

Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией

Т.В. МАРТЫНЮК, С.Н. НАКОНЕЧНИКОВ, И.Е. ЧАЗОВА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Мацитентан – новый пероральный двойной антагонист рецепторов эндотелина (АРЭ) – с 2015 г. успешно внедрен в российскую практику для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Препарат имеет улучшенные физико-химические свойства, что обеспечивает тканевую специфичность. Среди АРЭ и других препаратов специфической терапии мацитентан является единственным препаратом с показанием «предотвращение прогрессирования ЛАГ». В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SERAPHIN у 742 пациентов старше 12 лет с ЛАГ мацитентан 10 мг снижал риск заболеваемости и смертности на 45% в сравнении с плацебо. К 6-му месяцу лечения, при благоприятном профиле переносимости, мацитентан обеспечивал достоверный прирост дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, улучшение функционального класса (ФК) и гемодинамических параметров – легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и сердечного индекса. Лечение мацитентаном значительно снизило потребность в госпитализации по всем причинам, в том числе связанной с прогрессированием ЛАГ.

В обзоре представлен современный взгляд на возможности применения мацитентана в клинической практике. Показано, что мацитентан является препаратом первого выбора среди АРЭ для лечения пациентов с ЛАГ. В исследовании MERIT-1 по сравнению с плацебо мацитентан у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией ФК II–IV (ВОЗ) значительно улучшал ЛСС (отношение геометрических средних 0,84; 95% ДИ 0,70–0,99; $p=0,041$). Доказательная база по применению мацитентана в различных подгруппах ЛАГ, включая портолегочную гипертензию, ЛАГ у детей, а также за рамками группы 1 – при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, патологии левых отделов сердца – пополняется новыми данными, что позволяет расширить возможности клинического применения препарата.

Ключевые слова: мацитентан, специфическая терапия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

New horizons for the use of the second generation of endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary hypertension

T.V. MARTYNYUK, S.N. NAKONECHNIKOV, I.Ye. CHAZOVA

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Institution «National Medical Research Center of Cardiology», Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Since 2015, macitentan, the new oral dual endothelin receptors antagonist (ERA), has been successfully introduced into clinical practice in the Russian Federation for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) patients. It has improved physicochemical properties, which provides tissue specificity. Among ERA and other drugs of specific therapy, macitentan is the only one with indication-prevention of PAH progression. In the randomized, placebo-controlled study SERAPHIN in 742 PAH patients aged >12 years, macitentan 10 mg compared with placebo reduced the risk of morbidity and mortality by 45%. By month 6, macitentan with favorable tolerability profile provided a significant increase in the 6-minute walk test distance, the improvement of the functional class (FC) and hemodynamic parameters – pulmonary vascular resistance (PVR) and cardiac index. Macitentan significantly reduced the need for hospitalization for all reasons, including associated with PAH worsening.

This review presents a modern view on the possibility of using macitentan in the clinical practice. It is shown that the drug is an important choice among ERA for the treatment of PAH patients. In the study MERIT-1 macitentan significantly improved PVR (geometric mean ratio 0.84, 95% CI 0.70–0.99, $p=0.041$) in inoperable CTEPH patients. The evidence base for the macitentan use in various PAH subgroups, including portopulmonary hypertension, in children as well as beyond group 1 – CTEPH, left heart diseases – is supplementing with the new data, which will expand the possibilities of its clinical use.

Keywords: macitentan, specific therapy, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

АРЭ – антагонист рецепторов эндотелина
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ДЛА – давление в легочной артерии
ДПП – давление в правом предсердии
ДТ6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
ИФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани
СИ – сердечный индекс
ССД – системная склеродермия
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭТ-1 – эндотелин-1
ЭТА – эндотелиновые рецепторы типа А
ЭТВ – эндотелиновые рецепторы типа В
FDA – Администрация по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США
NO – оксид азота

Для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) широко используется специфическая терапия, основанная на применении лекарственных препаратов патогенетического действия. Они реализуют свои благоприятные эффекты за счет влияния на три ключевые мишени патогенеза заболевания, связанные с дисфункцией эндотелия легочных сосудов, – это дефицит оксида азота (NO) и простаглицлина, а также гиперактивация системы эндотелина-1 (ЭТ-1) [1-3]. Последний является наиболее мощным вазоконстрикторным пептидом эндотелиального происхождения, который вызывает комплекс патологических эффектов – пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ, ответственных за развитие и прогрессирование ремоделирования мелких легочных артерий и артериол [3, 4]. Повышенные плазменные и тканевые концентрации ЭТ-1 у больных ЛАГ указывают на его важную роль, как основного патогенетического медиатора и потенциальную мишень для терапевтического воздействия [1, 2].

В течение последних 10–12 лет в клиническую практику лечения ЛАГ в нашей стране внедрены антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), блокирующие эндотелиновые рецепторы типа А (ЭТА) или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [1, 3, 5]. В 2006 г. бозентан стал первым ЛАГ-специфическим препаратом, одобренным Фармакологическим комитетом Минздрава России для лечения больных с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), ЛАГ вследствие системной склеродермии (ЛАГ-ССД) без выраженного фиброза легких, при синдроме Эйзенменгера [1, 4]. В 2011 г. для лечения ЛАГ II–III функционального класса (ФК) по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в нашей стране одобрен селективный АРЭ амбризентан [1].

Известно, что активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток оказывает вазоконстрикторный и митогенный эффект, в то время как стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и простаглицлина [1, 5]. Однако при ЛАГ имеется очевидный дефицит ЭТВ-рецепторов в эндотелии [4]. Доказано, что не селективность АРЭ, а фармакокинетические особенности препаратов определяют различия в профиле эффективности и безопасности [1, 2]. Таким образом, оптимизация АРЭ происходила по пути создания и разработки нового двойного препарата с тканевой специфичностью.

