Il trattamento medico dell'ipertensione polmonare

Carmine Dario Vizza, Roberto Poscia, Roberto Badagliacca, Alfred Nona, Eleonora Crescenzi, Cristina Gambardella, Beatrice Pezzuto, Francesco Fedele

Centro Ipertensione Polmonare Primitiva e Forme Associate
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari Respiratorie e Morfologiche
Università di Roma La Sapienza

Introduzione

La terapia dell'ipertensione polmonare (IP) ha subito una rapida evoluzione negli ultimi anni per i progressi che si sono ottenuti nelle forme di ipertensione arteriosa polmonare (IAP, I gruppo della classificazione WHO). Attualmente non abbiamo studi clinici controllati che riguardano le altre forme di IP (IP secondaria a pneumopatie, IP cronica tromboembolica, IP secondaria a cardiopatie sinistre), e pertanto riassumeremo i risultati della terapia "specifica" della IAP dopo aver brevemente descritto il trattamento terapeutico "standard".

Terapia medica standard

Si basa principalmente sul trattamento sintomatico dell'insufficienza cardiaca congestizia con l'uso di diuretici dell'ansa e anti-aldosteronici. I diuretici possono essere utilizzati ad alte dosi, anche in presenza di una relativa ipotensione, in quanto la pressione di riempimento ventricolare destra è spesso elevata e non si verificano riduzioni significative della gittata sistolica.

L'uso degli ACE-inibitori è controverso per il rischio di vasodilatazione sistemica ed ipotensione severa. Infatti, nei pazienti con IAP la pressione sistemica è mantenuta a livelli normali per un'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e l'uso di un ACE-inibitore può provocare una vasodilatazione che non è compensata da un aumento della portata cardiaca per incapacità del ventricolo destro di aumentare la gittata sistolica. La terapia anticoagulante ha un razionale basato sul rilievo istologico di trombosi in situ e sui risultati di studi clinici osservazionali che hanno dimostrato come ci sia un miglioramento della sopravvivenza nel gruppo di pazienti trattati con anticoagulante rispetto ad un gruppo storico di controllo. Sulla base di tali risultati la terapia con anticoagulanti orali andrebbe implementata in tutti i pazienti con IAP in assenza di rischi emorragici mantenendo un INR tra 1.5 e 2.

Infine nella gestione del paziente devono essere considerati alcuni aspetti generali quali: evitare l'esposizione alle alte quote e l'esercizio fisico eccessivo, trattare in modo aggressivo le infezioni, programmare una profilassi anti-influenzale, e nelle donne sconsigliare la gravidanza (la mortalità raggiunge il 50%). L'ossigeno-terapia è indicata nei pazienti con SpO2 inferiore al 90%.

Calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti sono farmaci molto efficaci nel trattamento di un sottogruppo di pazienti con IAP responsivi ad un test acuto di vasoreattività. L'esame viene solitamente eseguito con ossido nitrico per via inalatoria (iNO) alla dose di 20-40 ppm e il test è considerato positivo quando si verifica una riduzione della pressione media polmonare di almeno 10 mmHg e con il raggiungimento di valori al di sotto dei 40 mmHg, con portata cardiaca invariata o aumentata rispetto alle condizioni basali.

I pazienti che rispondono a queste caratteristiche possono beneficiare della terapia con calcio-antagonisti ad alte dosi (nifedipina 30 mg/die o diltiazem 120 mg/die aumentando sino alla massima dose tollerata). È importante monitorare i pazienti perché solo il 50% dei casi risponde a lungo termine[1]. Nelle forme di IP secondaria a pneumopatia non esistono studi controllati che dimostrino un effetto emodinamico e clinico benefico, inoltre l'abolizione della vasocostrizione ipossica può condurre ad un peggioramento del rapporto V'/Q' (ventilazione/perfusione, polmonare) con riduzione della PaO_2.

Farmaci specifici per l'ipertensione arteriosa polmonare

Il razionale delle terapie specifiche dell'ipertensione arteriosa polmonare si basa sulla correzione della disfunzione endoteliale, considerata un momento patogenetico centrale nello sviluppo della malattia.

