

RASSEGNA

L'ipertensione arteriosa polmonare. Parte II: Terapia medica e chirurgica

Alessandra Manes, Alessandro Marinelli, Massimiliano Palazzini, Luca Negro, Enri Leci, Simona Gambetti, Cristina Bachetti, Elena Beciani, Elisa Conficoni, Angelo Branzi, Nazzareno Galiè

Centro di Diagnosi e Terapia dell'Ipertensione Polmonare, Istituto di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna

Key words:
Endothelin
receptor antagonists;
Medical therapy;
Phosphodiesterase
inhibitors; Prostanoids;
Pulmonary hypertension;
Surgery.

Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1 of clinical classification) has been recently characterized by important progresses, particularly in pharmacological therapy. Only until few years ago, patients with pulmonary arterial hypertension were treated with non-specific drugs, such as diuretics and digoxin for right heart failure and calcium-channel blockers in the minority of cases, responders to the acute vasoreactivity test. In addition, use of oral anticoagulant treatment was supported by uncontrolled studies. In the last 15 years (in particular in the last 8 years) different randomized controlled trials assessing the functional, clinical and hemodynamic efficacy of three classes of targeted drugs (prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase type 5 inhibitors) with pulmonary vascular dilating and antiproliferative effects have been performed. This information has allowed the proposal of an evidence-based treatment algorithm. Treatment starts with general measures (physical activity, fertility control, respiratory tract infection, etc.) and supportive therapy (anticoagulant therapy, diuretics, oxygen, digoxin). Patients who respond to the acute vasoreactivity test (10% of idiopathic form) are treated with high doses of calcium-channel blockers, non-responders with targeted therapies either on monotherapy or combination. Usually an oral active drug is initiated and a second compound of a different class is combined in case of non-satisfactory response to the first treatment. Combination therapy should be performed only in specialized centers with large experience on use of targeted therapies and their relevant side effects. In case of failure of medical therapy, possible options are balloon atrial septostomy and/or listing for lung or heart-lung transplantation. As available treatments do not constitute a cure for pulmonary arterial hypertension, further progresses are expected in the near future.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (6): 366-381)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 7 gennaio
2009; accettato l'11
febbraio 2009.

Per la corrispondenza:

Prof. Nazzareno Galiè

*Istituto di Cardiologia
Azienda Ospedaliero-
Universitaria*

Via Massarenti, 9

40138 Bologna

E-mail:

nazzareno.galie@unibo.it

Introduzione

Negli ultimi anni, grazie alla realizzazione di un considerevole numero di studi clinici controllati (SCC), abbiamo assistito ad una significativa evoluzione nella strategia terapeutica dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP). Infatti, mentre in passato le opzioni terapeutiche per la IAP erano estremamente limitate e complesse, attualmente sono disponibili diverse classi di farmaci con molteplici modalità di somministrazione che sono stati specificamente approvati dalle Agenzie Regolatorie per il trattamento della IAP. Tuttavia, nonostante l'efficacia di tali trattamenti nel migliorare i sintomi e nel rallentare la progressione della malattia, la IAP rimane tuttora una patologia cronica, grave e non guaribile; inoltre, nei casi più avanzati, le opzioni terapeutiche disponibili rimangono complesse e potenzialmente caratterizzate da significativi effetti collaterali.

In considerazione della severità della prognosi e dell'estrema eterogeneità di presentazione clinica e di evoluzione di questa condizione, la gestione terapeutica non consiste in

una semplice somministrazione di farmaci ma prevede una strategia complessa e articolata che include l'utilizzo di provvedimenti di carattere generale e di supporto, la ricerca della vasoreattività polmonare, la valutazione della severità della malattia, la verifica dell'effetto dei trattamenti e della necessità di associare diverse classi di farmaci o di effettuare procedure interventistiche.

Misure generali

I provvedimenti di carattere generale includono le strategie rivolte a limitare l'impatto dannoso che alcune circostanze e fattori esterni possono avere nei pazienti con IAP. Come in altre condizioni cliniche, l'efficacia di questi provvedimenti non è stata documentata scientificamente e le raccomandazioni sono basate sull'opinione degli esperti.

Attività fisica

Il livello appropriato di attività fisica raccomandata dovrebbe essere tale da non deter-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Il trattamento dei pazienti con ipertensione polmonare inizia con misure di carattere generale e terapie di supporto. Tre classi di farmaci mirati consentono di migliorare la capacità di esercizio e di limitare i sintomi ed il deterioramento clinico dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. L'algoritmo terapeutico basato sull'evidenza scientifica consente di applicare ad ogni singolo paziente la strategia di gestione più appropriata. I farmaci mirati che possono essere impiegati sia in monoterapia sia in combinazione debbono essere utilizzati in centri di riferimento, esperti nella gestione di questa condizione clinica così impegnativa. La valutazione dell'effetto dei farmaci nel corso del follow-up è importante per decidere l'eventuale associazione farmacologica.

Questioni aperte. Le attuali strategie terapeutiche non consentono la guarigione dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Ulteriori studi sono necessari per migliorare i risultati sino ad ora ottenuti. Dovrebbero essere esplorate strategie alternative come nuove classi di farmaci e la terapia rigenerativa con cellule staminali. Le terapie interventistiche ed in particolare il trapianto di polmone sono ancora poco utilizzate per la loro complessità e per la scarsità di donazioni.

Le ipotesi. Le cause alla base dell'ipertensione arteriosa polmonare ed i meccanismi patobiologici iniziali non sono ancora conosciuti. Qualora si riuscisse a far luce su tali processi le strategie terapeutiche potrebbero migliorare e portare a risultati più soddisfacenti degli attuali. Sino ad ora i trattamenti hanno riguardato prevalentemente la microcircolazione polmonare. Sarebbe auspicabile che nuove strategie di ricerca si concentrino sul comportamento del ventricolo destro e sulle diversità molecolari dell'ipertrofia delle pareti. Tali conoscenze potrebbero ulteriormente migliorare i nostri approcci terapeutici.

minare l'insorgenza di sintomi pur consentendo il mantenimento di un tono muscolare adeguato. Uno studio recente ha documentato l'effetto favorevole sulla capacità di esercizio di adeguati programmi di allenamento¹. Pertanto, deve essere evitata l'attività fisica eccessiva responsabile dell'insorgenza di sintomi ma, qualora sia presente decondizionamento o ipotrofia muscolare, dovrebbe essere suggerito di seguire programmi di riabilitazione motoria controllata.

Gravidanza, controllo delle nascite e terapia ormonale post-menopausa

Vi è accordo tra l'Organizzazione Mondiale della Sanità, le linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association e le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia² nel ritenere la gravidanza una condizione associata ad un rischio di mortalità molto elevato (30-50%) nelle pazienti con IAP e, di conseguenza, nel considerare la IAP una controindicazione alla gravidanza. In caso di gravidanza è necessario informare la paziente dell'elevato rischio di deterioramento e di mortalità e valutare la possibilità dell'interruzione volontaria.

Minor consenso emerge in questi documenti a proposito del metodo anticoncezionale più appropriato. I metodi di barriera sono ritenuti privi di rischio per la paziente ma poco affidabili. I preparati progestinici sono efficaci e permettono di evitare i potenziali rischi protrombotici legati

agli estrogeni. Bisogna ricordare che il bosentan, un antagonista dei recettori dell'endotelina-1 (ET-1), può ridurre l'efficacia dei farmaci anticoncezionali. Può essere proposta anche la sterilizzazione chirurgica.

Non è chiaro se l'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva dopo la menopausa sia raccomandabile nelle donne affette da IAP. L'indicazione al trattamento potrebbe essere suggerita in presenza di sintomi menopausali non tollerabili e in associazione alla terapia anticoagulante orale.

Viaggi/altitudine

Non esistono studi formali che abbiano documentato la necessità della supplementazione di ossigeno (O₂) nel corso di viaggi prolungati nei pazienti affetti da IAP. In considerazione degli effetti fisiologici dell'ipossia si ritiene che la somministrazione di O₂ debba essere presa in considerazione per i pazienti affetti da IAP in classe funzionale NYHA III e IV e nei pazienti desaturati (saturazione arteriosa di O₂ <92%). In tali circostanze un flusso di 2 l/min è sufficiente a riportare la pressione parziale di O₂ alveolare ai valori presenti a livello del mare. Per le stesse ragioni tali pazienti dovrebbero evitare altitudini superiori a 1500-2000 m senza supplementazione di O₂. Inoltre, sarebbe opportuno che i pazienti viaggiassero con informazioni scritte riguardanti la loro patologia e dovrebbero essere informati su come contattare i centri specializzati nel trattamento della IAP più vicini al luogo della loro destinazione.

Livelli di emoglobina

I pazienti con IAP sono particolarmente sensibili alla riduzione dei livelli di emoglobina e qualsiasi forma di anemia dovrebbe essere prontamente trattata. Peraltro, i pazienti cronicamente ipossici, come quelli con shunt destro-sinistro, tendono a sviluppare eritrocitosi con elevati livelli di ematocrito. In questi casi la salassoterapia è indicata nei pazienti sintomatici (cefalea, difficoltà nella concentrazione, vertigini) se l'ematocrito supera il 65% con lo scopo di ridurre gli effetti negativi legati all'iperviscosità ematica³.

Supporto psico-sociale

Molti pazienti affetti da IAP possono sviluppare ansia e/o depressione con possibili importanti ripercussioni sfavorevoli sulla loro qualità di vita e un supporto specialistico può essere richiesto per gestire queste condizioni. Reazioni ansiose o depressive di vario grado sono piuttosto frequenti e sono legate a diversi fattori: *in primis* alla limitazione funzionale che comporta la necessità di modificare lo stile di vita e, spesso, l'attività lavorativa; in secondo luogo, alla consapevolezza di essere affetti da una patologia cronica, grave e non guaribile; a questo proposito, bisogna sottolineare che le informazioni sulla severità e sulla prognosi della malattia vengono frequentemente ottenute da fonti non professionali (Internet) che risultano spesso inappropriatamente esplicite, non aggiornate e imprecise e possono causare incertezza e isolamento. Il ruolo degli esperti di questa malattia è quello di fornire ai pazienti informazioni adeguate e di riferirle, quando necessario, a psicologi o psichiatri. Anche i gruppi di supporto, coordinati o meno da psicologi, sono utili per i pazienti e per i familiari in quanto favoriscono la comprensione e l'accettazione della condizione di malattia.

Prevenzione delle infezioni

I pazienti affetti da IAP sono predisposti allo sviluppo di infezioni polmonari che sono scarsamente tollerate e necessitano di riconoscimento e trattamento precoci. Infatti, le polmoniti rappresentano la causa di decesso nel 7% dei casi. Pertanto, nonostante non esista evidenza scientifica di efficacia derivante da trial clinici controllati, è ragionevole raccomandare le vaccinazioni anti-influenzale e antipneumococcica.