Мацитентан (АСТ-064992 [N-[5-(4-бромфенил)-6-(2-(5-бромопиримидин-2-илокси)-этокси)-пиримидин-4-ил]-N'-пропиламиносульфонамид]) явился итогом интенсивной скрининговой программы более 2500 молекул АРЭ для поиска препарата с наиболее высоким коэффициентом распределения. ЭТ-1 имеет паракринный эффект и оказывает локальное действие. Почти 80% синтезируемого в эндотелии ЭТ-1 секретируется в направлении базальной мембраны, поэтому в тканях он обнаруживается в больших концентрациях, чем в кровотоке [2, 6]. Бозентан и амбризентан имеют весьма ограниченную тканевую пенетрацию из-

за наличия высокой доли ионизированных форм – 99 и 99,9% у бозентана и амбризентана соответственно [7]. Следовательно, лишь незначительная доля препаратов достигает тканевых ЭТ-рецепторов, проникая через липофильные клеточные мембраны. Увеличение тканевой пенетрации для улучшения взаимодействия с ЭТ-рецепторами может повысить не только вазодилатирующий эффект АРЭ, но и их влияние на процессы обратного ремоделирования мелких легочных артерий и артериол.

Мацитентан имеет оптимизированные физико-химические свойства за счет увеличения доли неионизированных форм молекулы, что способствует проникновению через липофильные клеточные мембраны и повышению пенетрации препарата в ткани [7]. Повышенная за счет липофильных свойств пенетрация в ткани способствует терапевтическим преимуществам, в частности, удлинению периода полужизни *in vivo*, а также более мощному предотвращению аутокринно-паракринных эффектов ЭТ-1. В экспериментальных моделях ЛАГ показано, что мацитентан предотвращает повышение давления в легочной артерии (ДЛА) и развитие гипертрофии правого желудочка более эффективно в сравнении с бозентаном и амбризентаном при применении в значительно меньших дозах, улучшает выживаемость животных [8]. В клинических исследованиях I и II фазы получены данные в пользу дозозависимой фармакокинетики мацитентана у здоровых добровольцев и больных с артериальной гипертензией и показана хорошая переносимость лечения [7, 8].

В октябре 2013 г. неселективный АРЭ мацитентан (Opsumit®) – новый двойной АРЭ с улучшенным профилем эффективности и безопасности – одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения больных ЛАГ (группа 1) в дозе 10 мг однократно в сутки для предотвращения прогрессирования заболевания (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, трансплантация легких, предсердная септостомия или другое клиническое ухудшение ЛАГ – уменьшение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы – ДТ6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) [2]. В 2015 г. мацитентан (Опсамит®) одобрен для применения по вышеуказанному показанию Фармакологическим комитетом Минздрава России (табл. 1) [7, 8].

Доказательная база мацитентана при ЛАГ. В широкомасштабном длительном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) впервые в истории изучения ЛАГ-специфической терапии оценивалось влияние мацитентана на прогрессирование заболевания и смертность у больных с ЛАГ, получавших препарат в дозах 3 и 10 мг, по сравнению с плацебо на протяжении среднего периода лечения 100 нед [2, 3]. За первичную конечную точку принято время от начала терапии до развития комбинированной точки (смерть, атриосептостомия, трансплантация, инициация внутривенной или подкожной терапии простаноидами, клиническое ухудшение ЛАГ) [2]. Прогрессиро-

Сведения об авторах:

Наконечников Сергей Николаевич – д.м.н., проф., зам. ген. директора по телемедицинским технологиям и связям с общественностью НМИЦ кардиологии, проф. каф. кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.А. Пирогова, директор Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

Чазова Ирина Евгеньевна – академик РАН, проф., ген. директор НМИЦ кардиологии, директор Института клинической кардиологии, руководитель отд. гипертензии

Контактная информация:

Мартынюк Тамилла Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии, проф. каф. кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.А. Пирогова; тел.: +7(495)414-64-50, +7(903)121-86-34; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Таблица 1. Показания и дозирование различных АРЭ у больных ЛАГ

Показатель	Бозентан	Амбризентан	Мацитентан
Категории пациентов	ИЛГ, ЛАГ на фоне СЗСТ, синдрома Эйзенменгера	ЛАГ	ЛАГ
Показания	Для улучшения переносимости физических нагрузок и замедления прогрессирования заболевания	Для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов	Для предотвращения прогрессирования болезни (смерть, потребность в назначении парентеральных простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ: уменьшение ДТ6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии)
Дозирование	Стартовая доза 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением через 4 нед до 125 мг 2 раза в день под тщательным ежедневным контролем уровней ферментов печени	5 мг 1 раз в сутки с возможным увеличением до 10 мг	10 мг 1 раз в сутки

Примечание. СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани.

Таблица 2. Итоги исследования SERAPHIN у больных ЛАГ

Мацитентан 10 мг у пациентов с ЛАГ статистически значимо – на 45% – снижает риск прогрессирования заболевания и смертности по сравнению с плацебо

Доза мацитентана, мг	Снижение относительного риска прогрессирования заболевания и смертности, %	<i>p</i>
3	30	0,0108
10	45	<0,0001

Мацитентан 10 мг значимо снижает риск и частоту госпитализации, связанной с ЛАГ, и уменьшает число дней, проведенных в стационаре

Мацитентан значительно улучшает клинически важные дополнительные конечные точки, включая показатели ДТ6МХ, ФК по ВОЗ и случаи госпитализации или смертности, связанной с ЛАГ

Мацитентан оказывает стойкий позитивный эффект на ключевые показатели легочной гемодинамики

Мацитентан имеет благоприятный профиль переносимости

вание ЛАГ устанавливалось при достижении трех критериев в совокупности – это снижение ДТ6МХ на 15% и более по сравнению с исходной, подтвержденное в двух проведенных в различные дни тестах в течение 2-недельного периода, ухудшение клинической симптоматики ЛАГ (ухудшение ФК по ВОЗ), появление или усугубление признаков декомпенсации правого желудочка, потребность в назначении парентеральных диуретиков или дополнительной специфической терапии.

