



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

ОПТИМИЗАЦИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ,
г. Москва, РФ

Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye.

OPTIMIZATION OF SPECIFIC THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: THE POSSIBILITIES OF USING ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

The Russian Cardiology Research and Production Complex,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Современные концепции патогенеза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) фокусируются на ключевой роли дисфункции эндотелия легочных сосудов. Для преодоления активации системы эндотелина-1 применяются антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ). До недавнего времени класс препаратов в нашей стране и за рубежом был представлен двумя препаратами: сульфонамидным производным – неселективным АРЭ бозентаном и несульфонамидным производным – амбризентаном, которые блокируют только ЭТА-рецепторы. Не селективность АРЭ, а фармакокинетические особенности препаратов определяют различия в профиле эффективности и безопасности. В 2015 г. в нашей стране появился новый двойной антагонист ЭТ-1 мацитентан, который был создан с целью оптимизации тканевых эффектов препарата за счет повышения липофильности. В рандомизированном исследовании SERAPHIN показано, что применение мацитентана в дозе 10 мг в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности у больных ЛАГ на 45%, причем эффект терапии не зависел от того, получали ли больные сопутствующую специфическую терапию ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5, пероральными или ингаляционными простаноидами.

В статье рассматриваются показания к назначению АРЭ, особенности доказательной базы, а также концепция переключения с целью оптимизации лечения. Важно подчеркнуть, что при достижении удовлетворительного клинического ответа на фоне проводимой терапии АРЭ коррекция терапии представляется дискуссионной. В Европейских рекомендациях 2015 года этот вопрос не рассматривается, как не имеющий обширной доказательной базы. С другой стороны, нельзя исключить, что применение генерического бозентана может привести к снижению эффективности лечения и спровоцировать развитие клинического ухудшения. В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии

SUMMARY

Modern concepts of pulmonary arterial hypertension (PAH) pathogenesis focus on the key role of endothelial dysfunction of pulmonary vessels.

To control the activation of endothelin-1 system, endothelin receptor antagonists (ERA) are currently used. Until recently, this class of drugs in our country and abroad was represented by two drugs: the sulfonamide derivative – a nonselective ERA bosentan and a non-sulfonamide derivative – ambrisentan, which blocks only ETA-receptors. Not the selectivity of ERAs, but their pharmacokinetic characteristics determine the differences in the profile of efficacy and safety. In 2015, in our country there appeared a new dual antagonist macitentan, which was created to optimize the tissue effects by increasing lipophilicity. In randomized SERAPHIN study, the use of macitentan 10 mg compared with placebo contributed to a reduction of the risk of morbidity and mortality in patients with PAH by 45%, and the effect of therapy was not dependent on whether the patients received concomitant specific therapy with inhibitors of phosphodiesterase type 5, oral or inhaled prostanoids.

In the paper there summarized indications for prescribing ERA, the data of the evidence base, as well as the concept of switching to optimize the ERA treatment. It is important to emphasize that in case of a satisfactory clinical response with ERA therapy, correction of therapy seems discrete. In the European guidelines 2015, this issue is not considered as having no extensive evidence base. On the other hand, it cannot be ruled out that the use of generic bosentan may lead to a decrease in the treatment efficacy and to provoke the clinical deterioration. At present clinical data intensively accumulate in favor of the strategy of switching from bosentan or ambrisentan to macitentan in PAH patients. It is necessary to assess the potential benefits associated with ERA switching to macitentan, in comparison with the possibilities of combination therapy.

переключения АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ. Необходимо оценивать потенциальную пользу, связанную с заменой АРЭ на мацитентан, в сравнении с возможностями комбинированной терапии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, бозентан, амбризентан, мацитентан, стратегия переключения

Keywords: pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, bosentan, ambrisentan, macitentan, switching strategy

Сведения об авторах:

Наконечников Сергей Николаевич	Первый заместитель генерального директора ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, д.м.н., профессор; 8-495-414-61-18; snn_cardio@mail.ru, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, Professor, Deputy Director General of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Чазова Ирина Евгеньевна	Директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, руководитель отдела гипертензии, академик РАН, профессор, д.м.н.; 8-495-415-52-05; chazova@hotmail.com, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; Director of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov, Head of Department of Scientific research institute of clinical cardiology of A. L. Myasnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a
Автор, ответственный за связь с редакцией: Мартынюк Тамила Витальевна	Руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, д.м.н.; 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а; MD, leading researcher, head of the department of pulmonary hypertension and heart disease of Scientific research institute of clinical cardiology of A.L. Myasnikov of the Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health, 121552, Moscow, 3rd Street Cherepkovskaya, Building 15a

✉ trukhiniv@mail.ru

Для цитирования: Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. Евразийский кардиологический журнал. 2017 Май 25; 2: 20-27.

✉ trukhiniv@mail.ru

For citation: Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. Eurasian heart journal. 2017 May 25; 2: 20-27 [in Russian].

Современные концепции патогенеза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) фокусируются на ключевой роли дисфункции эндотелия легочных сосудов [1, 2]. Эндотелин-1 (ЭТ-1) – это наиболее мощный вазоконстриктивный, длительно действующий пептид эндотелиального происхождения, который вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [3, 4]. Гипертрофия гладкомышечных и эндотелиальных клеток, фиброзные изменения, воспалительный ответ и вазоконстрикция способствуют развитию ремоделирования мелких легочных артерий и артериол [5]. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора ЛАГ и потенциальной мишени для терапевтического воздействия [2, 5].