Chirurgia elettiva

Nei pazienti affetti da IAP il rischio legato alla chirurgia elettiva risulta aumentato. Non è chiaro quale tipo di anestesia sia preferibile, ma l'epidurale risulta meglio tollerata dell'anestesia generale. Per i pazienti trattati con farmaci orali potrebbe essere necessario utilizzare temporaneamente i farmaci somministrabili per via endovenosa o inalatoria riprendendo la terapia originale appena possibile ossia quando il paziente è in grado di deglutire e assorbire sostanze assunte per via orale.

Terapia medica concomitante

Le possibili interazioni farmacologiche nei pazienti affetti da IAP sono potenzialmente rilevanti dal punto di vista clinico. Gli inibitori del citocromo CYP3A4, come il ketoconazolo e la ciclosporina, determinano un aumento delle concentrazioni plasmatiche degli antagonisti recettoriali dell'ET-1, del bosentan e del sitaxsentan e la cosomministrazione di questi farmaci è pertanto controindicata. Il sitaxsentan inibisce il citocromo CYP2C9, un enzima coinvolto nel metabolismo del warfarin, e l'associazione dei due trattamenti richiede una riduzione di circa l'80% della dose abituale di warfarin. Il sildenafil è un substrato del citocromo CYP3A4 e le concentrazioni plasmatiche vengono aumentate dai farmaci che inibiscono tale enzima, come eritromicina, ketoconazolo, cimetidina e alcuni inibitori delle proteasi utilizzati per l'infezione da HIV (ritonavir e saquinovir). Nei pazienti trattati con inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5) è controindicata la somministrazione di nitrati. I farmaci antipertensivi sistemici, come betabloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, vanno utilizzati con estrema attenzione nei pazienti trattati con farmaci specifici per la vasculopatia polmonare in quanto l'associazione dei due trattamenti può determinare un eccessivo effetto ipotensivo.

Terapia farmacologica di supporto

Terapia anticoagulante orale

Il razionale per l'utilizzo dei farmaci anticoagulanti orali nei pazienti con IAP è basato su diversi elementi: 1) frequente riscontro *post mortem* di lesioni trombotiche a livello del microcircolo polmonare e delle arterie polmonari elastiche⁴⁻⁶; 2) documentata alterazione dei processi coagulativi e predisposizione trombofilica⁷⁻⁹; 3) presenza di generici fattori di rischio per tromboembolismo venoso, come lo scompenso cardiaco e lo stile di vita sedentario.

L'evidenza a favore del trattamento con farmaci anticoagulanti orali è basata non su studi randomizzati, ma su analisi retrospettive e su studi monocentrici ed è limitata ai pazienti con IAP idiopatica (IAPi) o IAP associata all'assun-

zione di farmaci anoressizzanti^{4,10,11}. Nonostante ciò, si ritiene che gli effetti favorevoli della terapia anticoagulante possano essere estesi anche ad altre forme di IAP nelle quali peraltro si raccomanda di eseguire un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, soprattutto nelle condizioni caratterizzate da un aumentato rischio emorragico come l'ipertensione porto-polmonare con varici esofagee e piastrinopenia. In assenza di controindicazioni specifiche, la terapia anticoagulante viene raccomandata in tutti i pazienti in terapia cronica con epoprostenolo per via endovenosa continua per evitare il rischio di trombosi legato alla presenza del catetere venoso centrale.

Il valore *target* di *international normalized ratio* (INR) suggerito nella IAP è variabile: nella maggior parte dei centri nordamericani i valori di INR vengono mantenuti tra 1.5 e 2.5 mentre nei centri europei vengono mantenuti tra 2.0 e 3.0.

Diuretici

Lo scompenso cardiaco destro determina ritenzione di fluidi, incremento della pressione venosa centrale, congestione degli organi addominali, ascite ed edemi periferici. Nonostante nei pazienti affetti da IAP non siano stati effettuati SCC per valutare l'efficacia dei diuretici, l'esperienza clinica dimostra che il loro utilizzo in presenza di scompenso cardiaco destro determina effetti clinici e sintomatici favorevoli. Data la mancanza di studi con specifiche classi di diuretici nella IAP e data la variabilità individuale nella risposta al trattamento, la scelta del tipo e della dose di diuretico da utilizzare nei diversi pazienti è lasciata all'esperienza del medico. Gli elettroliti sierici e gli indici di funzionalità renale devono essere strettamente monitorati nei pazienti che ricevono una terapia diuretica con lo scopo di evitare l'ipokaliemia e l'eccessiva riduzione della volemia che può determinare insufficienza renale (prerenale).

Ossigenoterapia

Pur essendo stato dimostrato che la somministrazione di O₂ determina una riduzione delle resistenze arteriose polmonari (RAP), non esistono SCC che documentino che la O₂-terapia a lungo termine determina effetti favorevoli nella IAP.

La maggior parte dei pazienti affetti da IAP (ad eccezione dei soggetti affetti da IAP associata a cardiopatie congenite) presenta solo una lieve ipossiemia arteriosa a riposo. In questi casi il meccanismo fisiopatologico è rappresentato dalla ridotta saturazione in O₂ del sangue venoso misto dovuta alla riduzione della portata cardiaca e, in misura minore, dall'alterazione degli scambi alveolo-capillari. Forme di ipossiemia arteriosa più marcata sono in genere legate alla presenza di pervietà del forame ovale. Nei pazienti con IAP associata a difetti intracardiaci congeniti, l'ipossiemia è invece legata all'inversione dello shunt sinistro-destro ed è refrattaria all'aumento dell'O₂ inspirato.

Non sono disponibili dati riguardanti gli effetti a lungo termine dell'O₂-terapia nella IAP e attualmente la supplementazione cronica di O₂ viene consigliata nei pazienti che ne hanno tratto benefici sintomatici e in coloro nei quali la terapia ha determinato la correzione della desaturazione arteriosa. Più controversa è invece l'indicazione al trattamento nei pazienti affetti da IAP associata a shunt cardiaci. Infatti, in uno studio controllato condotto su pazienti con sindrome di Eisenmenger, la O₂-terapia notturna non

ha avuto nessun effetto sulle variabili ematologiche, sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza¹².

Digitale

La compromissione della contrattilità miocardica sembrerebbe costituire uno degli eventi principali alla base della progressione dello scompenso cardiaco destro e rappresenta il razionale per l'utilizzo degli agenti inotropi nella IAP. La somministrazione acuta di digitale nei pazienti affetti da IAPI determina un miglioramento della portata cardiaca ma gli effetti della somministrazione cronica non sono noti¹³. Pertanto, l'utilizzo della digitale nei pazienti affetti da IAP con scompenso cardiaco destro è basato prevalentemente sull'esperienza diretta del medico piuttosto che su un'evidenza scientifica di efficacia. Attualmente la principale indicazione al trattamento con digitale nei pazienti affetti da IAP è rappresentata dalla presenza di tachiaritmie atriali con lo scopo di ridurre la frequenza di risposta ventricolare.

Calcioantagonisti

Il fenomeno di vasocostrizione delle arterie polmonari di resistenza, l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule muscolari lisce vascolari polmonari sono considerati elementi che contribuiscono alla patogenesi della IAP. Per tale ragione, fin dagli anni '80, sono stati utilizzati farmaci vasodilatatori, in particolare i calcioantagonisti, con lo scopo di ridurre le RAP. In realtà l'utilizzo dei calcioantagonisti permette di ottenere una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa polmonare (PAP), associata a effetti clinici favorevoli a lungo termine, soltanto in una minoranza dei pazienti affetti da IAPI.

L'identificazione di tali pazienti prevede:

- 1) l'esecuzione del test di vasoreattività polmonare che viene effettuato durante la valutazione emodinamica basale (e rappresenta il cardine dell'iter diagnostico) con lo scopo di selezionare i pazienti *responder* in acuto¹⁴; vengono definiti *responder* al test acuto di vasoreattività i pazienti nei quali la somministrazione di vasodilatatori selettivi per il circolo polmonare determina una riduzione della PAP media ≥ 10 mmHg che raggiunge un valore assoluto ≤ 40 mmHg associata ad incremento o ad assenza di variazione della portata cardiaca;
- 2) uno stretto follow-up clinico e strumentale, che prevede una valutazione emodinamica dopo 3-4 mesi dall'inizio della terapia, con lo scopo di selezionare coloro che mantengono effetti favorevoli nel trattamento a lungo termine¹⁵; vengono definiti *responder* a lungo termine i pazienti che risultano in classe funzionale NYHA I o II e che presentano un significativo miglioramento del profilo emodinamico dopo 3-4 mesi di terapia con soli calcioantagonisti.

È indispensabile che entrambe queste valutazioni vengano effettuate in quanto soltanto il 10-15% dei pazienti con IAPI risulta *responder* al test acuto di vasoreattività polmonare e solamente nella metà circa dei *responder* acuti viene documentata una risposta clinica ed emodinamica favorevole persistente.

Alla luce di tali considerazioni, l'indicazione al trattamento con calcioantagonisti in monoterapia deve essere

posta esclusivamente nei pazienti *responder* al test acuto di vasoreattività e la prosecuzione del solo trattamento con tali farmaci è indicata e raccomandata esclusivamente in coloro che risultano *responder* a lungo termine. Coloro che non presentano una risposta clinica ed emodinamica soddisfacente alla valutazione a 3-4 mesi, devono essere trattati con altre forme di terapia specifica per la IAP. Inoltre, i pazienti che non hanno eseguito il test acuto di vasoreattività durante la valutazione emodinamica basale non devono essere trattati con calcioantagonisti. Infatti, il trattamento empirico deve essere assolutamente sconsigliato in quanto può determinare effetti indesiderati potenzialmente molto gravi legati all'effetto inotropo negativo di questi farmaci¹⁷.

Gli effetti clinici favorevoli dei calcioantagonisti nei pazienti *responder* affetti da IAPI sono stati documentati in studi clinici monocentrici non controllati e non randomizzati^{10,15,16,18,19}; in particolare, in questi studi si osserva un significativo prolungamento della sopravvivenza nei pazienti *responder* trattati con calcioantagonisti ad alte dosi rispetto ai pazienti *non responder* (e non trattati). Dato che il gruppo di controllo è rappresentato da pazienti *non responder* al test di vasoreattività si potrebbe ipotizzare che questi ultimi abbiano di per sé una prognosi peggiore rispetto ai pazienti vasoreattivi¹⁹. Tuttavia, non vi sono evidenze scientifiche che comprovino questa ipotesi e non sarebbe etico privare del trattamento con calcioantagonisti ad alte dosi i pazienti nei quali si documenta una riduzione significativa della PAP durante test acuto di vasoreattività con lo scopo di eseguire un trial clinico controllato con placebo²⁰. Nei pazienti con IAP associata a malattie del tessuto connettivo (MTC) o a cardiopatie congenite l'utilità del test acuto di vasoreattività e del trattamento cronico con calcioantagonisti è meno evidente^{15,21}. Infatti, in questi pazienti la documentazione di vasoreattività polmonare durante il test acuto non è in grado di predire la risposta favorevole della terapia con calcioantagonisti a lungo termine; inoltre, è estremamente raro che tali pazienti possano tollerare elevate dosi di tali farmaci²².

