

L'ipertensione Arteriosa Polmonare oggi

Antonio Sacchetta

Direttore Dipartimento Medicina Interna P.O. De Gironcoli ULSS 7 Conegliano (TV)

Riassunto

L'ipertensione Arteriosa Polmonare è una malattia che ha risvegliato un nuovo interesse nella comunità medica, sia tra i ricercatori che in ambito clinico, per le nuove possibilità terapeutiche offerte.

Vi sono numerosi meccanismi fisiopatologici importanti per la genesi e l'evoluzione dell'IAP. I tre meccanismi per i quali vi sono più dati per terapie mirate coinvolgono l'endotelina, l'ossido nitrico e la prostaciclina.

Similarmente a quanto è accettato come pratica comune nel trattamento delle neoplasie o dello scompenso di cuore, la terapia di combinazione offre le maggiori promesse per indurre il rimodellamento più completo della circolazione polmonare, influenzando sul maggior numero di meccanismi. Le terapie di combinazione coinvolgono farmaci già in commercio o nuovi con proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche migliorate e rappresentano un paradigma clinico emergente per pazienti con scarse chances di trattamento.

Anche farmaci antiproliferativi come l'imatinib sono allo studio e promettenti.

Summary

Pulmonary Arterial Hypertension is an illness that has awakened new interest in the medical world, "from bench to bedside", due to the therapeutic possibilities that nowadays are offered.

There are multiple pathways that are important in the genesis and perpetuation of PAH. The 3 most established pathways for which there are now targeted therapies available include the endothelin pathway, the nitric oxide pathway, and the prostacyclin pathway.

Similar to what is now accepted as the standard of care for the treatment of cancer and left ventricular dysfunction, combination therapy has the greatest promise for inducing the most complete vascular remodeling of the pulmonary vasculature by "shutting down" as many of the pathologic pathways as possible. Combination therapies involving existing therapies or new agents with improved pharmacokinetic and/or pharmacodynamic properties represent an emerging clinical paradigm for patients with sub-optimally managed disease. Antiproliferative medications such as imatinib mesylate show promise and are also currently being investigated further as potential therapies for PAH.

Parole chiave: Ipertensione Arteriosa Polmonare

Key words: Pulmonary Arterial Hypertension

Una sindrome ritenuta rara come l'ipertensione Arteriosa Polmonare (15 casi per milione di adulti in Francia, che raggiungono i 30 nell'area parigina, che scendono a 6 se consideriamo solo l'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) Idiopatica, per scendere a 1.7 nel Belgio - tanto per citare alcune casistiche) è oggetto negli ultimi anni di un rinnovato interesse¹, e ciò per una serie di motivi, che qui cercherò di passare in rassegna.

Innanzitutto è patologia che interessa tutte le fasce di età, dal neonato, affetto da difetti cardiaci congeniti, al molto anziano, disabile per patologie bronco-polmonari croniche. Negli Stati Uniti, dove vi è un fiorire di studi sull'argomento, l'IAP contribuisce a

più di 15.000 decessi l'anno, secondo i dati dei "Centers for Disease Control and Prevention".