Gli obiettivi della terapia sono:

- la correzione del deficit di produzione della prostaciclina (prostanoidi)
- l'antagonismo dell' endotelina (antagonisti recettoriali dell' endotelina)
- la correzione del deficit di ossido nitrico (NO) (inibitori della fosfodiesterasi- 5).

Prostanoidi

I prostanoidi, analoghi della prostaciclina, agiscono legandosi ad un recettore specifico (IP_1) che promuove un aumento dell'AMPc intracellulare attraverso l'attivazione di una kinasi. I livelli dell'AMPc intracellulare sono regolati dal sistema delle fosfodiesterasi-3 che lo degradano a AMP. Tutti gli effetti biologici dei prostanoidi (vasodilatazione, antiaggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce) sono mediati dall' AMPc e presuppongono la presenza di recettori IP_1 sulle cellule bersaglio.

Epoprostenolo

È un analogo sintetico della prostaciclina con una potente azione vasodilatante, antiaggregante piastrinica ed antiproliferativa. Il farmaco ha un'emivita molto breve (circa 2 minuti) e per tale motivo deve essere somministrato per via endovenosa continua attraverso un catetere venoso centrale. L'Epoprostenolo è stato il primo farmaco disponibile per la terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare; l'approvazione è venuta dopo una serie di studi pilota e uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato open-label condotto in pazienti con IAP idiopatica in III o IV classe NYHA. Il farmaco, dopo 12 settimane di trattamento, migliorava non solo la tolleranza allo sforzo e le condizioni emodinamiche, ma anche la sopravvivenza[2]. Un altro studio con disegno analogo condotto in pazienti con IAP associata a sclerodermia in III o IV classe NYHA confermava il miglioramento emodinamico e della capacità di esercizio fisico[3]. Successivamente due studi retrospettivi hanno dimostrato una migliore sopravvivenza dei pazienti trattati con Epoprostenolo rispetto ad un gruppo di controllo storico[4] o alla sopravvivenza attesa[5] calcolata con una formula validata dalla NIH. I dati di questi studi sono concordanti e rinforzano il concetto che tale terapia non va iniziata troppo tardi in quanto i pazienti che iniziano in III classe NYHA hanno una sopravvivenza nettamente migliore rispetto a quelli che iniziano in IV classe NYHA.

Il trattamento con Epoprostenolo è indicato nei pazienti con compromissione più grave (III-IV classe NYHA) e va condotto in centri specializzati per la complessità della gestione del farmaco e delle possibili complicazioni connesse con l'accesso venoso a permanenza (infezioni locali, sepsi).

Iloprost

Questo farmaco è un analogo stabile della prostaciclina con una emivita di circa 50 minuti, è stato utilizzato inizialmente per la terapia dell'ipertensione polmonare attraverso la somministrazione endovenosa. Più recentemente è stata proposta la via inalatoria nel tentativo di rendere selettiva l'azione del farmaco a livello del circolo polmonare. Il farmaco ha avuto l'indicazione per il trattamento della IAP idiopatica grazie ad un ampio studio controllato vs placebo[6], che ha dimostrato un miglioramento della tolleranza allo sforzo e della situazione clinica valutata con un end-point combinato (miglioramento del 10% della distanza percorsa nel test della marcia e un miglioramento nella classe funzionale NYHA in assenza di clinical worsening o decesso del paziente). I risultati clinici erano superiori nel gruppo della IAP idiopatica rispetto alle altre forme studiate (IAP associata a connettiviti, ipertensione polmonare cronica tromboembolica). I dati riguardanti l'Iloprost per via inalatoria a lungo termine sono contrastanti. In uno studio non controllato in aperto, 24 pazienti con IAP idiopatica sono stati trattati per un anno con Iloprost per via inalatoria (dose 100-150 mcg in 6-8 inalazioni giornaliere), ottenendo uno stabile miglioramento della capacità d'esercizio (aumento della distanza percorsa al test della marcia di 75 m) e dell'emodinamica polmonare[7]. In contrasto nello studio di Opitz et al[8] (76 pazienti con IAP idiopatica in II o III classe NYHA trattati con Iloprost per via inalatoria e seguiti per circa 18 mesi), i risultati a lungo termine erano più deludenti: 11 pazienti (14%) andavano incontro all'*exitus*, 6 pazienti (9%) subivano un trapianto polmonare, 25 pazienti (33%) dovevano sostituire il farmaco con un prostanoide per via infusionale, 16 pazienti (23%) ricevevano un'ulteriore terapia orale. La sopravvivenza senza eventi a 1 e 2 anni era rispettivamente del 53% e 29%. L'Iloprost per via inalatoria ha indicazione per il trattamento delle forme di IAP idiopatica in III-IV classe NYHA. Il dosaggio iniziale è di 2.5 mcg 6-9 volte al giorno per salire sino a 5 mcg 9 volte al giorno.

