixuan P <i>et al.</i> , 2019 [22]	RCT	24	SSC	Ambrisentan 10 mg QD	17	placebo	15	5

PAH = 肺动脉高; CTEPH = 慢性血栓栓塞性肺动脉高压; IPAH = 特发性肺动脉高压; SSc = 系统性硬化病。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ARTEMIS-PH	?	?	?	?	+	+	?
Galiè 2008 ARIES 1	+	+	?	?	+	+	?
Galiè 2008 ARIES 2	+	+	?	?	+	+	?
Pilar 2018	+	+	?	?	+	+	?
Zixuan 2019	+	+	+	?	+	+	?

**Figure 2.** Risk of bias summary

**图 2.** 所有文献的偏倚评估, + 低风险; -高风险; ? 风险未知

## 3.2. 文献质量评价

采用了 Gummesson [3]改良的 Jadad [4]评分对研究进行质量评估。根据 4 项评定标准: 随机试验、隐藏分配、双盲、失访率。5 项研究 Jadad 评分均大于等于 4 分, 均符合高质量标准(表 2)。

## 3.3. 疗效分析

### 3.3.1. 6MWD

5 项研究均 6MWD 作为主要终点事件, 各研究之间无统计学异质性( $P = 0.74, I^2 = 0\%$ )。与安慰剂相

比, 安立生坦组 6MWD 增加了 37.53 m (95% CI = 20.88~54.18,  $P < 0.00001$ )。根据安立生坦的治疗剂量进行亚组分析, 6MWD 分别在 5 mg 组增加了 38.03 m (95% CI = 16.57~59.50,  $P = 0.0005$ )、10 mg 组增加了 43.68 m (95% CI = 19.31~68.05,  $P = 0.0004$ ), 但 2.5 mg 组与安慰剂组之间无统计学差异(图 3)。