ЭТ-1 относится к семейству эндотелинов, которые присутствуют в легочной ткани, бронхоальвеолярном аппарате, легочных сосудах [6, 7]. Эндотелиальные клетки продуцируют исключительно ЭТ-1, состоящий из 21 аминокислоты, в то время как в других тканях организма образуются изоформы – ЭТ-2 и ЭТ-3. ЭТ-1 образуется из предшественника – большого эндо-

телина под действием эндотелин-конвертирующего фермента. Базальная продукция повышается под действием гипоксии, а также в результате воздействия ряда вазоактивных веществ (адреналин, ангиотензин II, вазопрессин), цитокинов – трансформирующего фактора роста β, интерлейкина-1β и тромбина [7]. Большая часть ЭТ-1 освобождается в направлении гладкомышечных клеток и, в меньшей степени, в просвет сосуда [8].

Активация системы эндотелина у больных ЛАГ показана при изучении его плазменных и тканевых концентраций, что является обоснованием для применения антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), блокирующих рецепторы типа А (ЭТА) или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [1, 2, 9]. Активация ЭТА- и ЭТВ- рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и простагличина. Однако при ЛАГ имеется очевидный дефицит ЭТВ-рецепторов в эндотелии [10]. В экспериментальных работах на биологических моделях ЛАГ постоянное применение АРЭ приводит к уменьшению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), регрессу

гипертрофии сосудистой стенки и правого желудочка (ПЖ), уменьшению содержания коллагена в легочной ткани и выраженности воспалительных реакций [3].

До недавнего времени класс АРЭ в нашей стране и за рубежом был представлен двумя препаратами: сульфонамидным производным – неселективным АРЭ бозентаном, блокирующим оба типа рецепторов (ЭТА и ЭТВ) и несульфонамидным производным – амбризентаном, которые блокирует только ЭТА-рецепторы. Однако показано, что не селективность АРЭ, а фармакокинетические особенности препаратов определяют различия в профиле эффективности и безопасности [2, 5]. В 2015 г. в нашей стране появился новый двойной антагонист ЭТ-1 мацитантан, который был создан с целью оптимизации тканевых эффектов препарата за счёт повышения липофильности [8]. Создание новой молекулы АСТ-064992 явилось результатом скрининга более 2500 молекул АРЭ для выявления препарата с наиболее высоким коэффициентом распределения. Идея оптимизации блокады системы ЭТ-1 основана на его паракринных эффектах: почти 80% ЭТ-1, продуцируемого эндотелиальными клетками, секретируется в направлении базальной мембраны, поэтому в кровотоке обнаруживается в меньших концентрациях, чем в тканях [11]. Современные АРЭ показали весьма ограниченную тканевую пенетрацию из-за наличия высокой пропорции ионизированных форм (бозентан – 99%, амбризентан – 99,9%) [12]. Это означает, что только незначительная доля препарата может проникнуть через липофильные клеточные мембраны и достигнуть тканевых ЭТ-рецепторов. Увеличение тканевой пенетрации для улучшения взаимодействия с ЭТ-рецепторами может повысить не только вазодилатирующий эффект АРЭ, но и их влияние на сосудистое ремоделирование.

Таким образом, в настоящее время нам предстоит решать сложную задачу рационального выбора АРЭ. Рассмотрим показания к назначению препаратов, особенности доказательной базы, а также концепцию переключения с целью оптимизации лечения АРЭ.

Антагонисты рецепторов эндотелина: показания, эффективность и безопасность, ключевые клинические исследования

Бозентан – первый неселективный АРЭ, рекомендованный в 2001 г. Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛАГ функционального класса (ФК) III–IV (ВОЗ) с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования заболевания [1]. В конце 2006 г. бозентан явился первым препаратом ЛАГ-специфической терапии, одобренным Фармакологическим комитетом в нашей стране, для лечения больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), ЛАГ вследствие склеродермии без выраженного фиброза легких и синдроме Эйзенменгера для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и замедления темпов прогрессирования заболевания [1, 2, 13].

У больных ЛАГ (ИЛГ, ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), синдром Эйзенменгера) бозентан изучался в 6 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2), в которых была доказана способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам и ФК (ВОЗ), гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения у больных ЛАГ в сравнении с плацебо [5].