Con l'Iloprost per via inalatoria gli effetti collaterali sistemici tipici dei prostanoidi per via sistemica (dolori muscolari, rossore cutaneo, diarrea) sono meno importanti, ma può verificarsi broncospasmo. I limiti alla terapia con Iloprost per via inalatoria sono le frequenti inalazioni (6-9 al giorno) e la necessità di associare un altro farmaco per mantenere un'efficace risposta clinica.

Treprostinil

Il Treprostinil è un prostanoide chimicamente stabile e con una lunga emivita (circa 4 ore), per queste caratteristiche è stato sviluppato per la somministrazione sottocutanea. Il farmaco è stato approvato per il trattamento della IAP grazie ai risultati di un ampio studio in doppio cieco randomizzato controllato con placebo in pazienti con IAP in classe funzionale II, III, IV (forme idiopatiche o associate a malattie del tessuto connettivo o a shunt sistemico-polmonare). Questo studio ha dimostrato il miglioramento della capacità d'esercizio e della emodinamica[9]. L' effetto è dose-correlato e non tutti i pazienti hanno potuto aumentare il farmaco in maniera adeguata per gli eventi avversi locali (dolore e reazione infiammatoria nel sito d'infusione).

Per quanto riguarda i risultati a lungo termine nei pazienti con IAP idiopatica il miglioramento della sopravvivenza è sostanzialmente sovrapponibile a quanto si ottiene con l'Epoprostenolo rispetto alla sopravvivenza attesa[10]. La terapia con Treprostinil sottocutaneo va iniziata alla dose di 1.25 ng/kg/min ed aumentata progressivamente sino alla massima dose tollerata nelle settimane successive (per ottenere un effetto clinico è necessario arrivare a dosi di almeno 14 ng/kg/min). Oltre agli effetti collaterali tipici dei prostanoidi somministrati per via sistemica (diarrea, dolori muscolari, arrossamento cutaneo) un limite del Treprostinil è legato agli effetti locali (dolore e arrossamento nel punto di infusione) che tendono a durare solo per i primi giorni dal cambiamento del sito di infusione. Per la

gestione del dolore locale è possibile utilizzare preparati topici (cortisonici, antidolorifici) o farmaci per via sistemica (FANS, steroidi, oppiacei). Negli US il farmaco è stato approvato anche per la somministrazione endovenosa ed un recente studio ha dimostrato come il Treprostinil possa sostituire la terapia con Epoprostenolo ottenendo gli stessi risultati clinici, ma con una dose di farmaco più alta (circa il doppio)[11].

Antagonisti recettoriali dell'endotelina

L'endotelina-1 rappresenta uno dei più potenti vasocostrittori prodotti dall'organismo, esplica le sue azioni biologiche attraverso l'interazione con due recettori ET_A ed ET_B. I recettori ET_A promuovono un effetto vasocostrittore e di proliferazione cellulare, mentre i recettori ET_B hanno un effetto diverso a seconda che si trovino sulle cellule endoteliali (vasodilatazione mediata da liberazione di ossido nitrico) o sulle cellule muscolari lisce (vasocostrizione).

Bosentan

È un antagonista dei recettori ET_A e ET_B dell'endotelina, attivo per via orale.