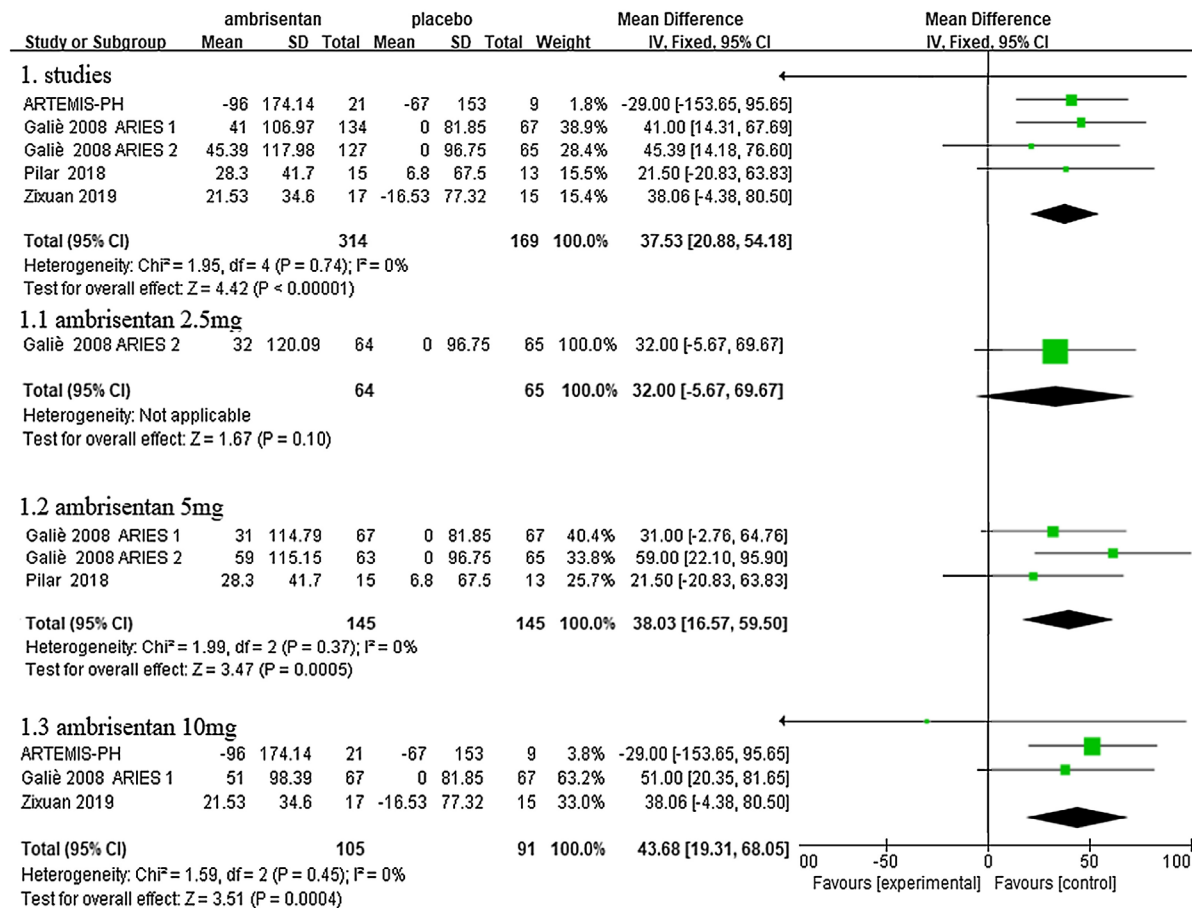


Figure 3. Change from baseline in 6MWD for ambrisentan inhibitors versus placebo

图 3. 安立生坦组 6 分钟步行距离与对照组比较

### 3.3.2. 临床恶化率

临床恶化定义为患者死亡、临床症状加重、因肺动脉高压失代偿而住院、肺移植[8]。3 项研究中出现临床恶化, 且各研究间无异质性( $P = 0.19$ ,  $I^2 = 39\%$ )。安立生坦组的临床恶化发生率低于安慰剂组( $\text{RR} = 0.39$ , 95% CI = 0.24~0.66,  $P = 0.0004$ ) (图 4)。

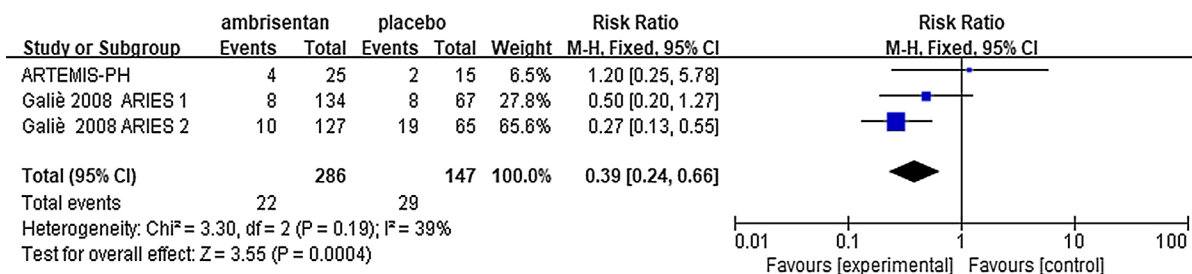


Figure 4. Incidence of clinical worsening for ambrisentan inhibitors versus placebo

图 4. 安立生坦组临床恶化率与对照组相比

### 3.3.3. 血浆 BNP 浓度

在 ARISE1 及 ARISE2 研究中, 血浆 BNP 浓度的基线水平相似。经过 12 周的治疗后, 安慰剂组的水浆 BNP 浓度较基线增加 9% (ARIES-1)和 13% (ARIES-2)。相比之下, ARISE1 的 5 mg 组(30%)和 10 mg 组(45%)以及 ARISE2 的 2.5 mg 组(29%)和 5 mg 组(30%)血浆 BNP 浓度均较基线下降(所有  $P < 0.003$ )。在 Pilar 的研究中, BNP 浓度从基线值变化-29.4% (5 mg 安立生坦组)和 14.1% (安慰剂组)。而在 Zixuan 的研究中, 安慰剂组 BNP 浓度从基线值变化为  $31.00 \pm 85.83$  (95% CI = -20.87~82.87), 安立生坦组变化为  $-15.63 \pm 207.48$  (95% CI = -126.18~94.93), 但他们之间无统计学差异。