В пилотном 12-недельном исследовании 351 у 32 пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ ФК III–IV (ВОЗ) плацебо-корректированный

прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) в группе бозентана составил +76 м (95% ДИ, 12–139 м; $p=0,021$) [13]. В РКИ BREATHE-1 213 пациентов с ИЛГ и ЛАГ-СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо два раза в день в течение 4 недель, затем соответственно 125 мг или 250 мг дважды в день в течение 12 недель. Бозентан в сравнении с плацебо обеспечивал прирост Д6МХ на 44 м (95% ДИ, 21–67 м; $p=0,001$). В РКИ BREATHE-5 у пациентов с синдромом Эйзенменгера ФК III (ВОЗ) бозентан в сравнении с плацебо в течение 16 недель обеспечивал снижение индекса ЛСС на 472,0 дин/сек/см 5 ($p=0,04$), среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) – на -5,5 мм рт. ст. ($p=0,04$) и прирост Д6МХ на +53,1 м ($p=0,008$) [14]. В РКИ EARLY с применением бозентана у пациентов ЛАГ с ФК II (ВОЗ) (ИЛГ, наследуемая ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ при применении аноректиков, ЛАГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца (ЛАГ-ВПС) отмечалось достоверное улучшение гемодинамики, увеличение времени до прогрессирования ЛАГ. При оценке гемодинамических параметров к 6 месяцу лечения наблюдалось снижение ЛСС – 22,6% (95% ДИ, -33,5–10,0), а также снижение риска клинического ухудшения -77% ($p=0,01$) к 24 неделе плацебо-корректированный прирост Д6МХ в группе бозентана составил +19 м (95% ДИ, -33,6–10; $p=0,07$) [15].

Препарат рекомендуется назначать в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени [1, 2]. Необходимо осуществлять ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови у больных ЛАГ на фоне терапии бозентаном [5]. Побочные эффекты бозентана, выявленные в РКИ, включают нарушение функции печени с повышением уровня трансаминаз, периферические отеки, сердцебиение, боли в груди. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы препарата или его отмены. Наиболее вероятным механизмом воздействия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке в гепатоцитах [5].

Бозентан может вызывать развитие анемии за счет гемодилуции, что требует контроля за уровнем гемоглобина и гематокрита крови у больных ЛАГ на фоне терапии бозентаном [14].

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. С 2007 г. амбризентан как первый селективный АРЭ был разрешен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) в дозах 5 мг и 10 мг с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания [1]. В 2012 г. в России одобрен селективный АРЭ амбризентан для лечения больных ЛАГ с ФК II–III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов [2, 16].

Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо-контролируемых 12-недельных РКИ ARIES-1 ($n=202$) и ARIES-2 ($n=192$). Изучалась эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах – 2,5 мг или 5 мг в ARIES-1; 5 мг или 10 мг в ARIES-2 [4, 17, 18]. Оба РКИ включали пациентов в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ-СЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК (ВОЗ). Однако боль-

шинство больных имели ФК II (ARIES-1: 32%; ARIES-2: 45%) или III (ARIES-1: 58%; ARIES-2: 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1: 2,5%; ARIES-2: 1,5%) и ФК IV (ARIES-1: 7%; ARIES-2: 2%). Средний плацебо-корригированный прирост Д6МХ к 12-й неделе лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил +31м (p=0,008) и +51м (p=0,001) в группах лечения 5 мг и 10 мг, соответственно; в ARIES-2 +32м (p=0,02) и +59м (p=0,001) в группах лечения 2,5 мг и 5 мг амбризентана, соответственно. У 280 больных, завершивших 48 недельную монотерапию амбризентаном, улучшение Д6МХ составило +39м по сравнению с исходной. В 3-х группах различных дозовых режимов терапии прирост Д6МХ варьировался от +31 м до +59 м.

В сравнении с плацебо амбризентан не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации. В РКИ ARIES-1/2 частота фатальных исходов и потребности в госпитализации по причине прогрессирования ЛАГ существенно не различалась в группах амбризентана и плацебо [5].

Рекомендованная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки с дальнейшим увеличением до 10 мг/сутки. Частота нарушений функции печени составляет 0,8 до 3%, что требует ежедневного контроля печеночных ферментов. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки [2, 14].

Мацитентан (ACT-064992 [N-[5-(4-бромфенил)-6-(2-(5-бромопиримидин-2-илокси)-пиримидин-4-ил)-N'-пропиламиносульфонамид] – новый двойной АРЭ, созданный с целью улучшения эффективности и повышения безопасности терапии за счет тканевой специфичности. Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, что способствует проникновению через липофильные клеточные мембраны и повышению пенетрации препарата в ткани (табл. 1) [11]. Повышенная пенетрация в ткани за счет липофильных свойств способствует терапевтическим преимуществам, в частности, удлинению периода полужизни *in vivo*, а также более мощному предотвращению аутокринно-паракринных эффектов ЭТ-1.

Таблица 1. Физико-химические параметры мацитентана, бозентана и амбризентана

АРЭ	Коэффициент распределения	Неионизированные формы, % (pH 7,4)
Мацитентан	800:1	6
Бозентан	20:1	1
Амбризентан	1:2,5	0,01

В октябре 2013 г. неселективный АРЭ мацитентан был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения больных с ЛАГ (группа 1) для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, трансплантация легких, предсердная септостомия или другое клиническое ухудшение ЛАГ – уменьшение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) на основании результатов длительного, многоцентрового, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования SERAPHIN (табл. 2) [5, 19].