Il Bosentan ha avuto l'indicazione per il trattamento della IAP grazie a due studi multicentrici randomizzati in doppio cieco controllati con placebo che hanno dimostrato un miglioramento dell'emodinamica[12], della tolleranza allo sforzo e della situazione clinica[13] (rallentamento del peggioramento clinico valutato con un end-point combinato) in pazienti con IAP idiopatica o associata a malattie del connettivo in III-IV classe NYHA. Questi risultati sono stati confermati anche in pazienti con IAP associata a cardiopatie congenite[14] e in pazienti in II classe NYHA[15]. I dati a lungo termine confermano l'efficacia del Bosentan nei pazienti con IAP idiopatica in III classe funzionale: iniziare con il farmaco orale eventualmente associato ad altre terapie in caso di deterioramento clinico migliora la sopravvivenza rispetto a quella attesa[16].

Si è recentemente concluso uno studio randomizzato controllato vs placebo che prevedeva l'uso di Bosentan in pazienti con IP cronica tromboembolica non suscettibili di correzione chirugica. I dati non sono stati ancora pubblicati, ma i risultati mostrano un miglioramento significativo dell'emodinamica polmonare senza modificazioni della tolleranza allo sforzo.

Il farmaco è generalmente ben tollerato, si inizia con la dose di 62.5 mg due volte al giorno e dopo 4 settimane si aumenta alla dose di 125 mg due volte al giorno. In circa il 10% dei pazienti si osserva un aumento degli enzimi epatici che si normalizza riducendo il dosaggio o interrompendo il trattamento. Per tale motivo è necessario sottoporre i pazienti ad un monitoraggio mensile delle transaminasi (misura richiesta anche nel trattamento con Sitaxentan e Ambrisentan). Nelle donne fertili è importante utilizzare un metodo anticoncezionale sicuro perché il farmaco è teratogeno come gli altri antagonisti recettoriali dell'endotelina (Sitaxentan e Ambrisentan). Da segnalare interazioni farmacologiche con la glibenclamide e la ciclosporina che controindicano l'uso contemporaneo di tali farmaci.

Sitaxentan

Il Sitaxentan è un antagonista selettivo del recettore ET_A avendo un'affinità circa 6500 volte per questo recettore rispetto all' ET_B. Il farmaco è stato approvato grazie ai risultati di due studi multicentrici randomizzati controllati con placebo che hanno arruolato pazienti con IAP idiopatica, associata a malattie del connettivo, cardiopatie congenite. In entrambi gli studi il Sitaxentan ha dimostrato un miglioramento della tolleranza allo sforzo (distanza percorsa al test della marcia), della classe NYHA e dell'emodinamica polmonare. In uno dei due studi era previsto anche un braccio in aperto con Bosentan e il Sitaxentan ha mostrato una efficacia clinica sovrapponibile con una minore incidenza di aumento delle transaminasi.

I dati a lungo termine in aperto che hanno confrontato il Sitaxentan con il Bosentan documentano una efficacia paragonabile con i due farmaci con un trend più favorevole per il Sitaxentan in termini di peggioramento clinico, di mortalità e di durata in monoterapia. In particolar modo, nell'estensione dello STRIDE 2 (STRIDE 2X)[17], questo trend di miglioramento favorevole per il Sitaxentan è ancor più evidente nella sub-popolazione con Ipertensione Arteriosa Polmonare secondaria a connettivopatie, sia in termini di efficacia che di safety. Questi ultimi dati vanno interpretati con cautela in quanto lo studio non era in doppio cieco, ma supportano il concetto di una efficacia a lungo termine del Sitaxentan.

Il Sitaxentan ha un'azione inibente il CYP2C9 (il principale enzima epatico responsabile del metabolismo del warfarin); per tale interazione i dosaggi degli anticoagulanti orali vanno ridotti di circa la metà per ottenere lo stesso INR terapeutico. Sebbene Sitaxentan abbia una miglior tollerabilità epatica rispetto al Bosentan, è comunque consigliato un monitoraggio mensile delle aminotransferasi epatiche. Attualmente il farmaco è approvato in Italia con il dosaggio di 100 mg/die in monosomministrazione giornaliera per il trattamento dei pazienti con IAP idiopatica o associata a malattie del connettivo in III classe funzionale.