Больные ($n=742$) с ИЛГ или наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне СЗСТ или после хирургической коррекции врожденных пороков сердца – системно-легочных шунтов, ЛАГ, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов, 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 [7]. Применение мацитентана в дозах 3 мг [относительный риск (ОР) 0,70; 97,5% доверительный интервал (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 способ-

ствовало снижению риска прогрессирования заболевания и смертности при ЛАГ на 30 и 45%, соответственно (табл. 2) [2]. 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-му месяцу наблюдения в группе плацебо ДТ6МХ 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 к 6-му месяцу лечения по сравнению с исходным у 13% больных в группе плацебо, у 20% – в группе мацитентана 3 мг ($p=0,04$) и у 22% – в группе мацитентана 10 мг ($p=0,006$). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном вызывала достоверное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и повышение сердечного индекса (СИ), причем улучшение гемодинамических показателей наблюдалось

как у больных, ранее получавших ЛАГ-специфические препараты, так и у ранее не леченных больных.

Терапия характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Частота более чем 3-кратного повышения уровней печеночных трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина ≤ 8 г/дл наблюдалось у 4,3% больных, принимавших мацитентан 10 мг/сут [2].

N. Galie и соавт. [9] провели дополнительный анализ результатов гемодинамического субисследования в рамках рандомизированного клинического исследования (РКИ) SERAPHIN для оценки эффекта мацитентана по сравнению с плацебо на параметры гемодинамики, уровни NT-proBNP и их взаимосвязи с прогрессированием ЛАГ. У 187 из 742 пациентов (68 пациентов в группе плацебо, 62 – в группе мацитентана 3 мг, 57 – в группе мацитентана 10 мг) преимущественно II–III ФК (ВОЗ) катетеризация правых отделов сердца (КПОС) проводилась исходно и повторно к 6-му месяцу лечения с оценкой динамики СИ, давления в правом предсердии (ДПП), среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА), ЛСС, сатурации кислородом смешанной венозной крови, а также уровня NT-proBNP [9]. С помощью метода Каплана–Мейера при создании регрессионной модели по Коксу изучались взаимосвязи между величиной СИ, ДПП и NT-proBNP и прогрессированием ЛАГ. В группе мацитентана независимо от исходного ФК и наличия предшествующей специфической терапии по сравнению с плацебо к 6-му месяцу достоверно улучшились СИ, ДПП, ср.ДЛА, ЛСС и NT-proBNP. С событиями прогрессирования заболевания/смертности связаны как абсолютные исходные значения СИ, ДПП и NT-proBNP, так и достигнутые к 6-му месяцу лечения.

Выявлены разделяющие значения СИ $>2,5$ л/мин/м², ДПП <8 мм рт. ст. и NT-proBNP <750 фмоль/мл к 6-му месяцу лечения, которые указывали на более низкий риск заболеваемости/смертности у пациентов с ЛАГ (ОР=0,49; 95% ДИ 0,28–0,86; ОР=0,72; 95% ДИ 0,42–1,22 и ОР=0,22; 95% ДИ 0,15–0,33, соответственно) [9].

У больных, достигших к 6-му месяцу лечения мацитентаном СИ $>2,5$ л/мин/м² в сравнении с уровнем $<2,5$ л/мин/м², отмечалось снижение риска прогрессирования заболевания/смертности на 51% (ОР=0,49; 95% ДИ 0,28–0,86). При достижении ДПП <8 мм рт. ст. против >8 мм рт. ст. риск прогрессирования заболевания/смерти снижался на 28% (ОР=0,72; 95% ДИ 0,42–1,22). NT-proBNP <750 фмоль/мл к 6-му месяцу лечения против величины >750 фмоль/мл указывал на 78% снижение риска прогрессирования заболевания/смерти (ОР=0,22; 95% ДИ 0,15–0,33) [9].

Кроме того, в исследовании SERAPHIN показано, что мацитентан способствовал значительному улучшению качества жизни у пациентов с ЛАГ и снижению риска его ухудшения при долгосрочном лечении по данным опросника SF-36. К 6-му месяцу лечения мацитентаном 10 мг по сравнению с плацебо наблюдалось улучшение 7 из 8 доменов по данным опросника, а также в физическом и психическом компоненте [10].

Представляют интерес данные проспективного многоцентрового наблюдательного регистра OPUS (OPsumit_Users Registry), который проводится в США с целью изучения профиля безопасности мацитентана в реальной клинической практике [11]. С апреля 2014 г. по январь 2016 г. в него включено 416 пациентов с ЛАГ, недавно начавших прием мацитентана (медиана длительности лечения –

4,7 мес). Сопутствующая терапия ИФДЭ5, простаноидами внутривенно, подкожно, ингаляционно или перорально, стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом назначалась соответственно 86,0; 19,1; 19,4; 1,8 и 5,0% пациентов; допускался исходный прием одного или нескольких специфических препаратов [11]. Профиль безопасности мацитентана в регистре OPUS был аналогичным таковому в исследовании SERAPHIN [2, 7, 11]. Побочные эффекты отмечались у 56,3% больных – участников регистра. Наиболее частые нежелательные явления – одышка (11,5%), периферические отеки (7,5%), головная боль (5,0%) [11]. Более чем трехкратное повышение уровней печеночных трансаминаз наблюдалось у 1,2% пациентов; ни у одного пациента трехкратное повышение уровней печеночных трансаминаз не сопровождалось более чем двукратным увеличением уровня общего билирубина. Госпитализация, связанная с ухудшением ЛАГ или обусловленная другой причиной, а также госпитализация по неуказанной причине состоялась за период наблюдения у 7,2; 12,3 и 1,4% пациентов соответственно. Смерть по причине ЛАГ, не связанная с этим заболеванием или по неизвестной причине, зарегистрирована у 1,4; 1,2 и 1,2% пациентов соответственно [11].