742 больных ИЛГ или наследуемой ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ после хирургической коррекции ВПС – системно-легочных шунтов, ЛАГ-ВИЧ или вследствие приема лекарственных препаратов/токсикозов, были рандомизированы в соотношении

1:1:1 для получения мацитентана 3 мг (n=250) и 10 мг (n=242) или плацебо (n=250) один раз в сутки в течение примерно 100 недель [19]. Комбинированной первичной конечной точкой явился период времени до развития первого клинического события, связанного с ухудшением течения ЛАГ (прогрессирование заболевания, инициация терапии парентеральными простаноидами, трансплантация легких, предсердная септостомия) или наступления фатального исхода. Прогрессирование ЛАГ устанавливалось при достижении совокупности трех критериев – снижение Д6МХ на 15% и более по сравнению с исходной величиной (результат подтверждался в двух тестах, проведенных в различные дни в течение 2-недельного периода), ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК по ВОЗ, появление признаков декомпенсации ПЖ без существенной динамики при применении пероральных диуретиков), потребность в дополнительной терапии.

Таблица 2. Итоги HRB SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcomes)

Мацитентан 10 мг у пациентов с ЛАГ статистически значимо на 45% снижает риск заболеваемости по сравнению с плацебо.
Высокая эффективность лечения мацитентаном 10 мг не зависит от наличия (-38%)/отсутствия (-55%) базовой ЛАГ-специфической терапии.
Мацитентан на 50% снижает смертности и госпитализации по причине ухудшения ЛАГ,
значительно улучшает клинически важные вторичные конечные точки, включая показатели теста 6-минутной ходьбы и ФК,
оказывает стойкий позитивный эффект на ключевые показатели легочной гемодинамики.
Мацитентан 10 мг достоверно снижает риск и частоту госпитализации, связанной с ЛАГ, и уменьшает количество дней, проведенных в стационаре.
Мацитентан имеет благоприятный профиль переносимости.

Применение мацитентана в дозах 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52-0,96; p=0,01) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; p=0,001) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30% и 45%, соответственно [39]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), пероральными или ингаляционными простаноидами. К 6 месяцу наблюдения в группе плацебо Д6МХ уменьшилась на 9,4 м, в группах лечения мацитентаном прирост дистанции составил +7,4 м при назначении дозы 3 мг (эффект терапии +16,8 м в сравнении с плацебо (97,5% ДИ, 2,7-3,4; p=0,01) и +12,5 м при назначении 10 мг (эффект терапии +22,0 м в сравнении с плацебо 97,5% ДИ, 3,2-40,8; p=0,008). ФК по ВОЗ улучшился по сравнению с исходным к 6 месяцу лечения у 13% больных в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана 3 мг (p=0,04) и 22% – в группе 10 мг (p=0,006). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение сердечного индекса (СИ).

Терапия мацитентаном характеризуется благоприятным профилем переносимости [5, 19]. Частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствии гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина ≤ 8 г/дл наблюдалось у 4,3% больных, принимающих мацитентан 10 мг/сутки.

У женщин, принимающих АРЭ, рекомендована адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта [2, 5].

Стратегия переключения при применении АРЭ

В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана или амбризентана на мацитентан у пациентов с ЛАГ. Важно подчеркнуть, что при достижении удовлетворительного клинического ответа на фоне проводимой терапии АРЭ коррекция терапии представляется дискуссионной. С одной стороны, в Европейских рекомендациях 2015 года этот вопрос не рассматривается, как не имеющий обширной доказательной базы. С другой стороны, нельзя исключить, что применение генерического бозентана может привести к снижению эффективности лечения и спровоцировать развитие клинического ухудшения. В данном случае необходимо оценивать потенциальную пользу, связанную с заменой АРЭ на мацитентан, в сравнении с возможностями комбинированной терапии.

Рассмотрим основные категории пациентов ЛАГ и клинические ситуации в пользу оптимизации АРЭ и стратегии переключения.

1. Пациенты, принимающие комбинацию бозентана и силденафила в связи с установленным межлекарственным взаимодействием – изменением фармакокинетики и, соответственно, концентрации силденафила при совместном применении с бозентаном.

В клиническом фармакокинетическом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в трех параллельных группах (силденафил+плацебо, бозентан+плацебо и силденафил+бозентан) по изучению межлекарственных взаимодействий бозентана и силденафила у 55 здоровых мужчин показано, что присоединение бозентана 125 мг два раза в сутки к силденафилу 80 мг три раза в сутки (в стабильном состоянии) приводило к снижению воздействия силденафила (AUC) на 63% и увеличению AUC бозентана на 50% [20,21]. Эти данные подтверждаются результатами клинического фармакокинетического исследования у 10 взрослых пациентов с ЛАГ ФК III (ВОЗ) [22]. Бозентан назначался в начальной дозе 62,5 мг два раза в сутки в течение 1 месяца, затем в течение 2-го месяца осуществлялась титрация дозы до 125 мг два раза в день. При совместном приеме бозентана 125 мг дважды в сутки и однократной дозы силденафила 100 мг показано уменьшение St_{max} и периода полувыведения ($T_{1/2}$) последнего на 56 и 37%, соответственно. Следовательно, в течение примерно 7 дней после отмены бозентана, по мере снижения уровней активности CYP3A4, можно ожидать трехкратного увеличения концентрации силденафила.