### 3.4. 安全性

总体来说, 安立生坦具有良好的耐受性, 5 项研究中的共报道 AEs 491 件, 多为轻到中度。常见 AEs 包括外周水肿、鼻塞、头痛等, 我们选取至少在 2 研究中出现的事件, 并将安立生坦组及治疗组的绝对和相对频率进行分析。以下项目纳入研究: 心血管疾病(心悸)、胃肠道疾病(腹部不适、腹泻、便秘)、一般性疾病(外周水肿、鼻塞、脸红、鼻衄)、感染(鼻窦炎、上呼吸道感染)、神经系统疾病(头痛)、呼吸系统疾病(呼吸困难)。表 2 中列出了相对应的 95% CIs 及  $P$  值。其中, 安立生坦组与安慰剂组相比, 外周水肿和鼻塞的发生频率具有统计学意义。

**Table 2.** Relative risk of known adverse events reported for ambrisentan in comparison with placebo

**表 2.** 安立生坦已知不良事件的相对风险

ADR outcome	Studies	Participants	RR (95% CI)	Incidence rate (%)	P Value	Effect Model
<b>Cardiovascular disorders</b>						
palpitations	3	433	1.45 (0.49~4.25)	4.2	0.5	Fixed
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
abdominal discomfort	3	433	1.59 (0.51~4.97)	4.2	0.43	Fixed
diarrhea	2	78	0.39 (0.1~1.54)	4.55	0.18	Fixed
constipation	4	466	2.16 (0.72~6.51)	4.95	0.44	Fixed
<b>General disorders</b>						
peripheral edema	5	504	1.58 (1.01~2.45)	18.94	0.04	Fixed
nasal congestion	3	433	3.25 (1.08~9.79)	7.34	0.006	Fixed
flushing	3	433	1.75 (0.53~5.79)	3.85	0.36	Fixed
epistaxis	2	71	1.96 (0.38~9.96)	11.11	0.42	Fixed
<b>Infections</b>						
sinusitis	3	433	2.64 (0.57~12.15)	3.15	0.21	Fixed
upper respiratory tract infection	4	466	1.39 (0.52~3.71)	4.29	0.5	Fixed
<b>Nervous system disorders</b>						
headache	5	504	1.19 (0.8~1.79)	18.95	0.39	Fixed
dizziness	3	111	0.22 (0.04~1.12)	1.64	0.07	Fixed
<b>Respiratory disorders</b>						
dyspnea	3	433	1.16 (0.56~2.39)	6.64	0.69	Fixed

### 3.4.1. 外周水肿

数据显示, 与安慰剂组相比, 安立生坦组发生外周水肿的风险显著更高(18.94% vs 12.63%; RR = 1.58, 95% CI = 1.01~2.45,  $P = 0.04$ )。根据安立生坦不同的治疗剂量进行亚组分析, 10 mg 组(RR = 2.08, 95% CI = 1.19~3.64,  $P = 0.01$ )、5 mg 组(RR = 1.69, 95% CI = 0.95~3.01,  $P = 0.07$ )、2.5 mg 组(RR = 0.29, 95% CI = 0.06~1.34,  $P = 0.11$ ), 结果显示, 安立生坦 10 mg 组外周水肿发生率与安慰剂组有统计学差异(图 5)。提示外周水肿的发生可能与安立生坦的剂量呈正相关。