К началу 2017 г. в регистр OPUS включены 191 пациент с ЛАГ, ассоциированной с ССД (ЛАГ-ССД), и 557 больных с ИЛГ, которым инициирована терапия мацитентаном [12]. Важность проведения такого сравнительного анализа обусловлена тем, что больные ЛАГ-ССД имеют наихудший прогноз среди всех подгрупп ЛАГ [13, 14]. Выживаемость пациентов, несмотря на проведение специфической терапии первого поколения (бозентан, амбризентан, силденафил), остается очень низкой, не более 51%, что требует использования современных улучшенных препаратов, оказывающих положительное влияние на долгосрочные исходы [1, 2, 13]. На момент включения обе группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст – 64,0 [18; 87] и 64,0 [13; 89] года у больных ЛАГ-ССД и ИЛГ, соответственно), доле впервые диагностированных пациентов с симптомами ЛАГ в течение не более 6 мес (49,5 и 47,9% в группах ЛАГ-ССД и ИЛГ, соответственно), исходной ДТ6МХ (290 [30; 570] и 290 [15; 800] м в группах ЛАГ-ССД и ИЛГ, соответственно). В группе ЛАГ-ССД преобладали женщины (86,9% в сравнении с 73,3% в группе ИЛГ), а также пациенты с III–IV ФК (ВОЗ) (68,2% по сравнению с 58% в группе ИЛГ) [12]. До начала лечения мацитентаном большинство пациентов с ЛАГ получали предшествующую специфическую терапию (61,8% больных ЛАГ-ССД и 55,3% пациентов с ИЛГ). Среди пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ ИФДЭ5 получали 91,6 и 83,7%, соответственно, внутривенные или подкожные простаноиды – 11 и 19,7% больных, пероральные простаноиды – 2,5 и 1,6%, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы – 4,2 и 5% пациентов. У 19,9% больных ЛАГ-ССД и 14,4% – ИЛГ осуществлялась замена других АРЭ на мацитентан [12].

Средняя длительность лечения мацитентаном была сопоставимой: 8,4 [0,1; 26,2] мес в группе ЛАГ-ССД и 7,7 [0,1; 30,6] мес – ИЛГ; 22,5% пациентов с ЛАГ-ССД и 25,8% больных ИЛГ досрочно прекратили лечение мацитентаном по причине нежелательных явлений. У 63,4 и 55,5% пациентов с ЛАГ-ССД и ИЛГ соответственно отмечалось не менее одного побочного эффекта. Наиболее часто на фоне лечения возникали: одышка (16,8 и 12,3%), периферические отеки (10,5 и 8,3%), повышение трансаминаз (4,2 и 3,3%). Потребность как минимум в одной госпитализации возникала у 13,1 и 11,4% больных. Двенадцати-месячная выживаемость по Каплану–Мейеру у пациентов с ЛАГ-ССД составила 92%, в группе ИЛГ – 90% [12].

Таким образом, большинству больных с наиболее неблагоприятной формой ЛАГ, связанной с ССД, в рутинной практике назначается комбинированная специфическая терапия, профиль переносимости мацитентана у этой категории пациентов не отличается от такового при ИЛГ. Сопоставимая выживаемость при назначении мацитентана по сравнению с ранее применяемой терапией бозентаном и другими специфическими препаратами указывает на то, что для лечения ЛАГ-ССД появился препарат второго поколения.

Стратегия стартовой комбинированной терапии.

В современных европейских рекомендациях по итогам рандомизированного исследования AMBITION стратегия стартовой комбинированной терапии прописана для больных П–III ФК (ВОЗ) с низким и промежуточным риском наступления фатального исхода [2]. 610 больных, рандомизированных в группы специфической монотерапии (амбризентан + плацебо или тадалафил + плацебо) или стартовой двойной терапии амбризентаном и тадалафилом, наблюдались до 3,5 года. Комбинированная первичная конечная точка, включавшая события, связанные с прогрессированием заболевания, и смертность, достоверно различалась в пользу больных, получавших сочетание амбризентана и тадалафила, в сравнении с группами монотерапии [15]. По вторичным конечным точкам наблюдалось достоверное улучшение уровней NT-proBNP, доли больных с удовлетворительным клиническим ответом, ДТ6МХ.

На конгрессе Американского торакального общества в 2017 г. представлен постерный доклад, посвященный оценке эффективности, безопасности и переносимости стартовой комбинированной терапии мацитентаном и тадалафилом у впервые диагностированных пациентов с ЛАГ в многоцентровом проспективном открытом исследовании фазы IV ОРТИМА [16]. Пациентам с впервые выявленной ЛАГ П–III ФК (ВОЗ) в возрасте 18–75 лет назначался мацитентан 10 мг 1 раз в день совместно с тадалафилом 40 мг 1 раз в день. Стартовая доза мацитентана составила 10 мг и в дальнейшем не менялась, доза тадалафила 20 мг через 1 нед титровалась до 40 мг. За первичную конечную точку принята динамика ЛСС к 16-й неделе, рассчитанная как процентное изменение от исходного уровня (среднее геометрическое отношение). Вторичные конечные точки включали динамику к 16-й неделе по сравнению с исходными значениями других гемодинамических параметров, ФК (ВОЗ), ДТ6МХ и NT-proBNP, а также контроль безопасности и переносимости терапии [16].

Из 16 пациентов в возрасте $58,4 \pm 15,6$ года 62,5% составляли женщины; 9 пациентов имели ИЛГ, 5 пациентов – ЛАГ, ассоциированную с СЗСТ, 1 пациент – наследуемую ЛАГ и 1 пациент – ЛАГ, ассоциированную с ВИЧ. Все пациенты в течение 16 нед получали комбинацию мацитентана 10 мг и тадалафила 40 мг. К 16-й неделе ЛСС уменьшилось на 54% (95% ДИ 48–60). Наиболее частые побочные эффекты – периферические отеки, головная боль и анемия. У пациентов не возникало системной гипотонии, повышения уровней печеночных трансаминаз, в 3 раза превышающих верхнюю границу нормы; у одного пациента наблюдалось снижение концентрации гемоглобина < 10 г/дл. Таким образом, в исследовании ОРТИМА стартовая терапия мацитентаном и тадалафилом у пациентов с ЛАГ приводила к значительному улучшению ключевых гемодинамических параметров при хорошей переносимости лечения [16].