Эти данные подтверждены в исследовании у 20 пациентов с ЛАГ (14 женщин, 50% с ИЛГ/ наследуемой ЛАГ, 67% – ФК III (ВОЗ), ДЛА ср. 54 ± 16 мм рт. ст.), в котором оценивались концентрации лекарственных препаратов в плазме крови при переключении с терапии бозентан+силденафил на мацитентан+силденафил [23]. Концентрации силденафила в плазме оценивались с учетом принимаемой дозы и времени последнего приема препарата. Данные были представлены в виде показателя, кратного значения средних концентраций силденафила при назначении в виде монотерапии: "<1" обозначает более низкие значения и ">1" обозначает более высокие значения, чем ожидаемые средние. Концентрации силденафила в плазме были ниже среднего при совместном приеме с бозентаном, тогда как после перехода на мацитентан концентрация силденафила в плазме достоверно повы-

шались в 3,7 раза до $1,6 \pm 1,4$ ($p < 0,001$) [23].

В клиническом фармакокинетическом исследовании по изучению межлекарственного взаимодействия между мацитентаном и силденафилем у 12 здоровых мужчин в соответствии с дизайном кроссовер сформированы три группы [24]. Добровольцы получали следующее пероральное лечение: а) однократная нагрузочная доза 30 мг мацитентана в 1-й день, затем 10 мг один раз в день в течение 3 дней; б) силденафил 20 мг три раза в сутки в течение 3 дней и одну дозу 20 мг в 4-й день; в) комбинация мацитентана и силденафила (А+В). На 4-й день определялись концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови (группы А и С), а также силденафила и его основного метаболита – N-десметилсилденафила (группы В и С). Мацитентан не оказывал влияния на фармакокинетику силденафила, как показывают средние геометрические отношения для AUC, близкие к 1,0, с 90% доверительным интервалом (ДИ) в пределах указанного биоэквивалентного предела 0,8-1,25 [24]. AUC АСТ-132577 снижался в присутствии силденафила с геометрическим средним соотношением 0,85 (90% ДИ 0,80-0,91), соответственно. В присутствии мацитентана концентрация силденафила в плазме были выше, чем при лечении только силденафилем, что приводило к увеличению значений AUC. Среднее геометрическое отношение составило 1,15 (90% ДИ 0,94-1,41). Фармакокинетика N-десметилсилденафила не менялась при совместном назначении с мацитентаном [24].

Отсутствие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между мацитентаном и силденафилем указывает на то, что коррекция дозы ни силденафила, ни мацитентана при совместном применении не требуется. Возможно, что воздействие мацитентана может меняться в течение первой недели лечения из-за еще большей активности CYP3A4, индуцированной бозентаном. Более того, этот период времени перекрывается с периодом, в течение которого плазменные концентрации мацитентана возрастают. Периоды полувыведения мацитентана и его активного метаболита АСТ-132577 составляет 16 часов и 48 часов, соответственно. При однократном ежедневном дозировании концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови, как ожидается, достигнет стационарных уровней приблизительно через 7 дней [25].

2. Пациенты с риском межлекарственных взаимодействий. Бозентан является умеренным индуктором CYP3A4 и CYP2C9 и, возможно, CYP2C19 [21]. По мере снижения уровня бозентана в плазме после его отмены, снижаются и его индуцирующие эффекты. В частности, безопасность при применении препаратов, воздействующих на CYP3A4 (например, симvastатин, силденафил) или CYP2C9 (например, варфарин), может изменяться по мере увеличения уровня этих препаратов в плазме, что, возможно, требует контроля и, возможно, коррекции дозы.

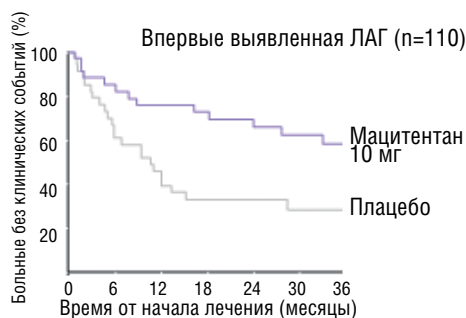
3. Пациентки, получающие гормональные контрацептивы. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов. Учитывая потенциал межлекарственного взаимодействия, в течение 30 дней после прекращения бозентана женщинам детородного потенциала не следует использовать гормональные контрацептивы (в том числе пероральные, инъекционные, трансдермальные или имплантируемые формы) в качестве единственного метода контрацепции. Требуется дополнительный или альтернативный надежный метод контрацепции в течение од-

ного месяца после прекращения применения бозентана [25].

4. Замена бозентана на мацитентан должна рассматриваться у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, которые имеют наихудший прогноз среди всех подгрупп ЛАГ. Выживаемость в этой группе пациентов, несмотря на современную терапию, остается очень низкой, не более 51% [5]. В связи с этим терапия этих пациентов требует использования современных улучшенных препаратов, оказывающих положительное влияние на долгосрочные исходы (рис. 1) [19]. Такие препараты, как мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, предложено называть препаратами 2 поколения в отличие от препаратов 1 поколения, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ – бозентана и силденафила. Такой же подход следует рассматривать и для пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ.