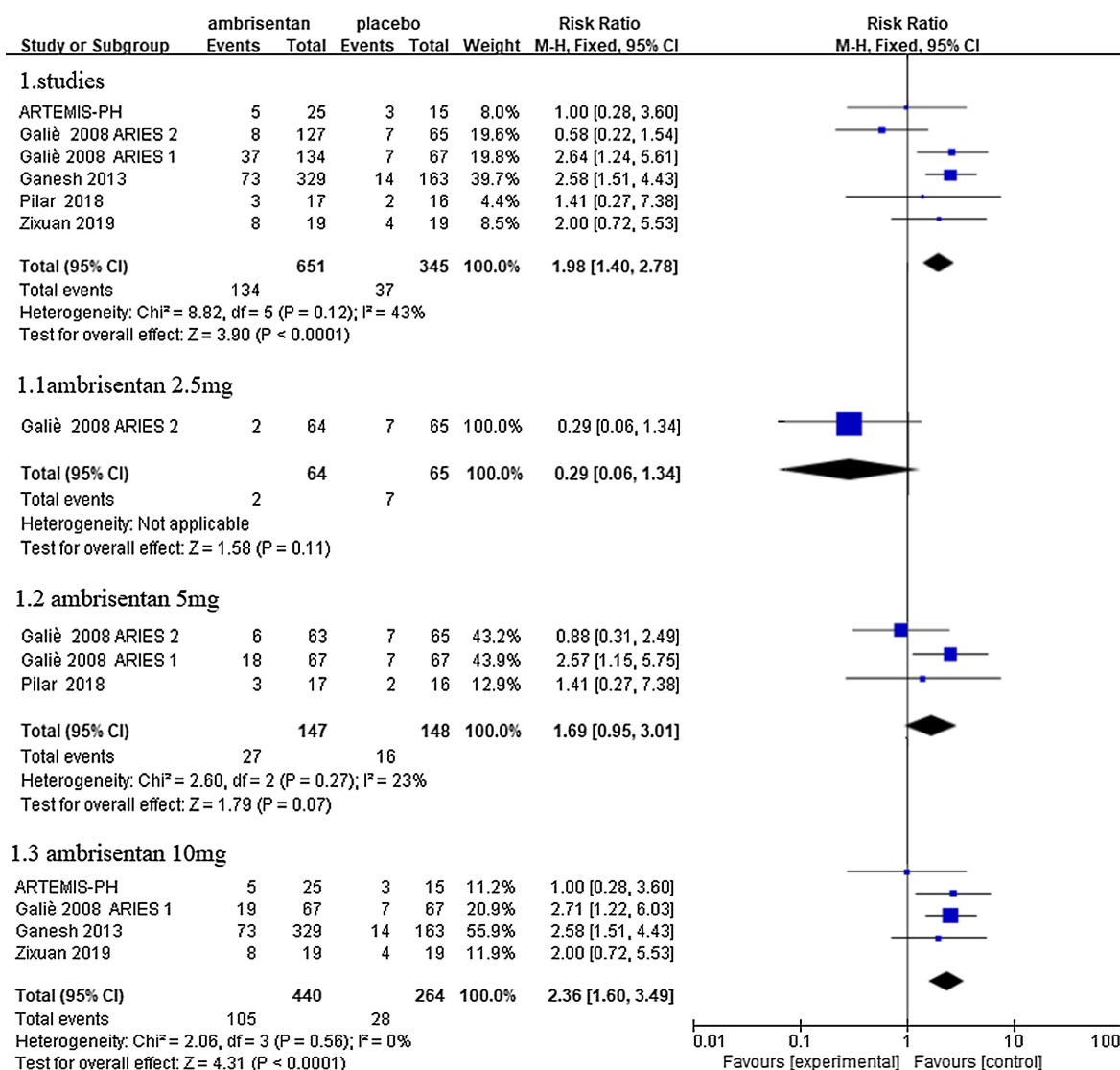


Figure 5. Incidence of peripheral edema for ambrisentan inhibitors versus placebo

图 5. 安立生坦组水肿发生率与对照组比较

### 3.4.2. 鼻塞

安立生坦组鼻塞发生率明显高于对照组(7.34% vs 2.04%; RR 3.25, 95% CI = 1.08~9.79,  $P = 0.04$ )。在亚组分析中, 安立生坦 10 mg 组(RR = 3.54, 95% CI = 1.04~12.02,  $P = 0.04$ ), 5 mg 组(RR = 3.03, 95% CI = 0.74~12.38,  $P = 0.12$ ), 和 2.5 mg 组(RR = 3.05, 95% CI = 0.13~73.41,  $P = 0.49$ ), 其中 10 mg 组鼻塞发生概率与安慰剂组具有统计学意义, 提示鼻塞的发生与可能安立生坦的剂量呈正相关(图 6)。