Стратегия переключения при применении антагонистов рецепторов эндотелина. Перспективной концепцией современной специфической терапии у пациентов с ЛАГ является стратегия переключения при применении

АРЭ. В настоящее время интенсивно накапливаются клинические данные в пользу замены бозентана или амбризентана на мацитентан [8]. В современных европейских рекомендациях 2015 г. этот вопрос не рассматривается, как не имеющий обширной доказательной базы. Кроме того, при достижении удовлетворительного клинического ответа на фоне проводимой терапии АРЭ коррекция лечения представляется diskutabelной. Российскими экспертами сформулированы основные положения и клинические ситуации в пользу оптимизации АРЭ и стратегии переключения [8].

1. Замена бозентана на мацитентан предпочтительна у *пациентов, принимающих комбинацию бозентана и силденафила*. Это связано с установленным межлекарственным взаимодействием и снижением концентрации силденафила при совместном применении с бозентаном.

В рандомизированном плацебо-контролируемом фармакокинетическом клиническом исследовании в параллельных группах (силденафил + плацебо, бозентан + плацебо, силденафил + бозентан) при изучении межлекарственных взаимодействий бозентана и силденафила у 55 здоровых мужчин показано, что назначение бозентана 125 мг 2 раза в сутки совместно с силденафилом 80 мг 3 раза в сутки приводило к снижению воздействия силденафила (AUC) на 63% и увеличению AUC бозентана на 50% [17, 18]. Эти результаты подтверждаются данными фармакокинетического исследования у 10 взрослых пациентов с ЛАГ с III ФК (ВОЗ) [8]. Бозентан в начальной дозе 62,5 мг 2 раза в сутки через 1 мес терапии титровался в течение 2-го месяца до 125 мг 2 раза в день. При совместном приеме бозентана 250 мг/сут и однократной дозы силденафила 100 мг показано уменьшение C_{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 СYP3A4, можно ожидать трехкратного увеличения концентрации силденафила.

Эти данные подтверждаются результатами фармакокинетического исследования у 20 пациентов с ЛАГ [14 женщин, 50% – с ИЛГ / наследуемой ЛАГ, 67% – III ФК (ВОЗ), ср.ДЛА 54 ± 16 мм рт. ст.], в котором оценивались концентрации лекарственных препаратов в плазме крови при переключении с терапии бозентаном и силденафилом на мацитентан и силденафил [19]. Данные представлены в виде показателя, кратного значениям средних концентраций силденафила при назначении в виде монотерапии: « < 1 » обозначает более низкие значения, а « > 1 » обозначает более высокие значения, чем ожидаемые средние. Концентрации силденафила в плазме ниже среднего при совместном приеме с бозентаном, тогда как после перехода на мацитентан концентрации в плазме силденафила достоверно повышались в 3,7 раза – до $1,6 \pm 1,4$ ($p < 0,001$) [19].

В фармакокинетическом исследовании по изучению межлекарственного взаимодействия между мацитентаном и силденафилом у 12 здоровых мужчин в соответствии с дизайном кроссовер сформированы три группы [20]. Добровольцы получали различные варианты пероральной терапии: А) однократная нагрузочная доза мацитентана 30 мг в 1-й день, затем 10 мг 1 раз в день в течение 3 дней; В) силденафил 20 мг 3 раза в сутки в течение 3 дней и однократная доза 20 мг в 4-й день; С) 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 показывали средние геометрические отношения для AUC, близкие к 1,0 (90% ДИ 0,8–1,25) [20].

AUC АСТ-132577 снижался в присутствии силденафила с геометрическим средним соотношением 0,85 (90% ДИ 0,80–0,91). В присутствии мацитентана концентрации силденафила в плазме выше, чем при лечении только силденафилом, что приводило к увеличению значений AUC. Среднее геометрическое отношение составило 1,15 (90% ДИ 0,94–1,41). Фармакокинетика N-десметилсилденафила не менялась при сочетании силденафила и мацитентана. Это указывает на то, что коррекции дозы обоих препаратов при совместном применении не требуется [8].

2. Пациенты с сопутствующей терапией и риском межлекарственных взаимодействий. Бозентан является умеренным индуктором CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19 [8]. 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, симвастатин, силденафил) или CYP2C9 (например, варфарин), может изменяться по мере увеличения уровня этих препаратов в плазме, что, скорее всего, требует контроля и, возможно, коррекции дозы.

3. Пациентки, получающие гормональные контрацептивы. Бозентан снижает эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не оказывает влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов. Учитывая возможность межлекарственного взаимодействия, в течение 30 дней после прекращения приема бозентана женщинами с детородным потенциалом не следует использовать гормональные контрацептивы (в том числе пероральные, инъекционные, трансдермальные или имплантируемые формы) в качестве единственного метода контрацепции. Требуется дополнительный или надежный альтернативный метод контрацепции в течение 1 мес после прекращения применения бозентана [8].

4. Замена бозентана на мацитентан должна рассматриваться у **пациентов с ЛАГ-ССД с наихудшим прогнозом среди всех подгрупп ЛАГ** [2, 13]. Мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в РКИ, предложено называть препаратами второго поколения, в отличие от препаратов первого поколения, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ, – бозентана и силденафила. Такой же подход следует рассматривать у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ.

5. У **пациентов с впервые выявленной ЛАГ** следует рассматривать мацитентан в качестве препарата первого выбора в связи с наилучшими показателями эффективности в плане снижения риска и частоты госпитализаций, событий, обусловленных прогрессирующим заболеванием, и смертности. В исследовании SERAPHIN показано 60% снижение риска прогрессирования заболевания и смертности у больных с впервые выявленной ЛАГ при назначении мацитентана 10 мг в сравнении с плацебо [2, 8].

6. **Пациенты, у которых на фоне терапии бозентаном имелись или имеются нарушения функции печени, а также при отсутствии возможности проведения печеночных проб.**

7. **Однократный прием мацитентана повышает приверженность пациентов лечению.** Период полувыведения мацитентана и его активного метаболита АСТ-132577 составляет 16 и 48 ч соответственно. После однократного ежедневного приема концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови достигают устойчивого уровня примерно через 7 дней.