	n_a	e_a	n_p	e_p
Мацицентан 10 мг vs плацебо				
Все пациенты	242	76	250	116
Пол (p=0,73)				
Мужчины	48	16	65	35
Женщины	194	60	185	81
Раса (p=0,82)				
Европейцы/белые	135	43	131	58
Азиаты	65	19	71	36
Другие	42	14	48	22
Лечение ЛАГ исходное (p=0,24)				
Да	154	50	154	68
Нет	88	26	96	48
Этиология ЛАГ (p=0,84)				
Заболевания соединительной ткани	73	20	82	31
Врожденные шунты	21	4	26	10
Идиопатическая/ другая	147	52	140	75
Географический район (p=0,82)				
Северная Америка	23	4	30	5
Западная Европа/Израиль	48	12	51	21
Восточная Европа/ Турция	62	24	59	33
Азия	68	21	68	33
Латинская Америка	41	15	42	24

N_a = количество пациентов в активной группе; e_a = количество событий в активной группе; n_p = количество пациентов в группе плацебо; e_p = количество событий в группе плацебо; * Другие примеры этиологии включают идиопатическую или семейную ЛАГ или ЛАГ, связанную с ВИЧ-инфекцией или медикаментами и токсинами.



Группа риска		36	20	14	10	9	4	3
		34	27	23	22	21	16	7
		Уменьшение риска на 60% ; OR = 0,40; p= 0,007						

5. У пациентов с **впервые выявленной ЛАГ** следует рассматривать мацитентан как препарат первого выбора, в связи с наилучшими показателями эффективности (влияние на прогноз – риск и частоту госпитализаций, риск событий заболеваемости и смертности). В исследовании SERAPHIN показано снижение риска заболеваемости и смертности у больных с впервые выявленной ЛАГ при назначении мацитентана 10 мг в сравнении с плацебо (рис. 2) [26].

В пользу инициации мацитентана при выборе АРЭ – лучший профиль межлекарственных взаимодействий и переносимости, а также доказанное положительное влияние на качество жизни этих тяжелых больных. Назначение генериков бозентана, напротив, может привести к клиническому ухудшению заболевания.

6. Пациенты, которые на фоне терапии бозентаном демонстрируют **нарушения функции печени** или имели их в анамнезе, а также в отсутствие возможности проведения печеночных проб.

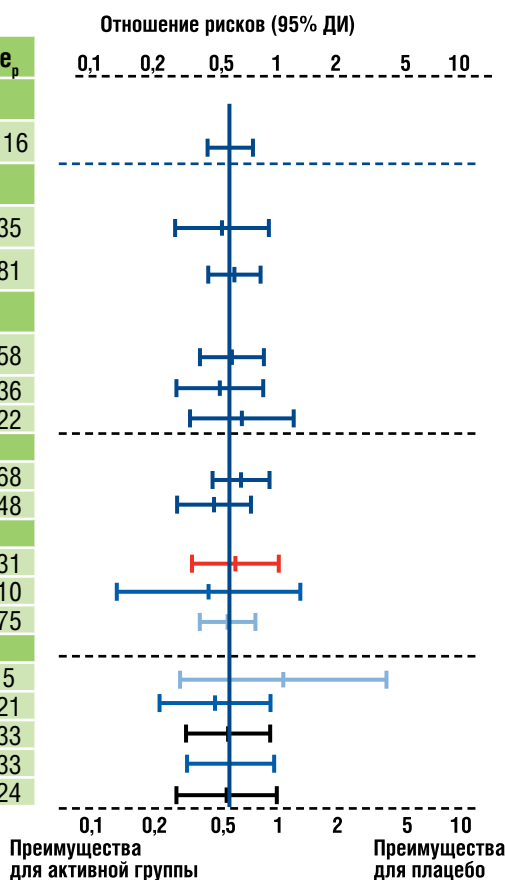
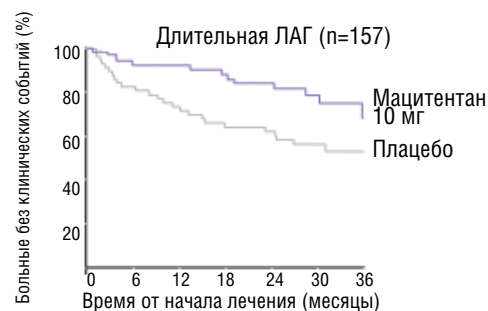


Рисунок 1. Первичная конечная точка: анализ подгрупп (мацитентан 10 мг и плацебо)



Группа риска		59	46	40	35	33	20	36
		53	47	45	42	37	22	10
		Уменьшение риска на 53% ; OR = 0,40; p= 0,47						

Рисунок 2. Заболеваемость и смертность у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию, с впервые выявленной или длительной ЛАГ: мацитентан 10 мг по сравнению с плацебо

7. **Однократный прием** мацитентана повышает приверженность пациентов к лечению. Период полувыведения мацитентана и его активного метаболита АСТ-132577 составляют 16 и 48 часов, соответственно (рис. 3). После однократного ежедневного приема концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови достигают устойчивого уровня примерно через 7 дней.



Рисунок 3. Данные фармакокинетики мацитентана подтверждают режим дозирования - один раз в день

В большинстве исследований по переключению с бозентана/амбризентана на мацитентан подчеркиваются преимущества безопасности последнего. У 11 пациентов ЛАГ, наблюдающихся в одном экспертном центре в период с октября 2013 г. по январь 2014 г. изучалась стратегия замены бозентана 125 мг 2 раза/сутки на мацитентан 10 мг 1 раз/сутки с целью снижения частоты контроля функции печени [27]. Замена бозентана на мацитентан явилась безопасной и хорошо переносилась, при недостоверной динамике Д6МХ не наблюдалось динамики печеночных трансаминаз, хотя у 1 пациента с портолегочной гипертензией отмечалось повышение трансаминаз >5 верхних границ нормы (ВГН), что потребовало прекращения терапии.