I calcioantagonisti più utilizzati negli studi disponibili in letteratura^{10,15,16,18,19} sono la nifedipina e il diltiazem. La scelta del farmaco può basarsi sulla frequenza cardiaca, preferendo la nifedipina nei pazienti bradicardici e il diltiazem nei pazienti tendenzialmente tachicardici a riposo. I dosaggi che hanno documentato efficacia nel trattamento della IAPI sono relativamente alti e cioè 120-240 mg/die per la nifedipina e 240-720 mg/die per il diltiazem¹⁰. È consigliabile iniziare con dosaggi ridotti (30 mg bid di nifedipina a rilascio ritardato, oppure 60 mg tid di diltiazem) che vanno aumentati progressivamente e con cautela nelle settimane successive fino alle massime dosi tollerate. Solitamente, i fattori limitanti l'incremento delle dosi sono rappresentati da ipotensione sistemica e comparsa di edemi declivi agli arti inferiori.

Terapie specifiche per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare

Il razionale che ha portato allo sviluppo dei farmaci di nuova generazione per il trattamento della IAP è rappresentato dalla correzione della disfunzione endoteliale (Figura 1).

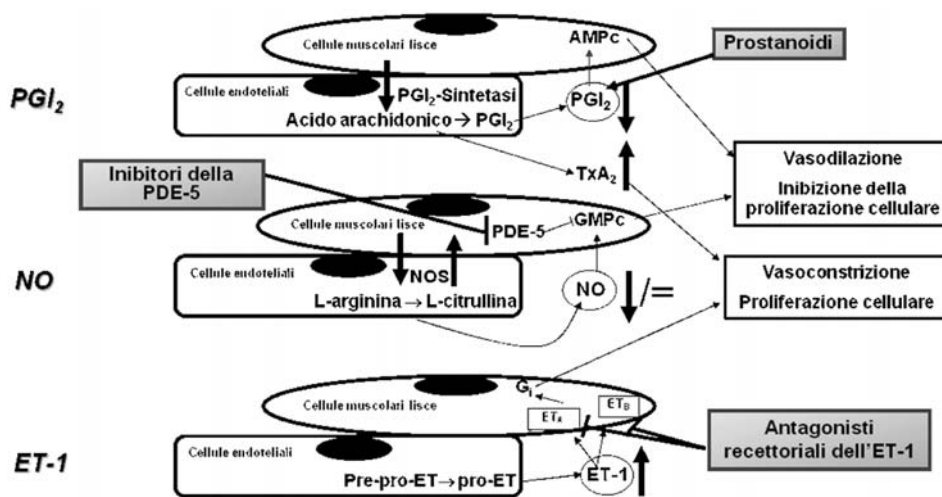


Figura 1. Disfunzione endoteliale e correzione farmacologica nell'ipertensione arteriosa polmonare.

AMPc = adenosinmonofosfato ciclico; ET = endotelina; ET-1 = endotelina-1; GMP = guanosinmonofosfato ciclico; NO = ossido nitrico; NOS = ossido nitrico-sintetasi; PDE-5 = fosfodiesterasi 5; PGI₂ = prostaciclina; TxA₂ = trombossano A₂; ↑, ↓ = alterazioni patobiologiche presenti nell'ipertensione arteriosa polmonare.

Nei pazienti affetti da IAP la disfunzione endoteliale è caratterizzata dall'alterazione di tre importanti vie metaboliche intracellulari coinvolte nel controllo della proliferazione cellulare e nel mantenimento del tono vascolare: la via della prostaciclina, la via dell'ossido nitrico (NO) e la via dell'ET; in particolare, è stata documentata una ridotta sintesi endoteliale di mediatori vasodilatatori (prostaciclina e NO) e un'aumentata produzione di sostanze con effetto di vasocostrizione e mitogeno (ET-1 e trombossano A₂) con conseguente sbilanciamento a favore dei fenomeni di vasocostrizione e proliferazione cellulare che sono alla base del rimodellamento ostruttivo vascolare.

L'obiettivo della strategia terapeutica mirata alla vasculopatia ipertensiva polmonare è stato quello di ripristinare l'omeostasi vascolare interferendo con i tre diversi aspetti della disfunzione endoteliale; infatti, ciascuna delle tre vie metaboliche rappresenta attualmente un importante *target* terapeutico e abbiamo a disposizione tre specifiche classi di farmaci per il trattamento della IAP: i prostanoidi, gli antagonisti recettoriali selettivi e non selettivi dell'ET-1 e gli inibitori della PDE5 (che interferiscono con la degradazione degli effettori biologici intracellulari dell'NO).

Prostanoidi

Prostaciclina sintetica e analoghi

La prostaciclina è un potente vasodilatatore prodotto principalmente dalle cellule endoteliali e possiede un'emivita molto breve, di circa 3 min. Presenta inoltre proprietà citoprotettive e antiproliferative ed è il più potente inibitore endogeno dell'aggregazione piastrinica²³.

La via metabolica della prostaciclina risulta alterata nei pazienti affetti da IAP: è stata infatti documentata una ridotta espressione dell'enzima prostaciclina-sintetasi nelle arterie polmonari e una ridotta escrezione giornaliera dei metaboliti urinari della prostaciclina²⁴. Non è chiaro se la ridotta disponibilità endogena di prostaciclina svolga un ruolo causale o sia una naturale conseguenza della IAP, tuttavia rappresenta un razionale convincente per l'utilizzo clinico dei prostanoidi nel trattamento della IAP.

Le prime esperienze sull'uomo sono state raccolte con l'utilizzo dell'epoprostenolo, un sale sintetico della prostaciclina con emivita plasmatica molto breve e somministrabile per via endovenosa continua attraverso pompe portatili e cateteri centrali tunnellizzati. Nonostante l'efficacia del trattamento, la complessità e i rischi legati al sistema di somministrazione avevano circoscritto il suo utilizzo ai pazienti in classe funzionale avanzata. Tuttavia, più recentemente, grazie alla sintesi di analoghi stabili della prostaciclina che possiedono proprietà farmacocinetiche differenti ma che condividono effetti farmacodinamici sostanzialmente simili, abbiamo assistito ad una significativa espansione nell'utilizzo dei prostanoidi per il trattamento della IAP.

Epoprostenolo. L'epoprostenolo è una prostaciclina sintetica disponibile sotto forma di polvere anidra che deve essere disciolta in un tampone alcalino (glicina) in modo da formare una soluzione somministrabile per via endovenosa. Il farmaco, una volta ricostituito in soluzione, va mantenuto refrigerato. L'epoprostenolo possiede un'emivita plasmatica molto breve (3-5 min) e viene rapidamente degradato a metaboliti inattivi; per tali ragioni è indispensabile che venga somministrato per via endovenosa continua attraverso una pompa da infusione portatile (pompa CADD) e un catetere venoso centrale tunnellizzato a permanenza (Hickman).

L'efficacia della somministrazione endovenosa continua di epoprostenolo è stata documentata in tre SCC condotti in aperto: in due studi sono stati valutati gli effetti del farmaco nella IAPI^{25,26} mentre il terzo studio ha coinvolto pazienti affetti da IAP associata a sclerodermia²⁷. L'infusione endovenosa continua di epoprostenolo ha determinato un miglioramento dei sintomi, della capacità funzionale e del profilo emodinamico in entrambe le condizioni cliniche ed è l'unico trattamento per il quale sia stato documentato un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con IAPI.

Gli effetti a lungo termine del trattamento sono stati analizzati in studi osservazionali che hanno coinvolto pazienti affetti da IAPI in classe funzionale NYHA III e IV. In

questi studi sia la risposta clinica sia gli effetti emodinamici osservati dopo alcuni mesi di trattamento con epoprostenolo risultano importanti predittori prognostici^{28,29}.

Anche se gli SCC con epoprostenolo per via endovenosa hanno coinvolto esclusivamente pazienti affetti da IAPI e IAP associata a sclerodermia, risultati favorevoli sono stati documentati in studi clinici non controllati anche in altre condizioni cliniche come nella IAP associata a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare^{30,31}, ipertensione portale^{30,32}, infezione da HIV³³ e nel cuore polmonare cronico tromboembolico (CPCTE) con lesioni distali³⁴; infine, gli effetti emodinamici e prognostici favorevoli sono stati osservati anche nei pazienti in età pediatrica affetti da IAPI³⁵.

La dose iniziale del trattamento con epoprostenolo è variabile tra 2 e 4 ng/kg/min e l'entità degli aumenti successivi viene stabilita in base alla comparsa di effetti collaterali (*flushing*, cefalea, disturbi gastrointestinali, dolore alle gambe). In genere, il dosaggio *target* da raggiungere nelle prime 2-4 settimane è di circa 10-15 ng/kg/min; successivamente, a causa dello sviluppo del fenomeno di tolleranza al farmaco, sono necessari periodici incrementi della dose per ottimizzare e per mantenere l'efficacia del trattamento. Il dosaggio ottimale è variabile ed è compreso tra 22 e 45 ng/kg/min³⁶.

Gli effetti indesiderati legati al trattamento cronico con epoprostenolo sono in genere di lieve entità, sono dose-dipendenti e comprendono *flushing*, dolore parotideo, diarrea, cefalea, dolori muscolari, crampi addominali, nausea e, raramente, ipotensione. Le complicanze più gravi sono quelle legate al sistema di infusione (malfunzionamento della pompa, ostruzione del catetere, infezione a livello del catetere tunnellizzato); infatti, l'improvvisa interruzione della somministrazione di epoprostenolo può determinare un repentino deterioramento emodinamico con esacerbazione acuta dei sintomi e anche decesso mentre le infezioni del catetere centrale, se non prontamente identificate e trattate, possono complicarsi fino alla sepsi.

In Europa la terapia con epoprostenolo non è stata registrata attraverso la procedura centralizzata dell'Unione Europea (Agenzia Europea per i Medicinali, EMA) ma è stata approvata attraverso procedure locali in diversi paesi europei. In Italia l'epoprostenolo per via endovenosa è approvato per il trattamento della IAP in classe funzionale NYHA III e IV.

Iloprost. L'iloprost è un analogo della prostaciclina chimicamente stabile (emivita plasmatica di 25 min). Il farmaco è disponibile per somministrazione inalatoria, endovenosa e orale.

ILOPROST PER VIA INALATORIA. Nel trattamento della IAP, la somministrazione di farmaci per via inalatoria rappresenta un'attraente opzione terapeutica in quanto offre il vantaggio teorico di agire prevalentemente sulla circolazione polmonare (selettività polmonare).