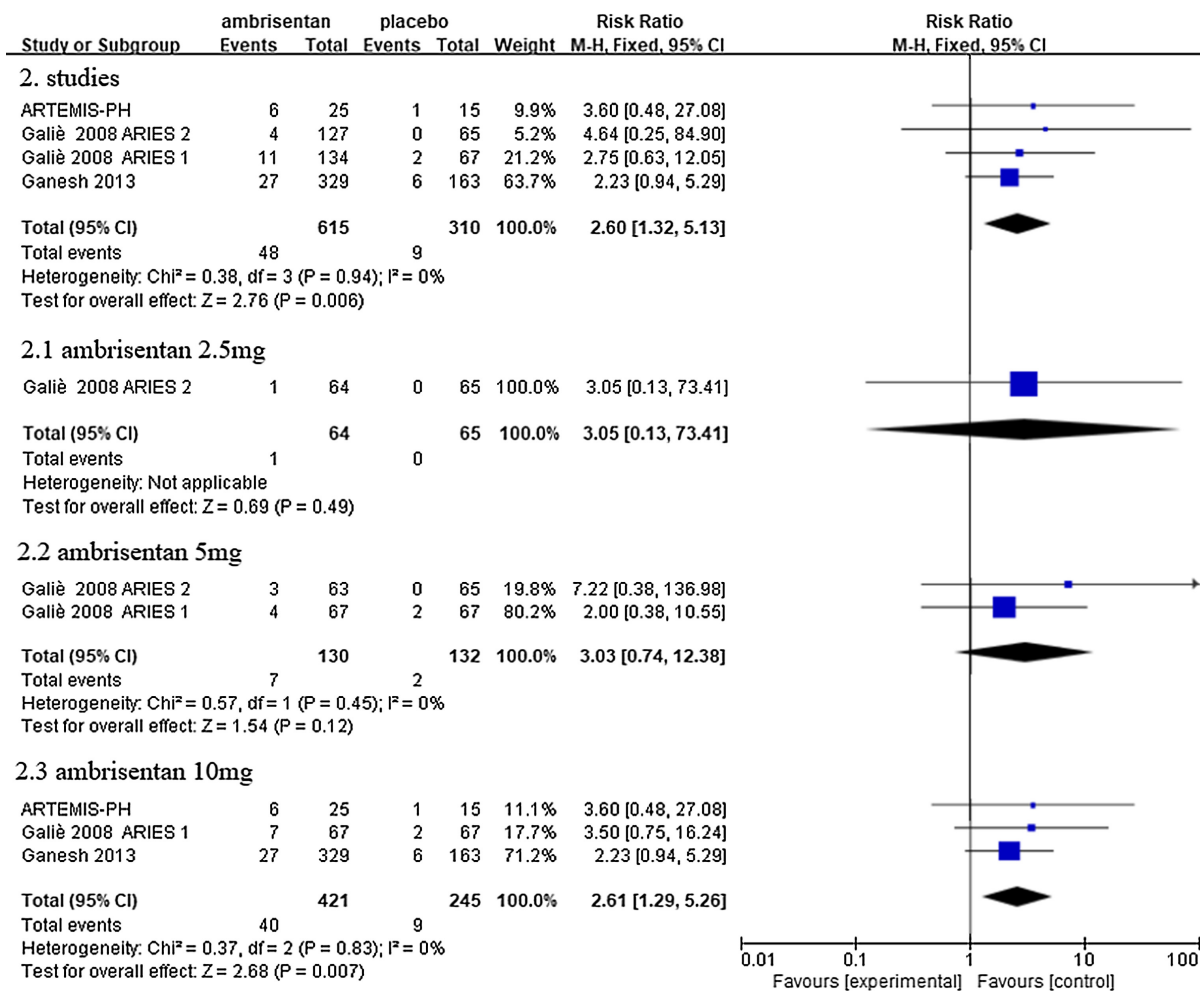
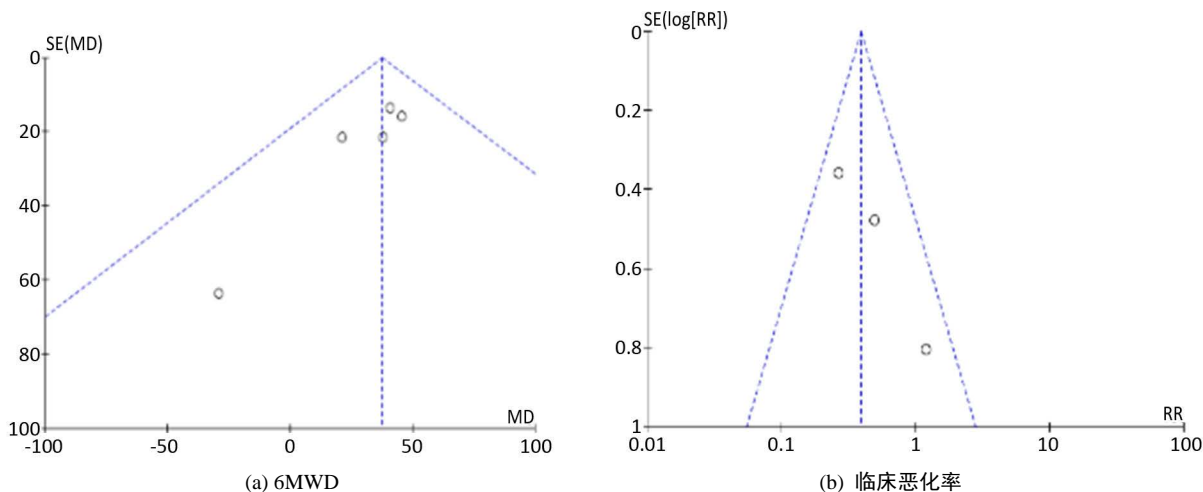