В группе 20 больных ЛАГ (n=10 – ИЛГ, n=3 – ЛАГ-ВПС, n=6 – ЛАГ-СЗСТ, n=1 – портолегочная гипертензия) осуществлялась замена бозентана на мацитентан на фоне сопутствующей ЛАГ-специфической терапии тадалафилом (n=8), силденафилом (n=5), эпопростенолом (n=1), трепростинилом подкожно или внутривенно (n=5), трепростинилом в виде ингаляций (n=7) и селексипагом (n=1) [28]. Среднее время с момента установления диагноза до переключения АРЭ составило 61,1±50,9 месяцев. Достоверных изменений печеночных ферментов, уровней гемоглобина и BNP не отмечалось. Д6МХ достоверно не изменилась (478±81 и 412±71 м, соответственно, p=0,095). У семи пациентов возникли периферические отеки, у одного пациента ухудшился ФК (ВОЗ). Два пациента прекратили лечение. В целом, замена бозентана на мацитентан оценивалась как безопасная и хорошо переносимая у 91% больных.

У 25 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС (36% пациентов – с синдромом Дауна) в возрасте 46±14 лет осуществлялась замена бозентана на мацитентан [29]. Лечение мацитентаном в течение трех месяцев привело к незначительному улучшению Д6МХ (429±110 и 438±122 метров, соответственно) и насыщению венозной крови кислородом (83 и 86%, соответственно). Вместе с тем, мацитентан способствовал значительному снижению NT-proBNP (1143 и 804 нг/л, p=0,05) и высокочувствительного тропонина Т (0,016 и 0,010 мкг/л, p=0,01).

В проспективное наблюдательное исследование было включено 43 взрослых пациента с ЛАГ-ВПС (75% – с синдромом Эйзенменгера, 40% – с синдромом Дауна), в возрасте 45±13 лет, которые получали терапию бозентаном в амбулаторных условиях в поликлиниках при двух специализиро-

ванных медицинских центрах [30]. Медиана периода терапии бозентаном составила 7,2 года (5,0–8,1). 10 пациентов (23%) получали комбинированную терапию бозентаном/силденафилом. До замены АРЭ изменений ЛАГ-специфической терапии в течение предшествующих 6 месяцев не допускалось. Мацитентан назначался после 24-часовой отмены бозентана. Исходно и через 6 месяцев после начала терапии мацитентаном оценивались следующие параметры: госпитализация по поводу сердечной недостаточности, синкопе, ФК III или IV (ВОЗ), Д6МХ, сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂), уровни ферритина, NT-proBNP, систолическая экскурсия трикуспидального кольца (TAPSE).

К 6 месяцу наблюдения доля пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) уменьшилась с 48% до 23% (p=0,004), уровни NT-pro-BNP снизились с 723 нг/л до 488 нг/л (p=0,019), TAPSE улучшился с 19±4 до 21±5 мм (p=0,002). Число пациентов, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности (n=3 на фоне терапии бозентаном, n=1 на фоне терапии мацитентаном, p=0,5), и пациентов с синкопе (n=1 на фоне терапии бозентаном, n=1 на фоне терапии мацитентаном, p=1,000) было сопоставимым в период терапии бозентаном или мацитентаном. Не достоверно изменились Д6МХ (с 394±125 м до 397±123 м, p=0,791), SaO₂ (с 87% до 85%, p=0,418), ферритин (45 нг/л и 63 нг/л, p=0,411). Наблюдалась хорошая переносимость терапии мацитентаном. Серьезные нежелательные явления отсутствовали. К 6 мес. терапии мацитентаном у двух (5%) пациентов было отмечено клинически незначимое снижение уровня гемоглобина на >1 ммоль/л. Показатели функции печени оставались стабильными (<3×ВГН), за исключением одного пациента с временным повышением уровня АЛТ более чем в 3 раза от ВГН, которое разрешилось самостоятельно.

Таким образом, анализируя результаты представленных выше исследований можно заключить, что, в целом, замена бозентана на мацитентан является безопасной и хорошо переносимой. Эффективность терапии АРЭ с точки зрения воздействия на толерантность к физическим нагрузкам, как минимум, сохраняется. Очевидные ограничения связаны с небольшим количеством пациентов, дизайном неконтролируемых исследований, а также отсутствием результатов длительной терапии мацитентаном. Следует подчеркнуть, что переключение с комбинированной терапии бозентаном и силденафилом на мацитентан и силденафил у клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения не рекомендуется. Возможно рассмотрение стратегии замены АРЭ только у клинически стабильных пациентов. При замене бозентана на мацитентан, в том числе при применении его комбинации с силденафилом, для поддержания эффектов АРЭ рекомендуется начинать прием мацитентана в дозе 10 мг однократно в сутки на следующий день после приема последней дозы бозентана 125 мг два раза в сутки. Для оценки стратегии оптимизации лечения АРЭ у больных с ЛАГ, учитывая важность проблемы и недостаточный опыт применения мацитентана в клинической практике, представляется рациональным инициировать российскую программу длительного наблюдения за такими пациентами под эгидой Национального регистра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Современные подходы к лечению пациентов с легочной гипертензией в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов. *Consilium Medicum*. 2005; 11:957-962. / Martyniuk TV,