È stato condotto un singolo SCC che ha documentato l'efficacia dell'iloprost per via inalatoria (6-9 inalazioni/die; 2.5-5 mg/inalazione) in pazienti affetti da IAP e CPCTE³⁷. Lo studio ha documentato l'aumento della capacità funzionale, la riduzione degli eventi clinici e il miglioramento dei sintomi e del profilo emodinamico solo nei pazienti affetti da IAPI. Nello studio la somministrazione inalatoria di ilo-

prost è risultata ben tollerata; tosse, *flushing* e cefalea sono i sintomi più frequenti associati al trattamento e, in genere, sono di lieve entità. In un ulteriore SCC che ha valutato gli effetti di iloprost per via inalatoria in pazienti affetti da IAP già trattati con l'antagonista recettoriale dell'ET-1, il bosentan (STEP study³⁸), è stato documentato un significativo miglioramento della capacità funzionale e dei parametri emodinamici e una riduzione degli eventi clinici.

Per quanto riguarda il trattamento a lungo termine, in uno studio prospettico condotto in pazienti affetti da IAPI in classe funzionale NYHA II-IV è stato osservato che, durante un periodo di follow-up di 5 anni, la monoterapia con iloprost per via inalatoria determinava la stabilizzazione delle condizioni cliniche e di compenso emodinamico soltanto nella minoranza dei pazienti trattati³⁹.

In Europa il trattamento con l'iloprost per via inalatoria è stato approvato dall'EMA per la IAPI in classe NYHA III.

ILOPROST PER VIA ENDOVENOSA. L'iloprost può essere somministrato per via endovenosa e, rispetto all'epoprostenolo, ha il vantaggio di essere stabile a temperatura ambiente per cui non deve essere né ricostituito né refrigerato. L'efficacia del trattamento è stata valutata in un numero limitato di pazienti affetti da IAP e CPCTE⁴⁰. In queste casistiche è stato documentato che la somministrazione endovenosa dell'iloprost possiede un'efficacia paragonabile a quella dell'epoprostenolo.

La terapia con iloprost per via endovenosa non è approvata in Italia per il trattamento della IAP.

Treprostinil. Il treprostinil è un analogo dell'epoprostenolo (bendazene tricyclico) con sufficiente stabilità chimica da poter essere mantenuto in soluzione fisiologica a temperatura ambiente. Queste caratteristiche garantiscono la possibilità di somministrare il farmaco per via sottocutanea, endovenosa, inalatoria e orale.

TREPROSTINIL PER VIA SOTTOCUTANEA. La somministrazione sottocutanea del treprostinil consiste in un'infusione continua che viene effettuata tramite pompe a microinfusione e piccoli cateteri sottocutanei. Questo sistema di infusione permette di evitare i rischi legati alla presenza di un catetere venoso centrale a permanenza, come le infezioni, e presenta maggior semplicità e maneggevolezza. L'emivita del farmaco somministrato sottocute è di circa 4.6h.

Gli effetti della somministrazione continua di treprostinil per via sottocutanea nei pazienti affetti da IAP sono stati analizzati in uno SCC multicentrico⁴¹ che ha coinvolto 470 pazienti; lo studio ha documentato che il trattamento determina il miglioramento di sintomi, capacità funzionale e profilo emodinamico. Il miglioramento della capacità funzionale è risultato più consistente nei pazienti che hanno tollerato dosaggi di farmaco sufficientemente elevati (>13.8 ng/kg/min). Ciò che ha compromesso il progressivo incremento delle dosi in un'elevata percentuale di pazienti è stato il dolore a livello del sito di infusione. Il dolore locale è risultato l'effetto indesiderato più frequente (85% dei pazienti) e ha comportato l'interruzione del trattamento nell'8% dei casi. Tuttavia, nonostante gli effetti clinici ed emodinamici favorevoli, il dolore e i segni di flogosi a livello del sito di infusione rappresentano la principale limitazione all'utilizzo del farmaco.

Nella fase *open-label* dello studio registrativo sono stati valutati 860 pazienti per circa 4 anni e, nel 15% dei pazienti trattati con treprostiniil sottocute come monoterapia, è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza⁴². In un secondo studio a lungo termine (*open-label*) condotto in pazienti affetti da IAPI o CPCTE è stato documentato che il trattamento con treprostiniil sottocute determina un consistente miglioramento di sintomi e capacità di esercizio (periodo medio di follow-up pari a 26 mesi)⁴³.

La terapia con treprostiniil per via sottocutanea è approvata in Italia per il trattamento della IAPI e della IAP associata a MTC (senza fibrosi polmonare significativa) in classe funzionale NYHA III.

TREPROSTINIL PER VIA ENDOVENOSA. L'emivita del treprostiniil somministrato per via endovenosa è di circa 4.5h⁴⁴. Gli effetti della somministrazione endovenosa continua del treprostiniil sono stati analizzati in uno studio prospettico *open-label* di 12 settimane che ha coinvolto pazienti in classe funzionale NYHA III e IV affetti da IAPI e IAP associata a cardiopatie congenite o a MTC; lo studio ha documentato che il trattamento determina un significativo miglioramento sia della capacità funzionale sia del profilo emodinamico⁴⁵. L'efficacia del trattamento è stata confermata in uno studio prospettico *open-label* condotto in pazienti affetti da IAP in classe funzionale NYHA II e III già in trattamento con epoprostenolo per via endovenosa; lo studio ha analizzato gli effetti della sostituzione di epoprostenolo con treprostiniil per via endovenosa continua e ha documentato che, dopo 12 settimane di trattamento, le condizioni cliniche dei pazienti sono risultate invariate confermando l'equivalenza dei due farmaci in termini di efficacia⁴⁶. Peraltro, va sottolineato che la dose efficace di treprostiniil per via endovenosa è circa 2.5 volte superiore a quella dell'epoprostenolo.

L'efficacia a lungo termine di treprostiniil per via endovenosa è attualmente in corso di valutazione.

La terapia con il treprostiniil per via endovenosa non è approvata in Italia per il trattamento della IAP.

TREPROSTINIL PER VIA INALATORIA. La durata di azione del treprostiniil per via inalatoria è superiore rispetto a quella dell'iloprost: dopo una singola inalazione di treprostiniil gli effetti emodinamici persistono per 2-3h, mentre gli effetti acuti dell'inalazione dell'iloprost si mantengono per 30-45 min. Gli effetti del treprostiniil per via inalatoria nella IAP sono stati analizzati in uno SCC di fase 3. Lo studio è stato recentemente completato: i risultati definitivi sono in corso di elaborazione ma dati preliminari mostrano che il trattamento determina un miglioramento significativo della capacità di esercizio.

La terapia con treprostiniil per via inalatoria non è approvata in Italia per il trattamento della IAP.

TREPROSTINIL PER VIA ORALE. È attualmente in corso uno SCC per la valutazione degli effetti di treprostiniil per via orale nella IAP.

Beraprost. Il beraprost è un analogo stabile della prostaciclina attivo per via orale con un'emivita di 35-40 min. L'efficacia del beraprost nella IAP è stata valutata in due SCC, uno condotto in Europa⁴⁷ e uno negli Stati Uniti⁴⁸. Nel pri-

mo studio la durata della fase in doppio cieco è stata di 3 mesi ed è stato documentato un miglioramento della capacità funzionale solo nei pazienti affetti da IAPI. Nel secondo trial randomizzato la durata della fase in doppio cieco è stata di 12 mesi ed è stato osservato un miglioramento della capacità funzionale a 3 e a 6 mesi ma non nelle valutazioni eseguite successivamente. Il trattamento non ha determinato alcun miglioramento del profilo emodinamico e gli eventi clinici sono risultati ridotti solo alla valutazione eseguita a 6 mesi. È attualmente in fase di valutazione una nuova formulazione di beraprost a rilascio modificato.

La terapia con beraprost non è approvata in Italia per il trattamento della IAP.

Antagonisti recettoriali dell'endotelina

L'ET-1 è un polipeptide prodotto principalmente dalle cellule endoteliali che determina un potente effetto di vasocostrizione ed è in grado di indurre proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari e fibrosi⁴⁹. L'attivazione del sistema dell'ET è stata dimostrata sia nel plasma⁵⁰ sia nei tessuti polmonari dei pazienti con IAP⁵¹. Nonostante non sia chiaro se gli elevati livelli plasmatici di ET-1 rappresentino una causa o una conseguenza della vasculopatia polmonare⁵⁰, studi sull'espressione tissutale del sistema dell'ET suggeriscono che l'ET-1 svolge un ruolo determinante nella patogenesi della IAP⁴⁹. L'azione biologica dell'ET-1 è mediata da due sottotipi di recettori, ET_A e ET_B: i recettori ET_A sono espressi sulle cellule muscolari lisce vascolari mentre i recettori ET_B sono espressi sia sulle cellule endoteliali polmonari sia sulle cellule muscolari lisce vascolari. L'attivazione di entrambi i sottotipi di recettori (ET_A e ET_B) localizzati a livello delle cellule muscolari lisce vascolari induce proliferazione cellulare⁴⁹; inoltre, gli ET_A mediano un effetto di vasocostrizione mentre gli ET_B possono determinare vasocostrizione (ET_B localizzati sulle cellule muscolari lisce) o favorire la produzione di NO e prostaciclina (ET_B endoteliali).

La modalità più efficiente per antagonizzare il sistema dell'ET è rappresentata dall'utilizzo di antagonisti dei recettori dell'ET-1 e, alla luce delle evidenze attualmente disponibili, non sembrerebbe esserci alcuna differenza in termini di efficacia clinica tra le due differenti modalità di antagonismo recettoriale, selettivo (ET_A) e non selettivo (ET_A e ET_B).

Bosentan

Il bosentan è un antagonista non selettivo dei recettori dell'ET-1 (ET_A ed ET_B) attivo per via orale. È stata la prima molecola sintetizzata appartenente alla classe degli antagonisti recettoriali dell'ET-1⁵² e il primo antagonista recettoriale dell'ET-1 disponibile per il trattamento della IAP. Il farmaco viene somministrato alla dose di 62.5 mg bid durante le prime 4 settimane di trattamento e alla dose di 125 mg bid (dose *target*) dopo il primo mese.

Gli effetti del bosentan nella IAP sono stati valutati in cinque SCC (studio pilota⁵³, BREATHE-1⁵⁴, BREATHE-2⁵⁵, BREATHE-5⁵⁶, EARLY⁵⁷) che hanno documentato un miglioramento della capacità funzionale, della classe funzionale, del profilo emodinamico, delle variabili ecocardiografiche e Doppler e del tempo di deterioramento clinico. Lo studio EARLY⁵⁷ ha incluso esclusivamente pazienti oligosintoma-

tici (classe funzionale NYHA II) mentre nello studio BREATHE-5⁵⁶ sono stati arruolati esclusivamente pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger. Per quanto riguarda altre specifiche condizioni cliniche associate a IAP, studi clinici non controllati hanno documentato l'efficacia del trattamento con bosentan nei pazienti affetti da IAP associata a infezione da HIV, a ipertensione portale e nei pazienti pediatrici, mentre in un recente SCC condotto in pazienti affetti da CPTE il trattamento ha determinato un miglioramento del profilo emodinamico ma non della capacità di esercizio. Inoltre, studi osservazionali hanno documentato la persistenza dell'efficacia del trattamento nelle valutazioni condotte a lungo termine⁵⁸.