Figure 6. Incidence of nasal congestion for ambrisentan inhibitors versus placebo  
 图 6. 安立生坦组鼻塞发生率与对照组比较

### 3.5. 发表偏倚

视觉检查漏斗图分析显示适度对称性，几乎没有证据表明发表偏倚(图 7)。



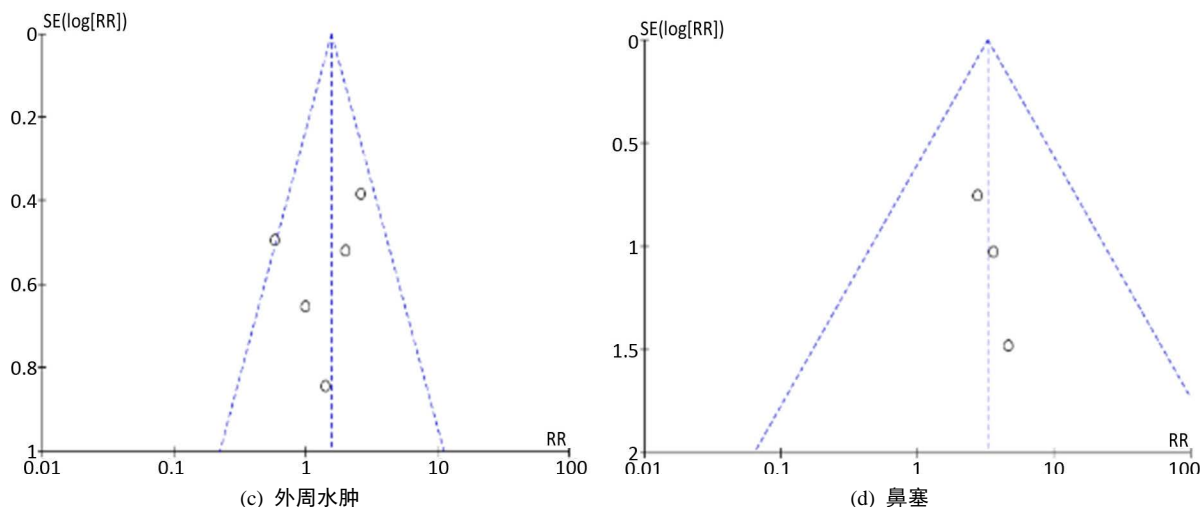


Figure 7. Funnel plot to assess publication bias  
图 7. 发表偏倚

#### 4. 讨论

ET-1 是血管内皮细胞产生的内源性肽，通过与 G 蛋白偶联受体结合发挥作用[9]。ET<sub>A</sub> 主要表达于血管平滑肌细胞和心肌细胞，而 ET<sub>B</sub> 主要表达于内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞[10]。ET<sub>A</sub> 亚型的激活和与平滑肌细胞上的 ET<sub>B</sub> 结合均可诱导血管收缩。同时内皮细胞上的 ET<sub>B</sub> 通过释放 NO、前列环素和清除 ET-1 来促进血管舒张[2] [11]，此外，ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 均介导血管平滑肌细胞增殖。在健康个体中，内源性血管收缩剂/有丝分裂原和血管扩张剂/抗有丝分裂剂之间的平衡被认为介导了低基底肺血管张力和内稳态。对于 PH 患者，ET-1 在肺部激活，导致血管收缩和肺微循环重构[12]。因此，内皮素受体拮抗剂(ERAs) 已被确定为大多数 PH 患者的一线治疗选择。