- Nakonechnikov SN, Chazova I.Ye. Modern approaches to the treatment of patients with pulmonary hypertension in the light of the recommendations of the European Society of Cardiology. *Consilium Medicum* 2005; 11:957-962. [in Russian]
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014; 9:4-23. / Chazova IYe, Avdeev SN, Tsareva NA, etc. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic archive*. 2014; 9:4-23. [in Russian]
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелия при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра. *Российский кардиологический журнал*. 2009; 4:73-81. / Chazova IYe, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN Antagonists of endothelium receptors in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Russian Journal of Cardiology*. 2009; 4:73-81. [in Russian]
4. Андреева Ю.А., Мартынюк Т.В., Атауллаханова Д.М. и соавт. Клинический случай: применение селективного антагониста рецепторов эндотелина амбризентана при идиопатической легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2008; 1: 57-60. / Andreeva Yu.A., Martynyuk T.V., Ataulakhanova D.M. et al. Clinical case: application of a selective antagonist of endothelin receptors ambrisentan for idiopathic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2008; 1: 57-60. [in Russian]
5. 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 (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.
6. Galie N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004; 61:227-237.
7. Luscher T.F., Wenzel R.R. Endothelin and endothelin antagonists: pharmacology and clinical implications. *Agents Actions Suppl* 1995; 45: 237-253.
8. Wagner O.F., Christ G., Wojta J. et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992; 267: 16066-16068.
9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Масенко В.П. Роль легких в метаболизме некоторых маркеров повреждения эндотелия в норме и при первичной легочной гипертензии. *Кардиология*. 2000; 8: 13-15. / Chazova I.Ye., Martynyuk T.V., Masenko V.P. The role of the lungs in the metabolism of some markers of endothelial damage in norm and with primary pulmonary hypertension. *Kardiologiya*. 2000; 8: 13-15. [in Russian]
10. Clozel M., Gray G.A. Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995; 26 (Suppl 3): S262-S264.
11. Iglarz M., Binkert C., Morrison K. et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 327:736-745.
12. Raja S.G. Macitentan: a tissue-targeting endothelin receptor antagonist for the potential oral treatment of pulmonary arterial hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010; 11:1066-1073.
13. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии* 2011; 4:51-57. / Martyniuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal E.A. et al. The use of a non-selective antagonist of bosentan endothelin receptors in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and a look into the future. *Systemic Hypertension*. 2011; 4: 51-57. [in Russian]
14. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2014; 146 (2): 449-475.
15. Galie N., Rubin L.J., Jansa P. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093-2100.
16. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Амбризентан: возможности лечения легочной артериальной гипертензии с помощью селективной блокады системы эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал* 2014;1:95-108. / Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Ambrisentan: the possibility of treating pulmonary arterial hypertension with the help of selective blockade of the endothelin system. *Eurasian heart journal*. 2014; 1: 95-108. [in Russian]
17. Rubin L.J., Galie N., Badesch D.B. et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. *Am J Crit Care Med* 2004; 169:A210.
18. 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.
19. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 865-866.
20. Burgess, G., Hoogkamer H, Collings L, et al., Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(1): 43-50.
21. Tracleer EU Summary of Product Characteristics (SPC). Actelion Pharmaceuticals Ltd. February 2016; Available from: <http://www.actelion.com/documents/corporate/smpc-pils/tracleer-smpc.pdf>.
22. Paul, G.A., Gibbs JS, Boobis AR, et al., Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(1): 107-12.
23. J Ohnesorge, B.E., N Benjamin, C Fischer, et al. Change of sildenafil plasma concentrations after transition from bosentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension. *Pneumologie*. 2016; 37(1): 567.
24. Sidharta P.N., M. van Gibersbergen, M. Wolzt, et al. Investigation of mutual pharmacokinetic interactions between macitentan, a novel endothelin receptor antagonist, and sildenafil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(5): 1035-42.
25. Dingemans J., Sidharta PN, Maddrey WC., et al., Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf*, 2014. 13(3): 391-405.
26. Simonneau G, Channick RN., Delcroix M, et al. Incident and prevalent cohorts with pulmonary arterial hypertension: insight from SERAPHIN. *Eur Respir J*. 2015; 46(6): 1711-20.
27. Tahara, N., Dobashi H, Fukuda K, et al., Efficacy and Safety of a Novel Endothelin Receptor Antagonist, Macitentan, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2016; 80(6): 1478-83.
28. Gray C., Jones S., Stewart J. Switch From Bosentan to Macitentan in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2015; 148 (943A).
29. Blok IM, Schuurin MJ., A. Van Dijk, Bet al. New Treatment Opportunities in Pulmonary Hypertension and Congenital Heart Disease. *JACC*. 2015; 65:10S.
30. Blok IM, Riel A, A. van Dijk, et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Intern J Cardiol*. 2017; 227: 51-52.