Il trattamento con bosentan può determinare un incremento delle transaminasi epatiche. Questo effetto indesiderato è stato osservato nel 10% dei soggetti trattati ed è risultato dose-dipendente e reversibile dopo riduzione della posologia o interruzione del trattamento. Per tali ragioni il trattamento richiede il monitoraggio mensile degli esami di funzionalità epatica.

L'associazione di bosentan con ketoconazolo, ciclosporina e glibenclamide è controindicata; inoltre, il trattamento con bosentan può ridurre l'efficacia dei farmaci contraccettivi orali.

La terapia con bosentan è approvata in Italia per il trattamento della IAPI, della IAP associata a MTC (senza fibrosi polmonare significativa) e della sindrome di Eisenmenger in classe funzionale NYHA II e III.

Sitaxsentan

Il sitaxsentan è un antagonista recettoriale dell'ET-1 selettivo per i recettori ET_A attivo per via orale. L'efficacia del trattamento con sitaxsentan è stato valutato in due SCC (STRIDE-1⁵⁹, STRIDE-2⁶⁰) che hanno coinvolto pazienti affetti da IAPI e IAP associata a MTC e a cardiopatie congenite in classe funzionale NYHA II e III.

Lo studio STRIDE-1⁵⁹ ha documentato che il trattamento determina un miglioramento del profilo emodinamico e della capacità funzionale valutata al test dei 6 min di marcia; non è stato invece osservato un miglioramento della capacità funzionale al test da sforzo cardiopolmonare che rappresentava l'endpoint principale dello studio. I risultati dello studio STRIDE-2⁶⁰ hanno confermato il miglioramento della capacità funzionale valutata al test dei 6 min di marcia con la dose di sitaxsentan attualmente approvata dalle autorità regolatorie (100 mg/die). Lo studio ha inoltre documentato un *trend* favorevole (ma non statisticamente significativo) in termini di riduzione di eventi clinici nei pazienti trattati con sitaxsentan 100 mg vs placebo.

In uno studio osservazionale *open-label* di 12 mesi è stata documentata la persistenza dell'efficacia del trattamento nelle valutazioni condotte a lungo termine⁶¹.

L'incidenza di aumento delle transaminasi epatiche nei pazienti trattati con sitaxsentan risulta inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con bosentan; per la dose di sitaxsentan 100 mg/die l'aumento delle transaminasi si osserva nel 3-5% dei pazienti. Nonostante ciò, è indispensabile che durante il trattamento gli indici di funzionalità epatica vengano monitorati costantemente a cadenza mensile.

Il sitaxsentan, attraverso l'inibizione dell'enzima CYP2C9 P450, interferisce con l'attività dei farmaci anti-

coagulanti orali e determina un aumento dei valori di INR e del tempo di protrombina. Questa interazione richiede la riduzione dell'80% della dose del warfarin al momento dell'inizio del trattamento con sitaxsentan in modo da evitare marcati aumenti del valore di INR.

La terapia con sitaxsentan è approvata in Italia per il trattamento della IAPI e della IAP associata a MTC (senza fibrosi polmonare significativa) in classe funzionale NYHA III.

Ambrisentan

L'ambrisentan è un antagonista recettoriale dell'ET-1 selettivo per i recettori ET_A attivo per via orale. L'efficacia del trattamento con ambrisentan nel migliorare la capacità funzionale e il profilo emodinamico dei pazienti affetti da IAP è stata inizialmente documentata in uno studio pilota⁶² condotto in 64 pazienti nel quale sono state confrontate in cieco diverse posologie di farmaco. Successivamente sono stati condotti due SCC (ARIES-1 e ARIES-2)⁶³ che hanno coinvolto 394 pazienti affetti da IAPI e IAP associata a MTC e a infezione da HIV in classe funzionale NYHA II e III. Gli studi ARIES hanno documentato che le dosi di 2,5, 5 e 10 mg/die determinano un miglioramento significativo della capacità funzionale valutata al test dei 6 min di marcia mentre solo la dose di 5 mg/die nello studio ARIES-2 è risultata efficace nel migliorare il tempo di deterioramento clinico. Lo studio *open-label* di continuazione ha dimostrato la persistenza dell'efficacia del trattamento nelle valutazioni condotte fino a 12 mesi.

L'ambrisentan è il primo farmaco orale approvato per il trattamento dei pazienti affetti da IAP in classe funzionale NYHA II. La dose attualmente approvata dalle Autorità Regolatorie è 5 mg/die e la posologia può essere aumentata a 10 mg/die se la dose iniziale risulta ben tollerata.

Rispetto agli altri antagonisti recettoriali dell'ET-1, il trattamento con ambrisentan presenta la minor incidenza di aumento delle transaminasi epatiche che risulta compresa tra lo 0,8 e il 3%. Nonostante ciò, è indispensabile che durante il trattamento gli indici di funzionalità epatica vengano monitorati costantemente a cadenza mensile. L'effetto indesiderato più frequente associato al trattamento (documentato solo nello studio ARIES-1) è rappresentato dalla comparsa di edemi periferici.

L'associazione di bosentan con ketoconazolo e ciclosporina deve essere effettuata con cautela.

La terapia con ambrisentan è approvata in Italia per il trattamento della IAPI e della IAP associata a MTC (senza fibrosi polmonare significativa) in classe funzionale NYHA II e III.

Inibitori della fosfodiesterasi 5

L'inibizione della PDE5, l'enzima responsabile della degradazione del GMP ciclico, determina un effetto di vasodilatazione mediato dall'aumento dei livelli di GMP ciclico che è il secondo messaggero intracellulare dell'NO. Il razionale per l'utilizzo di tali farmaci nella IAP è rappresentato dalla distribuzione della PDE5 che è prevalente a livello della circolazione polmonare e dagli effetti antiproliferativi indotti dall'inibizione persistente della PDE5⁶⁴. Gli inibitori della PDE5 sono stati inizialmente utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile e attualmente tre diverse molecole sono approvate per questa indicazione: sildenafil, tadalafil e vardenafil. Tutti e tre questi farmaci deter-

minano una significativa vasodilatazione polmonare con un effetto massimo a distanza di 60, 75-90 e 40-45 min, rispettivamente⁶⁵.

Sildenafil

Il sildenafil è un inibitore specifico e altamente selettivo della PDE5 attivo per via orale ed è stato il primo farmaco di questa classe disponibile per il trattamento della IAP.

In numerosi studi clinici non controllati il sildenafil ha determinato effetti clinici ed emodinamici favorevoli nei pazienti affetti da IAP^{66,67}, CPCTE^{68,69} e nell'ipertensione polmonare da fibrosi polmonare⁷⁰. Inoltre, in pazienti già in trattamento con farmaci specifici per la vasculopatia ipertensiva polmonare l'associazione del sildenafil ha determinato un aumento del consumo di O₂ di picco⁷¹. L'efficacia e la tollerabilità del trattamento con sildenafil è stata confermata da numerosi SCC: in un piccolo SCC condotto in pazienti affetti da IAPI e IAP associata a cardiopatie congenite il trattamento con sildenafil ha determinato un significativo miglioramento della capacità funzionale⁷²; in uno SCC con un disegno *cross-over* condotto in 22 pazienti affetti da IAP in classe funzionale NYHA II-III, il trattamento con sildenafil (alla dose di 25-100 mg tid in base al peso corporeo) ha determinato un aumento della capacità funzionale valutata al treadmill con il protocollo di Naughton (endpoint principale) e un miglioramento dei sintomi e dei parametri emodinamici (endpoint secondari)⁷³.

Lo studio registrativo (SUPER-1)⁷⁴ è stato condotto in 278 pazienti affetti da IAP (63% IAPI, 30% IAP associata a MTC, 7% IAP associata a cardiopatie congenite corrette) in classe funzionale NYHA prevalentemente II (39%) e III (58%). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere sildenafil (alla dose di 20, 40 o 80 mg tid) o placebo per 12 settimane. Successivamente i pazienti sono stati inclusi in uno studio di estensione *open-label* con la dose *target* di 80 mg tid. Il trattamento con sildenafil ha determinato un significativo aumento della capacità di esercizio valutata al test dei 6 min di marcia (endpoint principale): il miglioramento della capacità funzionale è risultato evidente a partire dalla quarta settimana e alla dodicesima settimana i pazienti trattati con il farmaco hanno migliorato la distanza percorsa di circa 50 m rispetto al gruppo placebo; inoltre, non è stata documentata una correlazione tra l'aumento della distanza percorsa e la dose di farmaco assunta e non sono state osservate differenze nell'ambito di specifici sottogruppi di pazienti (analisi prespecificata). Per quanto riguarda gli endpoint secondari, il trattamento con sildenafil ha determinato un miglioramento statisticamente significativo del profilo emodinamico (riduzione delle RAP e della PAP media e aumento della portata cardiaca); inoltre, la percentuale dei pazienti che alla dodicesima settimana ha presentato un miglioramento della classe funzionale NYHA è risultata più alta nel gruppo trattato con sildenafil 20 mg (28%), 40 mg (36%) o 80 mg (42%) tid in confronto al placebo (7%); non sono state invece documentate differenze statisticamente significative rispetto al placebo in termini di tempo di deterioramento clinico, un endpoint secondario combinato definito come il tempo intercorso tra la randomizzazione e la comparsa di eventi clinici che sottendono una condizione di deterioramento clinico quali morte, necessità di trapianto, ospedalizzazione per IAP, associazione di altre terapie specifiche per la va-

sculopatia polmonare; nonostante ciò l'incidenza di ospedalizzazione per aggravamento della IAP è risultata inferiore nei pazienti trattati con sildenafil rispetto al placebo.

L'analisi esplorativa di 222 pazienti inclusi nella fase *open-label* dello studio registrativo ha confermato la persistenza dell'efficacia del trattamento nelle valutazioni condotte a lungo termine documentando un aumento medio della distanza percorsa al test dei 6 min di marcia di circa 51 m a 12 mesi rispetto alla valutazione basale. Inoltre, un'analisi *post-hoc* di 84 pazienti affetti da IAP associata a MTC trattati con sildenafil per 12 settimane nell'ambito dello studio SUPER-1 ha documentato un significativo miglioramento di capacità di esercizio, classe funzionale e profilo emodinamico rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo⁷⁵.

Lo studio SUPER-1 non ha documentato una correlazione tra la dose di farmaco assunta e il miglioramento ottenuto in termini di capacità di esercizio (endpoint principale); inoltre, anche se la riduzione della PAP è risultata dose-dipendente (-2.1 mmHg con 20 mg tid, -2.6 mmHg con 40 mg tid e -4.7 mmHg con 80 mg tid) l'effetto emodinamico non si è tradotto in un miglioramento della capacità di esercizio o dell'indice di dispnea. Per tali ragioni la dose di sildenafil approvata dalle Autorità Regolatorie è stata di 20 mg tid. In realtà la dose ottimale di sildenafil dopo i primi 3 mesi di terapia non è stata stabilita; inoltre, nella fase di estensione dello studio SUPER-1, che ha documentato la persistenza a lungo termine di effetti clinici favorevoli, il 94% dei pazienti era trattato con la dose *target* di 80 mg tid. Nella pratica clinica è spesso necessario aumentare la posologia del sildenafil a 40 o 80 mg tid per ottenere risultati soddisfacenti in termini di efficacia o per prevenire la progressione della malattia.