В течение 2015–2017 гг. разными авторскими группами опубликованы результаты пилотных исследований по пе-

рключению с бозентана/амбризентана на мацитентан, в большинстве из которых подчеркиваются преимущества безопасности последнего. У 11 пациентов с ЛАГ, наблюдавшихся в одном экспертном центре в период 2013–2014 гг., изучалась стратегия замены бозентана 125 мг 2 раза в сутки на мацитентан 10 мг 1 раз в сутки с целью снижения частоты контроля функции печени [21]. Замена бозентана на мацитентан оказалась безопасной и хорошо переносилась. При недостоверной динамике ДТ6МХ изменения уровней печеночных трансаминаз не наблюдалось, только у одного пациента с портолегочной гипертензией отмечалось превышение уровнями трансаминаз более чем в 5 раз верхних границ нормы, что потребовало прекращения терапии.

У 25 взрослых пациентов с ЛАГ-ВПС (36% пациентов – с синдромом Дауна) в возрасте 46±14 лет осуществлялась замена бозентана на мацитентан [8]. Лечение мацитентаном в течение 3 мес привело к незначительному улучшению ДТ6МХ (429±110 и 438±122 мм, 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 T (0,016 и 0,010 мкг/л, $p=0,01$).

В проспективное наблюдательное исследование 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 специализированных медицинских центрах [22]. Медиана периода терапии бозентаном составила 7,2 (5,0–8,1) года. Десять пациентов (23%) получали комбинированную терапию бозентаном/силденафилом. До замены АРЭ изменений ЛАГ-специфической терапии в течение предшествующих 6 мес не допускалось. Мацитентан назначался после 24-часовой отмены бозентана. Исходно и через 6 мес после начала терапии мацитентаном оценивались следующие параметры: госпитализация по поводу сердечной недостаточности, синкопе, III или IV ФК (ВОЗ), ДТ6МХ, сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂), уровни ферритина, NT-proBNP, систолическая экскурсия трикуспидального кольца (TAPSE).

За рамками легочной артериальной гипертензии. В 2017 г. опубликованы первые результаты рандомизированного клинического исследования MERIT-1 (Macitentan in subjects with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension), которые открывают новые возможности применения мацитентана при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [23].

ХТЭЛГ – особая форма легочной гипертензии с прогрессирующим течением, характеризуется как макроскопическими, так и микроскопическими изменениями в легочном сосудистом русле. Тромботические изменения в легочных артериях эластического типа приводят к увеличению ЛСС, ДЛА и дисфункции правого желудочка [24]. Макроскопический компонент заболевания представлен сохранившимися организованными тромботическими массами, создающими препятствия кровотоку в легочных артериях. У большинства пациентов с ХТЭЛГ с преобладающим проксимальным поражением рассматривается хирургическое лечение в виде легочной тромбэндартерэктомии [2]. Микрососудистый компонент напоминает патоморфологический субстрат ЛАГ в виде обструктивной васкулопатии дистальных легочных артерий и артериол [24].

При технической невозможности проведения легочной тромбэндартерэктомии, наличии противопоказаний к хи-

ургическому лечению на основании сходства гистологической картины в микроциркуляторном русле легких у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ оправдано применение специфической терапии [23, 24]. В соответствии с современными подходами к лечению ХТЭЛГ при поражении легочных артерий среднего и малого размера возможно также проведение инструментального лечения – баллонной ангиопластики легочных артерий [25].

В российских и зарубежных рекомендациях по ведению ХТЭЛГ подчеркивается, что стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат является препаратом первого выбора в соответствии с результатами рандомизированного клинического исследования CHEST-1 у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ и при резидуальной легочной гипертензии после легочной тромбэндартерэктомии [2, 25]. Поскольку в указанном исследовании риоцигуат назначался только ранее не леченным больным, имеется очевидный дефицит данных об эффективности комбинированной специфической терапии у этой категории пациентов.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы II MERIT-1 оценивались эффективность и безопасность мацитентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, в том числе ранее получавших специфическую терапию. Всего в исследовании скринировано 186 пациентов в 20 странах, включая Россию. Неоперабельность больных оценивалась на основании данных вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких, селективной ангиопульмонографии при КПОС, компьютерной или магнитно-резонансной ангиопульмонографии независимой комиссией, включавшей трех экспертов, по принципу большинства, т. е. по крайней мере два из трех экспертов должны были подтвердить статус неоперабельности [15, 23].

Критерии включения в исследование: подтвержденная неоперабельная ХТЭЛГ II–IV ФК (ВОЗ), ДТ6МХ 150–450 м, гемодинамические параметры при КПОС, выполненной в течение 8 нед перед скринингом, – ср. ДЛА >25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии <15 мм рт. ст. (или конечное диастолическое давление в левом желудочке <13 мм рт. ст.), ЛСС в покое ≥ 400 дин/см⁵. Включение ранее оперированных пациентов после легочной тромбэндартерэктомии или баллонной ангиопластики легочных артерий не допускалось. Терапия антагонистами кальция или диуретиками разрешалась, если дозы препаратов были стабильными по крайней мере в течение 1 нед до проведения исходной КПОС. Пациенты с III или IV ФК (ВОЗ) могли получать ИФДЭ5 или пероральные/ингаляционные простаноиды, при условии что дозы препаратов оставались стабильными в течение как минимум 1 мес перед исходной КПОС и не менялись в течение РКИ. Прием L-аргинина, других специфических препаратов, в том числе риоцигуата, не допускался [23].

Первичной конечной точкой было изменение ЛСС к 16-й неделе, выраженное в процентах от исходного уровня. Вторичными конечными точками эффективности явились: изменение к 24-й неделе по сравнению с исходной ДТ6МХ, индекса одышки по Боргу и доли пациентов с ухудшением ФК (ВОЗ), которое определялось как увеличение ФК к 24-й неделе по сравнению с исходным. Другие конечные точки включали изменение от исходного уровня к 8-й и 16-й неделям ДТ6МХ, NT-proBNP к 24-й неделе, выраженное в процентах от исходного значения, изменение к 16-й неделе от исходного гемодинамических переменных, таких как сердечный выброс. Конечные точки по оценке безопасности включали неблагоприятные события и лабораторные отклонения.