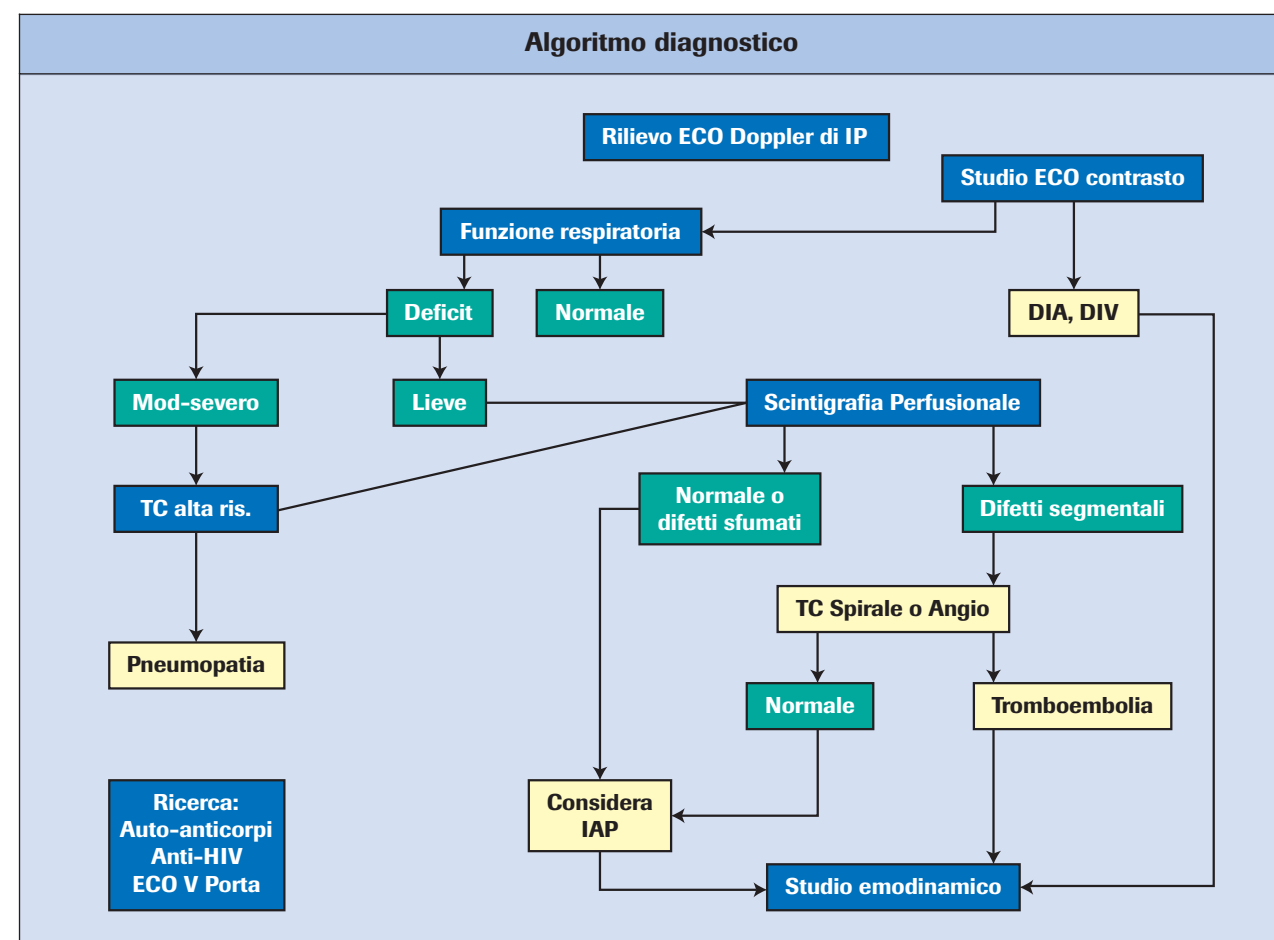
Chi opera nel campo cardiologico e pneumologico si confronta spesso con la problematica dispnea, che, tipicamente da sforzo e comunque con sforzi di intensità precedentemente ben tollerati, è una delle manifestazioni cliniche più comuni dell'IAP. In seconda istanza, è aumentata numericamente la valutazione preventiva dei pazienti che afferiscono agli ambulatori cardiologici o pneumologici, per fattori di rischio familiari (morte di un parente di primo grado in età relativamente giovane) o personali (patologie autoimmuni ad es.), quindi in completa asintomaticità, ma che presentano qualche re-

perto obiettivo od un esame strumentale dubbio o francamente patologico. Il terzo fattore che condiziona la maggiore attenzione a questa patologia è poi l'uso ormai routinario ed estensivo, con le indicazioni più diverse, dell'ecocardiografia color Doppler. Infatti, se l'ECG pecca in sensibilità nel cogliere l'interessamento del cuore destro da parte di un sovraccarico di pressione, l'ecografia ci svela alterazioni della cinetica, la presenza ed il grado di insufficienza tricuspide, senza una significativa compro-