ET<sub>A</sub> 是人肺组织中主要的内皮素受体亚型，其与 ET<sub>B</sub> 亚型的比值为 93:7 [13]。因此，作为一种选择性 ET<sub>A</sub> 受体拮抗剂，安立生坦应该比非选择性 ERA，如波生坦、马西替坦更有效。已有研究表明，安立生坦的绝对生物利用度为 90%，远高于波生坦和马西替坦(50%~70%) [14]，常容易被体循环吸收。这些都可能与安立生坦性能更加优越有关。

6 分钟步行试验是一种常用的客观评估功能运动能力的测试，用于管理中重度肺部疾病患者。它提供的信息是病人进行日常活动的的能力高低。该测试不需要复杂的设备或技术专长。在这个低复杂性、安全的测试中，病人被要求尽快沿着一条至少 30 米长的走廊，步行 6 分钟，主要结果指标是 6 MWD [15]。它也被用于一次性评估患者的功能状态，预测的发病率和死亡率[16]。

由于目前的指南强调运动能力恶化(定义为 WHO 功能分级 II 级或更糟)时开始治疗，能够提高运动能力的措施被大家所重视。本研究表明，安立生坦可以有效改善 PH 患者的 6MWD 和血浆 BNP 浓度，这两个指标是预后较好的标志。

临床恶化定义为患者死亡、临床症状加重、因肺动脉高压失代偿而住院、肺移植，在最近的随机试验中，越来越多的将其作为主要结果报道。在我们的研究中，安立生坦与减少临床恶化有关。但本研究纳入数量较少，可能不足以评估它，特别是考虑到它们的随访时间很短，导致了对治疗后期的评价不足。长期对注册患者的随访可在今后进一步分析这一重要的终点。

肝氨基转移酶升高是与 ERAs 相关的主要严重不良反应。虽然肝毒性的机制仍未完全阐明，但肝肠道清除胆盐障碍已成为主要推测。肝细胞对胆汁酸的摄取主要是在有机阴离子转运多肽(organic

anion-transporting polypeptides, OATPs)的支持下, 由基底外侧  $\text{Na}^+$ -牛磺胆酸共转运多肽( $\text{Na}^+$ -taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)介导的。此外, 胆汁盐出口泵(bile salt export pump, BSEP)和多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)也参与胆汁分泌[17] [18] [19]。ERAs 可引起特定蛋白功能障碍, 可能由于细胞内胆盐的积累而导致胆汁淤积性肝损伤。在肝细胞健康(细胞三磷酸腺苷/谷胱甘肽含量)、功能(尿素生产/白蛋白分泌)和牛磺胆酸运输(胆汁清除/排泄指数)的影响方面, 安立生坦的作用最弱, 而波生坦、马西替坦对肝胆运输的影响更强[19]。因此, 安立生坦的发生肝功能损害的可能性较低。在本研究中, 除一般副作用如头痛、周围水肿、鼻塞、潮红和恶心外, 没有氨基转移酶升高的报道。由此可见, 安立生坦的安全性优于其他 ERAs。