Пациенты ($n=80$) в возрасте 18–80 лет случайным образом рандомизированы для приема мацитентана (10 мг 1 раз в день) или плацебо в соотношении 1:1 через интерактивную систему. Большинство пациентов имели III ФК и получали специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ5. Среднее геометрическое ЛСС уменьшилось на 73,0% от исходного в группе мацитентана, что соответствует среднему уменьшению на 206 дин/см⁵, и до 87,2% в группе плацебо, что соответствует среднему уменьшению на 86 дин/см⁵ (отношение геометрических средних – 0,84; 95% ДИ 0,70–0,99; $p=0,041$). В подгруппе пациентов, получавших базовую терапию ИФДЭ5, пероральными или ингаляционными простаноидами, присоединение мацитентана привело к улучшению ЛСС по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо (отношение геометрических средних – 0,84; 95% ДИ 0,69–1,03; $p=0,041$). К 24-й неделе ДТ6МХ увеличилась в среднем на 35 м в группе мацитентана в сравнении с 1,0 м в группе плацебо (средняя разница – 34,0 м; 95% ДИ 2,9–65,2; $p=0,033$) [23]. Достоверных различий по динамике индекса одышки по Боргу между группами лечения не отмечалось.

К 24-й неделе ни у одного из 40 пациентов в группе мацитентана не ухудшился ФК, тогда как у 3 (7,5%) пациентов из 40 в группе плацебо ФК ухудшился (ОШ=0,21; 95% ДИ от 0,001 до 1,46, $p=0,096$). К 16-й неделе по данным КПОС сердечный выброс увеличился на 0,76 л/мин от исходного уровня в группе мацитентана и уменьшился на 0,02 л/мин в группе плацебо (средняя разница – 0,78; 95% ДИ 0,35–1,20; $p=0,0005$). К 24-й неделе средняя геометрическая концентрация NT-proBNP снизилась до 72,6% от исходного (среднее снижение на 651 пг/мл) в группе мацитентана по сравнению с 90,9% базового значения (среднее снижение на 360 мкг/мл) в группе плацебо (отношение геометрических средних – 0,79; 95% ДИ 0,63–0,99; $p=0,040$). На 24-й неделе у 95% ДИ, 81,5–98,7%) пациентов, получавших мацитентан, и 87,5% (95% ДИ, 72, 5–94,6%) пациентов в группе плацебо не отмечалось признаков прогрессирования заболевания, связанного с ЛАГ ($p=0,085$). У 2 (5%) из 40 пациентов в группе мацитентана и 7 (18%) из 40 пациентов в группе плацебо выявлялись события, указывающие на ухудшение ЛАГ [23]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе мацитентана были периферические отеки – у 9 (23%) из 40 пациентов – и снижение гемоглобина – у 6 (15%).

Таким образом, аналогично результатам исследования CHEST-1 с применением стимулятора растворимой гуанилатциклазы, в исследовании MERIT-1 мацитентан доказал позитивное влияние на функциональные возможности и показатели гемодинамики у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Это указывает на возможности применения APЭ у этой категории больных. MERIT-1 подтверждает справедливость концепции комбинированной специфической терапии на основании результатов лечения мацитентаном группы с предшествующей специфической терапией, чаще ИФДЭ5. Эффективность двух препаратов, воздействующих на разные пути патогенеза заболевания, риоцигуата по данным CHEST-1 и мацитентана по данным MERIT-1 создает рациональное обоснование для совместного применения APЭ и стимулятора растворимой гуанилатциклазы для достижения наилучшего терапевтического эффекта у пациентов с ХТЭЛГ. Однако этот аспект требует дальнейшего изучения в рамках будущих клинических исследований комбинированной терапии при ХТЭЛГ.

За 76 пациентами, завершившими 24-недельный период лечения мацитентаном в исследовании MERIT-1, продолжается наблюдение в многоцентровом открытом исследо-

вании MERIT-2 (NCT02060721), в котором планируется изучить долгосрочную безопасность, переносимость (ежемесячная оценка нежелательных явлений, уровня гемоглобина и печеночных ферментов), эффективность (ФК, ДТБМХ, индекс одышки по Боргу) мацитентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [15].

Безопасность и переносимость мацитентана изучаются в рандомизированном контролируемом исследовании MELODY-1 (NCT02070991) при комбинированной пре- и посткапиллярной легочной гипертензии при дисфункции левого желудочка. Его результаты будут вскоре опубликованы [15].

В начале 2018 г. ожидаются результаты уникального рандомизированного исследования PORTICO [PORTopulmonary Hypertension Treatment wIth maCitentan – a randOmized Clinical Trial (NCT02382016)] – 24-недельного исследования по оценке эффективности и переносимости мацитентана у пациентов с портолегочной гипертензией [26]. Это интересная и клинически важная страница изучения мацитентана, поскольку с данным классом лекарственных препаратов связывается риск гепатотоксического эффекта. Однако предшествующие исследования с мацитентаном показали сравнимый с плацебо профиль переносимости, что позволило расширить возможности применения АРЭ у этой категории больных.

В многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование PORTICO в параллельных группах планируется включить 84 пациента в возрасте старше 18 лет с подтвержденным диагнозом портолегочной гипертензии [26]. Первичной конечной точкой является относительное изменение к 12-й неделе ЛСС. Вторичные конечные точки включают динамику к 12-й неделе:

гемодинамических параметров по данным КПОС (ДПП, ср.ДЛА, СИ, общего ЛСС, сатурации кислородом смешанной венозной крови), а также ДТБМХ, индекса одышки по Боргу, ФК (ВОЗ), NT-proBNP, печеночного венозного градиента давления. Основными критериями исключения являются тяжелое поражение печени, тяжелое обструктивное или рестриктивное поражение легких, легочная веноокклюзионная болезнь, систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., более чем 3-кратное повышение уровня аспаратаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы или билирубина.