Classificazione di Venezia	
Ipertensione Arteriosa Polmonare:	
1)	Idiopatica
2)	Familiare
3)	associata a: <ul style="list-style-type: none"> - Collagenopatie vascolari - Cardiopatie congenite con shunt - Ipertensione portale - HIV - Farmaci e tossine - Altro (tireopatie, Gaucher, Rendu-Osler, emoglobinopatie, splenectomia, malattie mieloproliferative)
4)	Associata a coinvolgimento veno-capillare. <ul style="list-style-type: none"> - Malattia polmonare veno-occlusiva - Emangiomasiosi capillare polmonare
5)	Ipertensione polmonare persistente del neonato.

Tab. 1

missione del cuore sinistro, tale da far pensare ad una ipertensione polmonare post-capillare, come in cardiologia siamo più usi osservare. Talora il quadro ecografico appare ad una prima valutazione inspiegabile. Si approfondisce quindi l'anamnesi, si scava tra gli esami, e si presentano scenari che diventano più frequenti: clinicamente emerge un sommerso precedentemente non apprezzato. Anche la classificazione dell'ipertensione polmonare si è conseguentemente evoluta negli ultimi anni,



Tab. 2

per cui da quella WHO del 1998² si è passati a quella del terzo Forum Internazionale sull'IAP, svoltosi a Venezia nel 2003³, in cui non si parla più di IAP Primitiva, a fronte di forme secondarie, ma di IAP Idiopatica, e non è solo una questione nominalistica, in quanto i metodi di studio hanno consentito di delucidare molti dei meccanismi fisiopatologici coinvolti (Tab. 1).

Seguono, in seconda posizione nonostante la rilevanza epidemiologica, ma qui meno importanti dal punto di vista tassonomico, l'IP secondaria a malattie del cuore sinistro, quella associata a malattie polmonari (BPCO, interstiziopatie, Sleep-Apnea Sindrome, ecc.), l'IP tromboembolica e si termina, come in tutte le classificazioni, con la miscellanea che comprende tumori, malattie del mediastino, ecc.

Clinica dell'ipertensione polmonare

Come anticipato, può essere del tutto silente, ed allora occorre valutare il contesto clinico, ad esempio nel follow up di una malattia del collagene, soprattutto nel caso della sclerosi sistemica progressiva, da noi meglio nota come sclerodermia, nelle sue varianti (CREST ad es.).

Occorre poi valutare la gravità della malattia, attraverso un percorso clinico-strumentale secondo linee guida⁴ (Tab. 2), che ci consentirà di scegliere la terapia più appropriata utilizzando, analogamente allo scompenso di cuore sinistro, classi funzionali qui denominate NYHA/WHO, dalla I (asintomatici), alla IV (marcata limitazione dell'attività fisica; sintomi presenti anche a riposo).

Utilizzando questa semplice flow chart, eseguibile in strutture anche relativamente periferiche, completata ovviamente con l'ECG, il radiogramma del torace ed esami biochimici di primo e secondo livello (biochimica epatica⁵, funzione renale e tiroidea, ecc.), oltre a quelli su menzionati, possiamo differenziare patologie ancora sommerse, come la malattia tromboembolica cronica, per giungere poi ad identificare le pur meno frequenti forme idiopatiche che qui ci interessano.

Qui vorrei solo sottolineare l'importanza dell'emodinamica polmonare quando, all'interno della sindrome epato-polmonare, si sia instaurata una vera e propria IAP⁶, soprattutto in vista del trapianto ortotopico di fegato⁷.