Nello studio SUPER-1 i più frequenti effetti collaterali del sildenafil sono stati quelli correlati all'azione di vasodilatazione sistemica (cefalea, *flushing* cutaneo, epistassi) e sono risultati prevalentemente di entità lieve-moderata; durante la fase di estensione dello studio non è stato osservato un aumento dell'incidenza o della severità di tali disturbi; inoltre, il trattamento non ha determinato alterazioni dei principali parametri laboratoristici. Il trattamento con sildenafil può determinare l'insorgenza di alterazione del visus caratterizzata da ridotta capacità di discriminazione cromatica; tale effetto indesiderato, verosimilmente legato all'inibizione della PDE6 a livello dei recettori retinici, è dose-dipendente ed è reversibile spontaneamente.

Alcune specifiche condizioni come l'insufficienza renale, la disfunzione epatica e l'età avanzata determinano un aumento della biodisponibilità del sildenafil; nonostante ciò, non è necessario modificare la posologia del farmaco in presenza di insufficienza renale di grado lieve-moderato, di insufficienza epatica di grado lieve (classe Child-Pugh A e B) o nei pazienti anziani. La somministrazione del sildenafil è invece controindicata in presenza di severa disfunzione epatica (classe Child-Pugh C) e in pazienti in terapia con nitrati (rischio di ipotensione). Infine, va ricordato che l'associazione di sildenafil e bosentan determina una riduzione del 60% della biodisponibilità di sildenafil e un incremento del 50% circa dei livelli plasmatici di bosentan⁷⁶.

La terapia con sildenafil è approvata in Italia per il trattamento della IAPI e della IAP associata a MTC (senza fibro-

si polmonare significativa) in classe funzionale NYHA III. La dose approvata è di 20 mg tid.

Tadalafil

Il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5, attivo per via orale ed efficace in monosomministrazione giornaliera⁶⁵, attualmente approvato per il trattamento della disfunzione erettile. Al momento attuale, le evidenze degli effetti del tadalafil nella IAP sono limitate e comprendono i risultati di uno studio emodinamico, che ha analizzato gli effetti acuti di una singola dose di farmaco⁶⁵, e alcuni casi clinici.

È stato recentemente completato lo studio PHIRST-1, uno SCC che ha incluso 406 pazienti affetti da IAP in classe funzionale NYHA I, II, III e IV. Sono stati coinvolti anche pazienti già in trattamento con l'antagonista non selettivo dei recettori dell'ET-1 bosentan (circa 50%). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere tadalafil (alla dose di 2,5, 10, 20 o 40 mg/die) o placebo per 16 settimane e successivamente hanno partecipato alla fase di estensione *open-label* dello studio (studio PHIRST-2) e sono stati seguiti per 52 settimane. I risultati preliminari dello studio indicano che il tadalafil alla dose di 40 mg risulta ben tollerato e determina un significativo aumento della capacità di esercizio valutata al test dei 6 min di marcia (endpoint principale), un significativo miglioramento del profilo emodinamico e della qualità di vita, e riduce l'incidenza di eventi clinici indicativi di deterioramento⁷⁷.

Studi di farmacocinetica⁷⁸ indicano che l'associazione di tadalafil (40 mg/die) e bosentan (125 mg bid) determina una riduzione del 42% della biodisponibilità di tadalafil mentre non sono state osservate variazioni dei livelli plasmatici di bosentan.

La terapia con tadalafil non è attualmente approvata in Italia per il trattamento della IAP.

Terapia di combinazione

Per terapia di combinazione si intende l'utilizzo concomitante di più farmaci specifici per la IAP appartenenti a diverse classi farmacologiche (ad es. antagonisti recettoriali dell'ET-1, inibitori della PDE5, prostanoidei). La terapia di combinazione rappresenta un'attraente opzione terapeutica nella IAP, in quanto l'associazione di farmaci con meccanismi d'azione diversi e potenzialmente complementari permette di interferire con i molteplici aspetti fisiopatologici della malattia. Per tale ragione, nei principali centri dedicati allo studio e al trattamento della IAP la combinazione di più farmaci è diventata una strategia terapeutica routinaria anche se mancano dati consistenti a lungo termine che ne confermino l'efficacia e il profilo di sicurezza. In numerose casistiche diverse combinazioni di farmaci specifici per la IAP sono risultate sicure ed efficaci⁷⁹⁻⁸². In particolare, una casistica ha documentato che la combinazione sequenziale di più farmaci (secondo un protocollo predefinito finalizzato al raggiungimento di specifici *target* terapeutici), ha determinato un significativo vantaggio prognostico rispetto a un gruppo storico di controllo⁸³.

In letteratura sono disponibili pochi SCC che hanno analizzato l'effetto della terapia di combinazione.

Lo studio BREATHE-2⁵⁵ ha analizzato l'efficacia e il profilo di sicurezza della prescrizione contemporanea di bo-

sentan ed epoprostenolo in 33 pazienti affetti da IAP in classe funzionale NYHA III e IV: i pazienti sono stati randomizzati a ricevere epoprostenolo + placebo oppure epoprostenolo + bosentan. In entrambi i gruppi è stato osservato un miglioramento del profilo emodinamico, della capacità funzionale e della classe funzionale. È stata documentata la tendenza ad un miglioramento più consistente (sebbene non significativo) di tutti i parametri emodinamici nel gruppo trattato con epoprostenolo + bosentan. Tuttavia, è stato osservato un aumento degli eventi avversi nel gruppo randomizzato a ricevere la combinazione dei due trattamenti rispetto al gruppo in terapia con solo epoprostenolo.

Lo studio STEP³⁸ ha valutato l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione di iloprost per via inalatoria in soggetti in trattamento cronico con l'antagonista recettoriale dell'ET bosentan: dopo 12 settimane è stato documentato un lieve aumento della distanza percorsa al test dei 6 min di marcia eseguito dopo l'inalazione nei pazienti trattati con iloprost rispetto al gruppo placebo (+26 m, $p = 0.051$) mentre nelle valutazioni eseguite prima dell'inalazione l'aumento della distanza percorsa è stato +19 m ($p = 0.14$); non è stato osservato un miglioramento del profilo emodinamico preinalazione nei pazienti trattati con iloprost rispetto ai pazienti del gruppo placebo mentre il tempo di deterioramento clinico è risultato significativamente aumentato nel gruppo trattato con iloprost (0 vs 5 eventi nel gruppo placebo; $p = 0.02$). In contrasto con questi risultati, un altro SCC che ha analizzato gli effetti dell'associazione di iloprost per via inalatoria con bosentan (studio COMBI)⁸⁴ è stato interrotto precocemente per la mancata documentazione di efficacia ottenuta all'analisi pianificata di futilità.

Lo studio TRIUMPH, i cui risultati sono stati presentati al congresso dell'American Thoracic Society del maggio scorso (ATS 2008), ha analizzato gli effetti dell'associazione di treprostinil per via inalatoria in soggetti già in trattamento con bosentan o sildenafil: l'endpoint principale, rappresentato dall'aumento della distanza percorsa al test dei 6 min di marcia eseguito immediatamente post-inalazione, è migliorato di 20 m nel gruppo trattato con treprostinil rispetto al gruppo placebo ($p < 0.0006$); nelle valutazioni eseguite dopo più di 4h dall'inalazione, la differenza tra i due gruppi di trattamento è stata di 14 m ($p < 0.01$) in favore del gruppo treprostinil. Dopo 12 settimane di trattamento, l'indice di dispnea di Borg, la classe funzionale e il tempo di deterioramento clinico non hanno presentato differenze significative tra i due gruppi.

Lo studio PACES⁸⁵ ha analizzato gli effetti dell'associazione di sildenafil in pazienti già trattati con epoprostenolo. Questo SCC, che ha coinvolto 254 pazienti, ha documentato che dopo 12 settimane la terapia di combinazione ha determinato un aumento della distanza percorsa al test dei 6 min di marcia e una riduzione di eventi clinici rilevanti (miglioramento del tempo di deterioramento clinico) rispetto alla sola terapia con epoprostenolo (+ placebo); in particolare, durante lo studio si sono verificati 7 decessi, tutti nel gruppo placebo.

Al momento attuale, non sono ancora disponibili dati di SCC finalizzati ad analizzare l'effetto dell'associazione di antagonisti recettoriali dell'ET-1 e inibitori della PDE5. Nonostante ciò, nel gruppo di pazienti arruolati nello studio EARLY (bosentan in pazienti affetti da IAP in classe

funzionale NYHA II)⁵⁷ che erano già in trattamento con sildenafil, l'effetto emodinamico dell'associazione di bosentan è risultato paragonabile a quello ottenuto nei pazienti naïve.

Infine, va ricordato che la somministrazione combinata di sildenafil e bosentan è caratterizzata da un'interazione di tipo farmacocinetico, legata all'effetto delle due molecole sul citocromo CYP3A4, che determina una riduzione del 60% dei livelli plasmatici di sildenafil e un incremento del 50% circa dei livelli plasmatici di bosentan⁷⁶. Non sono state invece documentate interazioni di tipo farmacocinetico tra sildenafil e gli altri due antagonisti recettoriali dell'ET-1 disponibili per il trattamento della IAP, sitaxsentan e ambrisentan.

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili riguardo alla terapia di combinazione sono limitate e ci sono ancora molti quesiti non risolti; in particolare non è chiaro quale sia la combinazione di farmaci più efficace e/o più sicura, quale sia il *timing* ottimale per intraprendere questa strategia e quando sia meglio combinare due trattamenti piuttosto che sostituire un trattamento con un altro. Pertanto, qualora si consideri la strategia di combinazione, i pazienti dovrebbero afferire a centri di riferimento per poter essere inclusi in SCC o in registri. Infatti, al momento attuale la combinazione di più farmaci approvati per la IAP è raccomandata per i pazienti che non rispondono alla monoterapia ma tale strategia di trattamento dovrebbe essere gestita esclusivamente in centri esperti.

Procedure interventistiche

Nonostante attualmente siano disponibili nuove forme di trattamento che hanno contribuito a migliorare le condizioni cliniche e la prognosi dei pazienti affetti da IAP, gli effetti a lungo termine di tali terapie rimangono incerti; inoltre, alcuni studi indicano che fino al 25% dei pazienti affetti da IAPI può non rispondere alle nuove forme di terapia medica e che la prognosi di coloro che rimangono in classe funzionale NYHA III e IV permane molto severa^{28,29}. Per tali ragioni, procedure interventistiche come la settostomia atriale e il trapianto polmonare rimangono un'importante opzione terapeutica nella gestione dei pazienti affetti da IAP.