Ambrisentan

È un antagonista selettivo per il recettore ET_A con emivita lunga (circa 15 ore) e senza importanti interazioni con altri farmaci. Il farmaco è stato approvato negli US per il trattamento di pazienti con IAP in II-IV classe funzionale grazie a due studi clinici controllati (ARIES-1 e ARIES-2)[18-19]. L'Ambrisentan ha dimostrato di essere efficace nel migliorare la tolleranza

allo sforzo, la situazione clinica (classe funzionale e ritardo del peggioramento clinico) e l'emodinamica in pazienti con IAP idiopatica o associata a malattie del connettivo o cardiopatie congenite con shunt. Inoltre nello studio a lungo termine i pazienti con IAP idiopatica trattati con Ambrisentan hanno mostrato una sopravvivenza migliore rispetto a quella attesa. Nel corso di questi studi l'incidenza di aumento delle transaminasi è stata piuttosto bassa (circa il 2.5%), mentre un effetto collaterale piuttosto frequente è stato la comparsa di edemi declivi (circa il 25% con la dose di 10 mg/die). Il farmaco necessita del monitoraggio mensile delle transaminasi ed è somministrabile in unica dose giornaliera iniziando con 5 mg e aumentando a 10 mg se tollerato. L'Ambrisentan sarà disponibile in Italia nel 2009.

Inibitori della fosfodiesterasi-5

Questa categoria di farmaci agisce bloccando la fosfodiesterasi-5, l'enzima che promuove la trasformazione del GMPc in GMP. L'aumento del GMPc intracellulare (mediatore degli effetti dell'ossido nitrico) causa acutamente vasodilatazione e cronicamente un effetto antiproliferativo sulle cellule muscolari lisce.

Sildenafil

Un recente studio controllato (SUPER-1)[20] ha dimostrato la sua efficacia nel trattamento di pazienti con IAP idiopatica, associata a malattie del connettivo, cardiopatie congenite, in II-IV classe NYHA. Nel corso dello studio durato 16 settimane si è assistito ad un miglioramento emodinamico, della clinica e della tolleranza allo sforzo. Anche i risultati a lungo termine suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza rispetto a quella attesa. Il farmaco è risultato molto ben tollerato senza effetti avversi maggiori. Alcuni lavori suggeriscono un effetto favorevole nelle forme di IP secondaria a pneumopatie[21] e nelle forme tromboemboliche croniche distali[22].

Il farmaco è stato approvato per il trattamento della IAP al dosaggio di 20 mg tre volte al giorno che rappresenta il dosaggio più basso utilizzato nello studio SUPER-1, mentre gli effetti emodinamici più favorevoli ed i risultati dello studio di estensione a lungo termine si sono ottenuti con il dosaggio di 80 mg tre volte al giorno.

Tadalafil

Sono in corso studi controllati con tale molecola, ed i risultati sono previsti per l'inizio del 2009.

Terapia di combinazione

In una malattia gravata da morbilità e mortalità così alte appare razionale tentare una terapia di associazione che utilizzi farmaci che hanno come target diversi meccanismi patogenetici. Numerosi studi pilota hanno esplorato tutte le possibili combinazioni tra le tre categorie di farmaci che abbiamo a disposizione per il trattamento della IAP con risultati che sembrano favorevoli. Prendendo spunto da questi lavori sono stati condotti alcuni studi di combinazione:

- Breath-2 (Bosentan+Epoprostenolo). Lo studio era sottodimensionato, si è osservato un trend nel miglioramento emodinamico senza differenze significative nel test del cammino[23]
- STEP (Bosentan+Iloprost), COMBI (Bosentan+Iloprost). I risultati sono contrastanti, nel primo studio si è osservato un miglioramento del test della marcia[24], nel secondo non si sono osservate differenze significative[25].
- PACES (Epoprostenolo+Sildenafil), miglioramento della tolleranza allo sforzo e dell'emodinamica[26].

Attualmente sono in corso studi che approfondiscono l'aspetto più interessante, ovvero la terapia di combinazione orale (inibitore della PDE-5 + antagonista recettoriale dell'endotelina).