Cenni di Fisiopatologia

Qui gli spunti di riflessione vogliono essere essenzialmente clinici, per cui accenno solo alla fisiopatologia, che anche qui desta rinnovato interesse, in quanto l'IP è una sorta di paradigma dell'importanza dell'endotelio nella patologia umana.

La lesione centrale infatti è quella vascolare, in particolare l'anatomia patologica identifica tutta una serie di alterazioni, di gravità progressiva, che portano fino alla comparsa delle lesioni plessogeniche. La c.d. genomica funzionale inoltre ha consentito di differenziare le forme sporadiche da quelle familiari in base alle mutazioni, in particolare del gene malattia noto, il Bone Morphogenetic Protein Receptor 2 (BMP2), localizzato nella regione 2q33⁸. Rimando alla "47th annual Thomas L. Petty lung Conference: Cellular and Molecular Pathobiology of Pulmonary Hypertension" dell'American College of Chest Physicians, per un'estensiva ed aggiornata valutazione della ricerca di base in corso⁹.

Proprio la conoscenza del ruolo centrale dell'endotelio e dei recettori per i differenti recettori – agonisti ed antagonisti¹⁰, in questa patologia, ha consentito la sintesi di farmaci specifici, che stanno contribuendo in modo determinante a quella "rivoluzione copernicana", che negli ultimi 15 anni ha consentito di passare da una concezione di totale incurabilità dell'IP a prospettive terapeutiche di assoluto interesse.

Si parte da quello che può essere definito il "Cross-Talk" alveolocapillare, un incrocio di citochine e sede di azione del Calcio, al ruolo dei radicali liberi, al microambiente extracellulare, fondamentale per la traduzione dei segnali ai recettori cellulari, per arrivare al ruolo delle cellule circolanti, col loro bagaglio mobile di segnali e trasduttori di segnali.

Terapia medica: nuovi indirizzi

Così come molteplici e complessi sono i meccanismi fisiopatologici, parimenti lo sono gli approcci terapeutici, anche se si possono sintetizzare in due tipi. Il primo si basa sulla nota reattività dell'arteriola al carico di calcio, e quindi sulla capacità dei farmaci che inibiscono i canali di questo ione nel ridurre la pressione del piccolo circolo, con una vasoreattività limitata dagli effetti negativi, legati alla farmacodinamica, sulla circolazione generale (ipotensione sistemica sintomatica, ecc.)¹¹.

I primi studi utilizzavano come test di valutazione in acuto gli stessi calcio-antagonisti, nonostante ne fosse emersa la pericolosità (persino casi fatali) in corso di scompenso cardiaco destro, anche a dosi convenzionali. Nei primi anni '90, essendo disponibili farmaci per via parenterale (adenosina, epoprostenolo) o inalatoria (NO), con emivita breve, dell'ordine di secondi o minuti, il test di vasoreattività per il trattamento a lungo termine con Ca-antagonisti divenne molto più sicuro. Anche le ultime linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) del giugno 2007 limitano l'uso dei Ca-antagonisti alle forme idiopatiche, escluso il verapamil, sotto stretto follow up e solo dopo aver dimostrato una risposta vasodilatatoria con i farmaci su menzionati⁴.

Nel 2005, Sitbon e colleghi¹² hanno pubblicato uno studio retrospettivo di 557 pazienti con IAP Idiopatica, testati con epoprostenolo (28%) o NO (72%), che ha aiutato a definire i criteri più predittivi di risposta a lungo termine ai Ca-antagonisti. Le recenti linee guida infatti¹³, pubblicate dall'European Society of Cardiology (ESC) propongono un decremento nella mPAP di almeno 10 mm Hg fino a valori di mPAP < 40 mm Hg assieme ad una normale portata cardiaca. Comunque non sono criteri assoluti, ma ci sono ulteriori fattori individuali che contribuiscono alla decisione di trattare o meno un paziente con Ca-antagonisti.