Settostomia atriale

Il razionale della settostomia atriale nel trattamento della IAP si basa sull'evidenza dei vantaggi prognostici che caratterizzano i pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger⁸⁶ e i pazienti affetti da IAPI con pervietà del forame ovale⁸⁷ rispetto ai pazienti affetti da IAPI senza pervietà del forame ovale. La creazione di una comunicazione inter-atriale condiziona uno shunt destro-sinistro che determina la riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo destro (riducendo segni e sintomi di scompenso) e l'aumento del precarico del ventricolo sinistro e della portata cardiaca sistemica⁸⁸; inoltre, nonostante la desaturazione del sangue arterioso, lo shunt determina un aumento del trasporto sistemico di O₂⁸⁸⁻⁹⁰ e riduce l'iperattivazione simpatica⁹¹. La presenza dello shunt destro-sinistro non interferisce con l'evoluzione della vasculopatia ipertensiva polmonare. La tecnica raccomandata per l'esecuzione della settostomia atriale

(Figura 2) prevede la perforazione del setto interatriale con metodica di Brockenbrough e la successiva progressiva dilatazione con cateteri a palloncino di diametro crescente⁸⁸⁻⁹¹. Il ruolo della settostomia atriale nel trattamento della IAP è incerto poiché la sua efficacia è stata documentata solo in casi clinici e piccole casistiche⁸⁸⁻⁹¹. È considerata una procedura palliativa o di ponte al trapianto polmonare che è stata prevalentemente eseguita in pazienti severamente compromessi (il che contribuisce a spiegare l'elevata mortalità legata alla procedura che è variabile dal 5% al 15%, a seconda delle casistiche). Attualmente, la settostomia atriale è indicata nei pazienti in classe funzionale NYHA IV con sincopi ricorrenti e/o con scompenso cardiaco destro refrattario alla terapia medica massimale⁸⁹⁻⁹²; può essere effettuata come ponte palliativo al trapianto polmonare o come unica modalità di trattamento quando non sono disponibili altre opzioni terapeutiche.

Dato che la mortalità legata alla procedura è estremamente elevata, la settostomia atriale va effettuata esclusivamente in centri con esperienza riconosciuta nell'esecuzione di tale metodica. Un'accurata valutazione pre-procedurale del rischio può consentire di ridurre significativamente la mortalità periprocedurale: in particolare, la settostomia atriale non deve essere eseguita in pazienti con valori basali di pressione atriale destra >20 mmHg e saturazione arteriosa sistemica in O₂ <80% a riposo e in aria ambiente; inoltre, l'esecuzione di tale procedura deve essere presa in considerazione solo in pazienti trattati con terapia medica massimale e può richiedere un periodo di pretrattamento con farmaci inotropi per via parenterale⁹².

Le casistiche disponibili suggeriscono che la settostomia atriale è in grado di determinare un apprezzabile miglioramento emodinamico (aumento dell'indice cardiaco e riduzione della pressione atriale destra) e un aumento significativo della capacità funzionale⁸⁸⁻⁹¹. Non sono disponibili studi prospettici che ci permettano di valutare l'effetto della settostomia atriale sulla prognosi a lungo termine; tuttavia, nei centri con maggiore esperienza l'intervento di settostomia atriale è stato in grado di determinare anche un aumento di sopravvivenza in confronto a controlli storici⁸⁸⁻⁹¹.

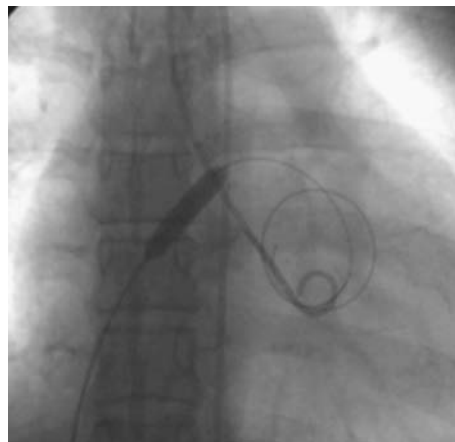


Figura 2. Dilatazione con pallone dopo perforazione del setto interatriale durante una procedura di settostomia atriale.

Trapianto di polmone e cuore-polmone

Nonostante l'efficacia dei nuovi trattamenti nel migliorare i sintomi e nel rallentare la progressione della malattia, la IAP rimane una patologia cronica, grave ed evolutiva. Per tale ragione, il trapianto di polmone (o cuore-polmone) rimane un'importante opzione terapeutica nella gestione dei pazienti affetti da IAP.

L'imprevedibilità del tempo di attesa in lista e la carenza di donazioni di organo rendono difficile la scelta del momento più appropriato per mettere il paziente in lista di attesa per trapianto. L'International Society for Heart and Lung Transplantation ha pubblicato le linee guida internazionali⁹³ finalizzate a favorire l'appropriatezza del riferimento e dell'inserimento dei pazienti in lista di attesa per trapianto. In generale, tutti i pazienti in classe funzionale avanzata nonostante la terapia medica massimale dovrebbero essere riferiti a centri dedicati al trapianto e valutati per l'inserimento in lista di attesa. Bisogna considerare che la prognosi della IAP è variabile a seconda dell'eziologia; in particolare, i pazienti affetti da IAP associata a MTC, anche se trattati con prostanoidi, presentano una prognosi molto severa²⁷ mentre nei pazienti affetti da IAP associata a cardiopatie congenite la sopravvivenza è certamente migliore. La prognosi peggiore appartiene ai pazienti affetti da malattia veno-occlusiva polmonare e emangiomatosi capillare polmonare per i quali non sono disponibili terapie mediche efficaci; per tale ragione questi pazienti dovrebbero essere inseriti in lista per trapianto fin dal momento della diagnosi.

Nei pazienti affetti da IAP sono stati effettuati trapianti sia di cuore-polmone sia di polmone isolato anche se, nella pratica clinica, non esistono criteri oggettivi per stabilire la reversibilità della disfunzione ventricolare destra. Dopo l'intervento si assiste ad un'immediata riduzione del postcarico del ventricolo destro ma la funzione ventricolare non recupera immediatamente ed è frequente osservare una fase di instabilità emodinamica subito dopo un trapianto di polmone isolato⁹⁴. Sono stati eseguiti sia trapianti di polmone singolo sia di doppio polmone anche se, attualmente, la maggior parte dei centri preferisce il trapianto di doppio polmone in quanto è caratterizzato da minori complicanze postoperatorie.

Nei pazienti affetti da IAP associata a cardiopatie congenite complesse va presa in considerazione l'opzione del trapianto cuore-polmone mentre nei pazienti con sindrome di Eisenmenger secondaria a difetti cardiaci semplici deve essere attentamente considerata la possibilità di combinare il trapianto polmonare con la riparazione del difetto cardiaco; peraltro, è stato documentato che nei pazienti affetti da sindrome di Eisenmenger da difetto interventricolare il trapianto cuore-polmone ha determinato risultati migliori in termini di sopravvivenza rispetto al trapianto di polmone con riparazione del difetto⁹⁵.

La sopravvivenza globale dopo un intervento di trapianto per IAP è del 45-50% a 5 anni⁹⁶.

Algoritmo terapeutico

Un algoritmo terapeutico per i pazienti affetti da IAP prodotto in base ai risultati dei trial clinici è riportato nella Figura 3¹⁷.

L'algoritmo terapeutico è indirizzato esclusivamente ai pazienti affetti da IAP (gruppo 1 della classificazione diagnostica) e non risulta appropriato per le forme di ipertensione polmonare appartenenti agli altri gruppi e in particolare per i pazienti affetti da ipertensione polmonare associata a patologie del cuore sinistro (gruppo 2) e a patologie del parenchima polmonare (gruppo 3). Inoltre, i trattamenti inclusi nell'algoritmo terapeutico sono stati valutati prevalentemente nella IAPI, nella IAP associata ad assunzione di farmaci anoressizzanti, a MTC e a cardiopatie congenite (corrette o non corrette chirurgicamente). L'estrapolazione delle raccomandazioni di questo algoritmo ad altri sottogruppi di pazienti con IAP deve essere fatta con estrema cautela.

Dopo la diagnosi di IAP l'approccio terapeutico iniziale prevede l'adozione dei provvedimenti di carattere generale e l'inizio della terapia di supporto che include i farmaci anticoagulanti orali (se non sono presenti controindicazioni), i diuretici in caso di ritenzione idrica, l'O₂-terapia nei pazienti ipossiemici e la digitale in presenza di scompenso cardiaco destro refrattario e/o di aritmie sopraventricolari; va inoltre valutata la necessità di seguire programmi di riabilitazione fisica controllata per evitare il decondizionamento e l'ipotrofia muscolare.

Data la complessità delle successive valutazioni diagnostiche e delle opzioni terapeutiche disponibili, è fortemente raccomandato che i pazienti con IAP vengano riferiti a centri specializzati nella cura di questa patologia.

Il test acuto di vasoreattività deve essere eseguito in tutti i pazienti affetti da IAP, anche se i pazienti con IAPI e IAP associata all'assunzione di anoressizzanti hanno la probabilità più alta di presentare una risposta acuta favorevole e quindi di beneficiare dalla terapia con calcioantagonisti ad alte dosi. I pazienti vasoreattivi, definiti secondo precisi e specifici criteri, devono iniziare il trattamento con calcioantagonisti alle massime dosi tollerate; inoltre, dopo 3-4 mesi deve essere verificata la persistenza di una risposta adeguata al trattamento (definita come: presenza di condizioni cliniche stabili in classe funzionale NYHA I o II associata alla documentazione di un significativo miglioramento del profilo emodinamico).

I pazienti *non responder* al test acuto di vasoreattività che presentano condizioni cliniche configuranti una classe funzionale NYHA II devono essere trattati con un antagonista recettoriale dell'ET-1 o con un inibitore della PDE5.

I pazienti *non responder* al test acuto di vasoreattività e i pazienti *responder* che rimangono (o progrediscono) in classe funzionale NYHA III devono intraprendere terapia con un antagonista recettoriale dell'ET-1 o con un inibitore della PDE5 o con un prostanoidi. Non sono disponibili studi di confronto diretto tra i diversi farmaci per cui non è possibile fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la scelta della classe di farmaci da utilizzare come terapia di prima linea. Nel singolo paziente la scelta del farmaco si basa su diversi fattori tra cui la presenza di approvazione ufficiale, la modalità di somministrazione, i potenziali effetti indesiderati, la preferenza del paziente e l'esperienza raccolta nei singoli centri. In alcuni centri di riferimento viene ancora utilizzato l'epoprostenolo come terapia di prima linea nei pazienti in classe NYHA III sulla base della dimostrazione di effetti favorevoli in termini di sopravvivenza.