Procedure di emodinamica interventistica

Nei casi di IAP che sono refrattari alla terapia medica si può tentare una settostomia atriale con pallone nel corso di una procedura di cateterismo cardiaco. Questo trattamento palliativo ha lo scopo di ridurre il sovraccarico delle sezioni destre e consentire un adeguato ritorno venoso a livello delle sezioni sinistre. L'intervento viene effettuato con la tecnica del cateterismo trans-settale utilizzando dei palloni da valvuloplastica di grandezza crescente cercando di ottenere uno shunt destro-sinistro senza desaturazioni eccessive (si cerca di mantenere una saturazione arteriosa intorno al 90%). Con questa tecnica si ottiene una riduzione significativa delle pressioni atriali destre ed un aumento della portata sistemica tale da controbilanciare la desaturazione con conseguente aumento del trasporto di O_2 in periferia[27].

Conclusioni

Nella figura 1 è riassunto l'algoritmo terapeutico che è utilizzato nel nostro centro. Al di là delle semplificazioni connesse con un algoritmo appare chiaro che un aspetto fondamentale, oltre alla valutazione funzionale del paziente, è la stratificazione prognostica comprensiva di un esame emodinamico sia nella fase iniziale che nel follow-up. Talvolta pazienti in III classe NYHA hanno un'emodinamica estremamente compromessa con basso indice cardiaco ed alte pressioni atriali destre. In questo caso è preferibile iniziare una terapia aggressiva con prostanoidi piuttosto che una terapia orale. In questa ottica appare interessante la proposta della McLaughlin e coll.[28], che consigliano, oltre alla classe NYHA, l'utilizzazione di altri fattori nel processo di decisione terapeutica, quali: la rapida progressione clinica, la ridotta tolleranza allo sforzo, l'alta pressione atriale destra e il basso indice cardiaco. I pazienti con tali caratteristiche dovrebbero essere trattati precocemente con prostanoidi. Per quanto

riguarda i trattamenti orali la scelta di quale farmaco usare nel singolo paziente va stabilita in relazione agli studi disponibili che documentano l'efficacia in particolari sottopopolazioni (ad esempio Bosentan nei pazienti con cardiopatie congenite), alla tollerabilità (preferire quelli che hanno minore incidenza di eventi avversi) e non da ultimo all'aspetto economico (Sildenafil alle dosi consigliate di 20 mg x 3 ha un costo pari a circa un quarto di un antagonista recettoriale dell'endotelina). Nel caso dei prostanoidi la scelta si basa sulle capacità del paziente di accettare o di gestire un sistema di erogazione di un farmaco piuttosto che un altro. In ogni caso, dopo aver impostato la terapia iniziale, il paziente deve essere rivalutato periodicamente per "aggiustare" la terapia al fine di ottenere un miglioramento clinico soddisfacente. In questo ambito appare condivisibile il raggiungimento di obiettivi clinici ed emodinamici (II classe NYHA, normalizzazione dell'indice cardiaco e della pressione atriale destra) come proposto da Hoeper e coll. [29]