В 2017 г. стартовало многоцентровое рандомизированное открытое исследование TOMORROW (A Study to Assess Whether Macitentan Delays Disease Progression in Children With Pulmonary Arterial Hypertension) по изучению эффективности, безопасности и фармакокинетики мацитентана в сравнении со стандартной терапией в детской популяции [27]. Планируется включение 300 детей в возрасте 2–17 лет с подтвержденным диагнозом ЛАГ. Комбинированная первичная конечная точка включает события прогрессирования ЛАГ: все случаи смерти и клинического ухудшения, потребность в проведении атриосептостомии или создания анастомоза Поттса, легочной трансплантации, госпитализации по причине ухудшения ЛАГ. Результаты длительного исследования ожидаются к 2022 г. [27].

В заключение следует отметить, что доказательная база по применению мацитентана при ЛАГ пополняется новыми данными в различных подгруппах пациентов группы 1, включая портолегочную гипертензию, в педиатрической практике, а также за рамками ЛАГ – при ХТЭЛГ, патологии левых отделов сердца, что позволит расширить возможности клинического применения препарата.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2016/10/10040366016101063/> [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(9):4-23. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2016/10/10040366016101063/> (In Russ.)].
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (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. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317
3. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. *Системные гипертензии*. 2016;(2):46-65. Доступно по ссылке: <https://con-med.ru/magazines/hypertension/231032/231026/> [Martyniuk TV, Chazova IE. Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65-73. Available from: <https://con-med.ru/magazines/hypertension/231032/231026/> (In Russ.)].
4. Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Опыт применения бозентана при легочной артериальной гипертензии: российский и зарубежный опыт. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):95-103 [Valieva ZS, Martyniuk TV, Chazova IE. Bosentan use in pulmonary arterial hypertension: Russian and foreign experience. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(8):95-103 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789895-103
5. 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 IE, Martyniuk TV. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Cardiology Journal*. 2009;(4):73-81 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2009-4-73-81
6. Wagner OF, Christ G, Wojta J, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem*. 1992;267:16066-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1644793>
7. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Мацитентан: эволюция класса антагонистов рецепторов эндотелина для повышения эффективности и безопасности лечения легочной артериальной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2013;(3):15-26. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21005238> [Martyniuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Macitentan: evolution of endothelin receptor antagonists for the improvement of efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension treatment. *Evraziiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Eurasian Cardiology Journal*. 2013;(3):15-26. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21005238> (In Russ.)].
8. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии легочной артериальной гипертензии: возможности применения антагонистов рецепторов эндотелина. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(2):20-7 [Martyniuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary arterial hypertension: the possibilities of using endothelin receptor antagonists. *Evraziiskii Kardiologicheskii Zhurnal = Eurasian Cardiology Journal*. 2017;(2):20-7 (In Russ.)].
9. Galie N, Jansa P, Pulido T, et al. SERAPHIN haemodynamic sub-study: the effect of the dual endothelin receptor antagonist macitentan

- on haemodynamic parameters and NT-proBNP levels and their association with disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2017;(0):1-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx025
10. Mehta S, Sastry BK, Souza R, et al. Macitentan improves health-related quality of life for patients with pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial. *Chest*. 2017;151:pp.106-118. Available from: www.atsjournals.org/.../ajrccm-conference.2013.187
 11. Kim NH, Chin KM, Muros-Le Rouzic E, et al. OPsumit_ Users Registry (OPUS): insights into the safety and tolerability of Opsumit [abstract P1031]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A7396. Available from: <https://www.nationaljewish.org/.../opus-registry-for-patients>
 12. Chin K, Channick N, Selej E, et al. OPUS registry: treatment patterns and safety of macitentan in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Chest*. Annual Meeting 2017, Toronto, Canada. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.1036
 13. Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. Выживаемость пациентов легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;(5):24-8. Доступно по ссылке: www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=261184 [Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with scleroderma-related pulmonary arterial Hypertension. *Терапевтический Архив = Therapeutic Archive*. 2012;(5):24-8. Available from: www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=261184
 14. Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., Таран И.Н. и др. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным российского национального регистра. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):65-72. Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27706534> [Yudkina NN, Valeeva EG, Taran IN, et al. Demographic and clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: Russian National Registry analysis. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2016;13(2):65-72. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27706534> (In Russ.)].
 15. McLaughlin V, Bacchetta M, Badesch D, et al. Update on Pulmonary Arterial Hypertension Research: Proceedings from a Meeting of Experts. *Curr Med Res Opin*. (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/icmo20>. doi: 10.1080/03007995.2017.1404974
 16. Sitbon O, Canuet M, Picard F, et al. Initial Combination Therapy With Macitentan and Tadalafil In Newly Diagnosed Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: Results From The Optima Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A2297. Available from: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2297
 17. 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. doi: 10.1007/s00228-007-0408-z
 18. 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. doi: 10.1124/jpet.108.142976
 19. Souza R. SERAPHIN: results from a landmark study. Abstracts from ERS Congress 2012. Available from: www.clinicaltrials.gov/NCT00660179
 20. Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N, et al. Plasma Drug Concentrations in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension on Combination Treatment. *Respiration*. 2017;94(1):26-37. doi: 10.1159/000470916
 21. 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. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1305
 22. Blok IM, Riel A, van Dijk A, et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? *Intern J Cardiol*. 2017;227:51-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.211
 23. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30305-3
 24. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101 [Chazova IE, Martynyuk TV, et al. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (part 1). *Терапевтический Архив = Therapeutic Archive*. 2016;88(9):90-101 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688990-101
 25. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-74 [Chazova IE, Martynyuk TV, et al. Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (part 2). *Терапевтический Архив = Therapeutic Archive*. 2016;88(10):63-74 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688663-73
 26. ClinicalTrials.gov. PORTICO (PORTopulmonary Hypertension Treatment with maCitentan). December 13, 2017. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02382016>
 27. ClinicalTrials.gov. TOMORROW (A Study to Assess Whether Macitentan Delays Disease Progression in Children With Pulmonary Arterial Hypertension). January 9, 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932410>

Поступила 22.01.2018