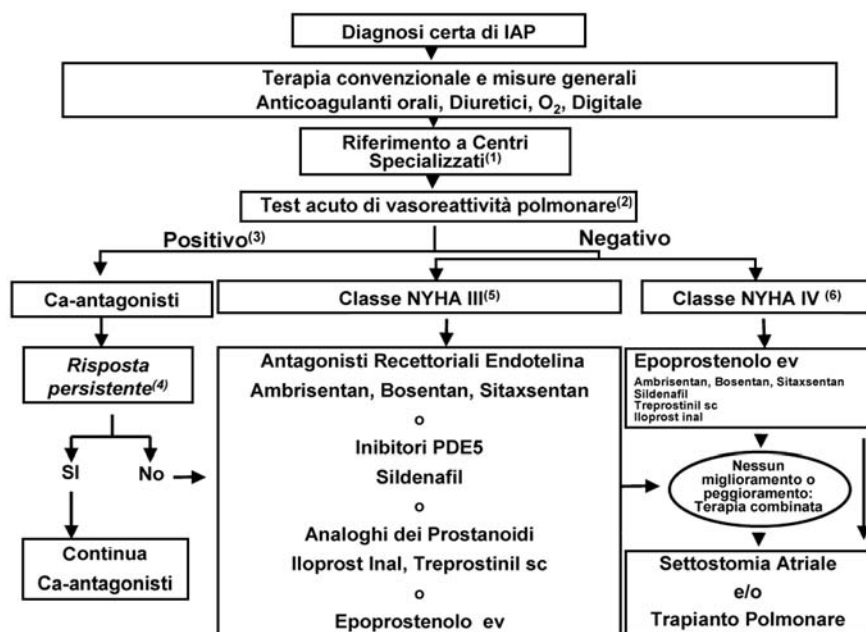


Figura 3. Algoritmo terapeutico.

- (1) Data la complessità del test acuto di vasoreattività e delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili, è fortemente raccomandato il riferimento dei pazienti con IAP a centri specializzati.
- (2) Tutti i pazienti con IAP devono eseguire il test acuto di vasoreattività polmonare, anche se l'incidenza di risposte positive è maggiore nelle forme di IAP e nelle forme associate all'assunzione di anoreizzanti orali.
- (3) Il test acuto di vasoreattività polmonare si definisce positivo quando si osserva una riduzione della pressione arteriosa polmonare media di almeno 10 mmHg che raggiunge valori ≤ 40 mmHg, associata a incremento o assenza di variazioni dei valori di portata cardiaca durante la somministrazione di NO per via inalatoria. Epoprostenolo per via endovenosa o adenosina per via endovenosa pur consigliati nelle linee guida espongono ad effetti indesiderati potenzialmente pericolosi come ipotensione sistemica e reazioni vagali.
- (4) Una risposta persistente ai calcioantagonisti è definita dal raggiungimento di una classe funzionale NYHA I o II associata alla documentazione di significativo miglioramento del profilo emodinamico dopo 3-4 mesi di terapia.
- (5) Nei pazienti in classe funzionale NYHA III, la terapia di prima linea può includere gli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1 per via orale, gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5) per via orale, gli analoghi dei prostanoidi e l'infusione endovenosa continua di epoprostenolo. Bosentan ed ambrisentan sono approvati anche per il trattamento dei soggetti in classe funzionale NYHA II.
- (6) È opinione di molti esperti che il paziente instabile in classe NYHA IV debba essere trattato con epoprostenolo in infusione endovenosa continua (miglioramento della sopravvivenza, esperienza mondiale e rapidità di effetto).

La somministrazione endovenosa continua di epoprostenolo viene considerata la terapia di prima linea nei pazienti con IAP in classe funzionale NYHA IV data la documentazione di un effetto prognostico favorevole in questo contesto. Sebbene sia gli antagonisti recettoriali dell'ET-1 che gli inibitori della PDE5 siano stati approvati per il trattamento dei pazienti in classe funzionale NYHA IV, soltanto un numero esiguo di questi pazienti è stato incluso negli SCC che hanno valutato gli effetti di tali farmaci. Per tale ragione, nella maggior parte dei centri di riferimento questi farmaci vengono utilizzati come terapia di seconda linea nei pazienti severamente compromessi.

La terapia di combinazione sequenziale può essere considerata nei pazienti che presentano una risposta clinica inadeguata al primo trattamento (pazienti che non migliorano o deteriorano nonostante il trattamento). Non sono stati ancora definiti protocolli specifici che stabiliscano il *timing* della combinazione e la posologia dei singoli farmaci con lo scopo di limitare i potenziali effetti indesiderati del trattamento. È tuttavia raccomandabile che la terapia di combinazione venga effettuata esclusivamente nei centri di riferimento che hanno una maggior esperienza nella gestione complessiva di questi pazienti.

La settostomia atriale e/o il trapianto di polmone sono indicati nei pazienti con IAP che presentano una risposta

clinica inadeguata nonostante terapia medica massimale o qualora i trattamenti farmacologici non siano disponibili. Queste procedure dovrebbero essere eseguite solo in centri esperti.

Riassunto

La terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare (gruppo 1 della classificazione clinica) è stata caratterizzata recentemente da notevoli progressi soprattutto nel trattamento farmacologico. Fino a pochi anni fa erano disponibili solo presidi medici aspecifici per il trattamento dello scompenso ventricolare destro (digitale, diuretici) e farmaci vasodilatatori come i calcioantagonisti per i pochi casi che rispondevano favorevolmente al test acuto di vasoreattività. Inoltre da alcuni studi non controllati era emerso un effetto favorevole della terapia anticoagulante orale. Negli ultimi 15 anni (ed in particolare negli ultimi 8) sono stati realizzati numerosi studi clinici controllati che hanno confermato l'efficacia in termini di capacità funzionale e di miglioramento clinico ed emodinamico di tre classi di farmaci mirati che possiedono proprietà sia di vasodilatazione sia di riduzione della proliferazione delle cellule della parete delle arteriole polmonari: i prostanoidi, gli antagonisti recettoriali dell'endotelina e gli inibitori della fosfodiesterasi 5. Tali acquisizioni hanno consentito di proporre un algoritmo terapeutico basato su evidenze scientifiche affidabili. Il trattamento inizia con l'applicazione di misure di carattere generale (attività fisica, con-

trollo della fertilità, prevenzione delle infezioni respiratorie, ecc.) e della terapia medica di supporto (terapia anticoagulante, diuretici, ossigenoterapia, digitale). I pazienti *responder* al test di vasoreattività polmonare (10% dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica) vengono trattati con i farmaci calcioantagonisti ad alte dosi. I pazienti *non responder* al test acuto di vasoreattività vengono trattati con i farmaci mirati che possono essere utilizzati sia in monoterapia sia in combinazione. In genere si inizia con un farmaco somministrabile per via orale e quindi si associa sequenzialmente un secondo farmaco di un'altra classe in caso di inefficacia della monoterapia. La terapia di combinazione va effettuata in centri di riferimento che abbiano una larga esperienza nell'utilizzo dei trattamenti mirati e dei loro importanti effetti indesiderati. In caso di inefficacia della terapia medica si prendono in considerazione sia la settostomia atriale sia l'inserimento in lista per trapianto polmonare o cardiopolmonare. Le attuali terapie disponibili non consentono una guarigione e pertanto ulteriori progressi sono necessari nell'immediato futuro.

Parole chiave: Antagonisti della fosfodiesterasi 5; Antagonisti recettoriali dell'endotelina; Chirurgia; Ipertensione polmonare; Terapia medica.

Ringraziamenti

Ringraziamo gli infermieri del Centro di Diagnosi e Trattamento dell'Ipertensione Polmonare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Giuseppe Albanese e Fiammetta Iori per l'assidua e professionale assistenza ai pazienti.

Bibliografia

- Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9.
 - Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
 - Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al, for the Task Force on the management of grown up congenital disease, European Society of cardiology and the ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1035-84.
 - Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
 - Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation* 1989; 80: 1198-206.
 - Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
 - Hervé P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
 - Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 1446-9.
 - Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder RR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 929-33.
 - Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
 - Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-21.
 - Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-7.
 - Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
 - Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agents for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998; 12: 265-70.
 - Sitbon O, Humbert M, Ios V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? [abstract] *Am J Resp Crit Care Med* 2003; 167: A440.
 - Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
 - Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
- Le linee guida riassumono in maniera analitica e semplice gli aspetti patobiologici, fisiopatologici e clinici dell'ipertensione arteriosa polmonare.**
- Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-41.
 - Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 484-8.
 - Galiè N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001; 17: 1-3.
 - Nootens M, Kaufmann E, Rich S. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1475-6.
 - Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
 - Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 890-6.
 - Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123-37.
- Questa rassegna descrive le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e il razionale d'uso dei diversi prostanoidi (farmaci analoghi della prostaciclina) disponibili per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, nonché gli studi clinici controllati che ne hanno documentato l'efficacia.**
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
 - Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with convention-

- al therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
27. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
28. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
29. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
30. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Hess DM, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-3.
31. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
32. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin). A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-8.
33. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1433-9.
34. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 357-62.
35. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.
36. Rich S, McLaughlin VV. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1184-7.
37. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al, for the Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
38. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
39. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-902.
40. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-5.
41. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al, for the Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
42. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195-1203.
43. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-43.
44. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 209-14.
45. Tapson VF, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129: 683-8.
46. Sitbon O, Manes A, Jais X, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 1-5.
47. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al, for the Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
48. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
49. Galiè N, Manes A, Branzi A. **The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res 2004; 61: 227-37. Questa rassegna descrive le caratteristiche dell'endotelina-1, un polipeptide prodotto principalmente dalle cellule endoteliali con potente effetto vasocostrittore, pro-mitogeno e profibrotico.**
50. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
51. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.
52. Clozel M, Breu V, Gray GA, Löffler BM. In vivo pharmacology of Ro 46-2005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl 8): S377-S379.
53. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
54. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
55. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
56. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
57. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
58. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.
59. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al, for the STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
60. Barst R, Langleben D, Badesch BD, et al, for the STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-56.
61. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest* 2008; 134: 775-82.

62. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-35.
63. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-9.
64. Wharton J, Strange JW, Møller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 105-13.
65. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-96.
66. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
67. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-9.
68. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41.
69. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-7.
70. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
71. Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 917-21.
72. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851.e1-e5.
73. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
74. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
75. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al, for the SUPER Study Group. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-22.
76. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when co-prescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107-12.
77. Galiè N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy in pulmonary arterial hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study [abstract]. *Eur Heart J* 2008; 29 (Suppl): 519.
78. Wrishko RE, Dinghamse J, Yu A, Darstein C, Phillips DL, Mitchell MI. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 610-8.
79. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
80. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeier J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-10.
81. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-4.
82. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 469-75.
83. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
84. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691-4.
85. Simonneau G, Rubin L, Galiè N, et al, for the PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.
86. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-5.
87. Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449-58.
88. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
89. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003; 58: 797-800.
90. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 977-83.
91. Ciarka A, Vachiéry JL, Houssière A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 1831-7.
92. Naeije R, Vachiéry JL. Medical therapy of pulmonary hypertension. Conventional therapies. *Clin Chest Med* 2001; 22: 517-27.
93. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-55.
94. Boujoukos AJ, Martich GD, Vega JD, Keenan RJ, Griffith BP. Reperfusion injury in single lung transplant recipients with pulmonary hypertension and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 439-48.
95. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 731-7.
96. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Bocek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 880-92.