## 5. 结论

综上所述, 安立生坦能够有效改善 PH 患者的 6MWD、延缓临床恶化、改善血浆 BNP 浓度, 而不良反应较少, 能够安全有效地治疗 PH。

## 参考文献

- [1] Rubin, L.J. and Galiè, N. (2004) Pulmonary Arterial Hypertension: A Look to the Future. *Journal of the American College of Cardiology*, **43**, S89-S90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.030>
- [2] Seo, B., Oemar, B., Siebenmann, R., et al. (1994) Both ETA and ETB Receptors Mediate Contraction to Endothelin-1 in Human Blood Vessels. *Circulation*, **89**, 1203-1208. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.3.1203>
- [3] Gummesson, C., Atroshi, I. and Ek Dahl, C. (2004) The Quality of Reporting and Outcome Measures in Randomized Clinical Trials Related to Upper-Extremity Disorders. *Journal of Hand Surgery*, **29**, 727-734. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2004.04.003>
- [4] Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., et al. (1996) Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Controlled Clinical Trials*, **17**, 1-12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- [5] Higgins, J. and Green, S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2011**, No. 14.
- [6] Xu, R., Ding, S., Zhao, Y., et al. (2014) Autologous Transplantation of Bone Marrow/Blood-Derived Cells for Chronic Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Cardiology*, **30**, 1370-1377. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.013>
- [7] Greenland, S. (1987) Quantitative Methods in the Review of Epidemiologic Literature 1. *Epidemiologic Reviews*, **9**, 1-30. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036298>
- [8] Jain, S., Khera, R., Girotra, S., et al. (2017) Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest*, **151**, 90-105. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1461>
- [9] Davenport, A.P. (2002) International Union of Pharmacology. XXIX. Update on Endothelin Receptor Nomenclature. *Pharmacological Reviews*, **54**, 219-226. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.219>
- [10] Badesch, D.B. and Humbert, M. (2008) Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Hypertension. John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken.
- [11] Sato, K., Oka, M., Hasunuma, K., et al. (1995) Effects of Separate and Combined ETA and ETB Blockade on ET-1-Induced Constriction in Perfused Rat Lungs. *American Journal of Physiology*, **269**, 668-672. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1995.269.5.L668>
- [12] Giaid, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., et al. (1993) Expression of Endothelin-1 in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, **328**, 1732-1739. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306173282402>
- [13] Fukuroda, T., Kobayashi, M., Ozaki, S., et al. (1994) Endothelin Receptor Subtypes in Human versus Rabbit Pulmonary Arteries. *Journal of Applied Physiology*, **76**, 1976-1982. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.76.5.1976>
- [14] Lepist, E.-I., Gillies, H., Smith, W., et al. (2014) Evaluation of the Endothelin Receptor Antagonists Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, and Sitaxsentan as Hepatobiliary Transporter Inhibitors and Substrates in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes. *PLoS ONE*, **9**, e87548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087548>
- [15] Agarwala, P. and Salzman, S.H. (2020) Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding and Reimbursement.

- Chest*, **157**, 603-611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
- [16] Fritz, J.S., Blair, C., Oudiz, R.J., *et al.* (2013) Baseline and Follow-Up 6-Min Walk Distance and Brain Natriuretic Peptide Predict 2-Year Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, **143**, 315-323. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0270>
- [17] Mano, Y., Usui, T. and Kamimura, H. (2010) Effects of Bosentan, an Endothelin Receptor Antagonist, on Bile Salt Export Pump and Multidrug Resistance-Associated Protein 2. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, **28**, 13-18. <https://doi.org/10.1002/bdd.527>
- [18] Fattinger, K., Funk, C., Pantze, M., *et al.* (2001) The Endothelin Antagonist Bosentan Inhibits the Canalicular Bile Salt Export Pump: A Potential Mechanism for Hepatic Adverse Reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **69**, 223-231. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.114667>
- [19] Aleo, M.D., Ukairo, O., Moore, A., *et al.* (2019) Liver Safety Evaluation of Endothelin Receptor Antagonists Using HepatoPac: A Single Model Impact Assessment on Hepatocellular Health, Function and Bile Acid Disposition. *Journal of Applied Toxicology*, **39**, 1192-1207. <https://doi.org/10.1002/jat.3805>
- [20] Galie, N., Olschewski, H., Oudiz, R.J., *et al.* (2008) Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation*, **117**, 3010-3019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510>
- [21] Escribano-Subias, P., Bendjenana, H., Curtis, P.S., *et al.* (2019) Ambrisentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *Pulmonary Circulation*, **9**, No. 2. <https://doi.org/10.1177/2045894019846433>
- [22] ARTEMIS-PH—Study of Ambrisentan in Subjects with Pulmonary Hypertension Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00879229>
- [23] Pan, Z., Marra, A.M., Benjamin, N., *et al.* (2019) Early Treatment with Ambrisentan of Mildly Elevated Mean Pulmonary Arterial Pressure Associated with Systemic Sclerosis: A Randomized, Controlled, Double-Blind, Parallel Group Study (EDITA Study). *Arthritis Research & Therapy*, **21**, Article No. 217. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1981-0>