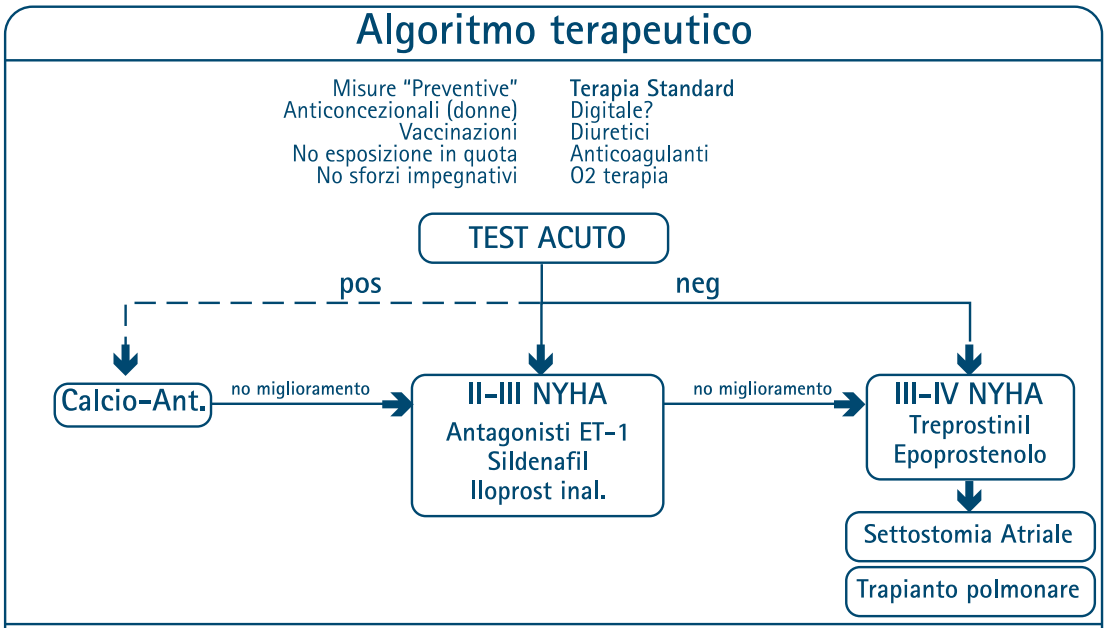

Figura 1: algoritmo terapeutico di pazienti con IAP. Un momento fondamentale è l'esecuzione di una valutazione emodinamica con test di vasoreattività acuto. Se un paziente è responder deve iniziare una terapia con calcio-antagonisti ad alte dosi, se invece non è responsivo o se i benefici clinici con il calcio-antagonista non sono persistenti è necessario iniziare una terapia specifica. La scelta è guidata dalla situazione clinica preferendo i farmaci orali per i pazienti meno compromessi e i prostanoidi per i pazienti in III classe NYHA avanzata o con rapida progressione della malattia.

Bibliografia

1. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. *Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Circulation 2005; 111:3105-3111.
2. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., *The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension.* N Engl J Med 1996;334:296 -302.
3. 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.
4. 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.
5. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. *Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy.* Circulation 2002;106:1477- 82.
6. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.* N Engl J Med 2002; 347:322-329.
7. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. *Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue.* N Engl J Med 2000; 342:1866-1870.
8. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. C*linical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.* Eur Heart J 2005; 26:1895-1902.
9. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. *Continuous subcutaneous infusion of Treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double blind, randomized, placebo-controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:800-804.

[10] Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, Vachiery JL. *Efficacy of long-term subcutaneous Treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension.* Chest. 2006;129:1636-43.

[11] Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, et al. *Transition from intravenous epoprostenol to intravenous Treprostinil in pulmonary hypertension.* Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1586-1589.

[12] 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; 358:1119-1123.

[13] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2002; 346:896-903.

[14] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double- blind, randomized, placebo-controlled study.* Circulation 2006; 114:48-54.

[15] 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; 371:2093-2100.

[16] McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. *Survival with first-line Bosentan in patients with primary pulmonary hypertension.* Eur Respir J 2005; 25:244-249.

[17] Benza RL, Barst RJ, Galie N, et al. *Sitaxentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival.* Chest 2008; 134:775-82.

[18] Oudiz R, Torres F, Frost A, et al. *ARIES-1: A placebo controlled efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest.* 2006;130:121S.

[19] Olschewski H, Galie N, Ghofrani HA, et al. *Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension: Results of the ARIES-2 study. Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:A728.

[20] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.* N Engl J Med 2005; 353:2148-2157.

[21] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. *Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial.* Lancet 2002;360:895-900.

[22] Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. *Long-term treatment with Sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* Eur Respir J. 2007;30:922-7.

[23] 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.

[24] 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.

[25] Hoeper MM, 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.

[26] Simonneau G, Burgess G, Collings L, et al. *Safety and efficacy of combination therapy with Sildenafil and epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) (abstr).* Proc Am Thorac Soc. 2006;3:A58.

[27] 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.

[28] McLaughlin V.V., McGoon M.D.. *Pulmonary Arterial Hypertension.* Circulation 2006;114;1417-1431.

[29] Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. *Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension.* Eur Respir J. 2005;26:858-63.