In ogni caso purtroppo, se è vero che i pazienti che rispondono alla vasodilatazione hanno una sopravvivenza di gran lunga superiore a quella degli altri gruppi di pazienti, essi costituiscono una percentuale bassa (12-13%), che si riduce ulteriormente in cronico (6-7%)¹⁴.

Vi è quindi la necessità di un secondo approccio, che è quello endotelio-mediato. Qui a sua volta si hanno tre risvolti: la disfunzione delle cellule endoteliali delle arterie polmonari si traduce in una diminuzione di prostaciclina e di ossido nitrico (NO), associate ad un aumento della produzione di endotelina (ET)¹⁵.

Sono stati infatti studiati ormai da più di dieci anni farmaci analoghi della prostaciclina, che è normalmente il più potente inibitore endogeno dell'aggregazione piastrinica e possiede proprietà citoprotettive ed antiproliferative. Non è chiaro se l'alterazione delle vie metaboliche della prostaciclina svolga un ruolo causale o sia una naturale conseguenza dell'ipertensione arteriosa polmonare. Le prime esperienze sull'uomo sono state raccolte con

l'utilizzo di un sale sintetico della prostaciclina: l'**Epoprostenolo - Flolan**[®].

Questo ha un'emivita di 3-5 m', quindi necessita di infusione e.v. continua, cominciando con 2-4 ng/Kg/min, fino a raggiungere, dopo alcune settimane, la dose ottimale di 20-40 ng/Kg/min. La modalità di somministrazione richiede un port a cath e la tachifilassi è la regola.

Si è quindi sviluppato un altro analogo della prostaciclina, il **Teprostnil - Remodulin**[®], che, avendo un'emivita di 3 h, viene dato sottocute, anch'esso in pompa, alla dose massima di 22 ng/Kg/min^{16, 17}, è stato approvato dal 2002 dalla FDA. Un recente studio ha dato buoni risultati anche per via e.v.; in tal caso si evierebbe al dolore nel sito dell'applicazione sc., in alcuni casi assai intenso, ma rispetto all'Epoprostenolo vi sarebbe il vantaggio, oltre all'emivita più lunga, di maggiore stabilità alla temperatura ambiente e quindi possibilità di preparazione ogni 48 anziché 24 ore, rivelandosi logisticamente più pratico per il paziente¹⁸.

Anche in Italia, prodotto e commercializzato proprio da un'azienda italiana, è a disposizione l'analogo inalatorio – l'**Iloprost - Ventavis**[®], con un'emivita di 60-100 min, per cui viene nebulizzato in ca. 10 m' alla dose di 2.5-5 mg per 6-9 volte al dì¹⁹.

Un analogo della prostaciclina per via orale, il **Beraprost - Bedadrak**[®], è stato approvato in Giappone ed in Corea del Sud, ma non dalla FDA né dall'EMA²⁰⁻²¹.

La terapia orale trova nel **Sildenafil - Revatio**[®] o **Viagra**[®] - il farmaco di scelta, che agisce attraverso l'inibizione della fosfodiesterasi (PDE) tipo 5, aumentando i livelli intracellulari di cGMP, con conseguente vasodilatazione ed effetti antiproliferativi a livello delle cellule muscolari lisce vascolari. Siamo quindi al potenziamento del NO. È approvato sia dalla FDA che dall'EMA alla dose di 20 mg tre volte al dì²². Vi sono inoltre studi che lo vedono in associazione con gli inibitori recettoriali dell'endotelina (ET).

Il terzo cardine della terapia – last but not least – è costituito dagli antagonisti dei recettori dell'endotelina²³, il cui capostipite è il **Bosentan - Tracleer**[®]. Questo è un antagonista sia dei recettori ET_A che ET_B, è somministrato per via orale, alla dose giornaliera iniziale di 62.5 mg x 2/die, in seguito raddoppiata, in assenza di rialzo delle transaminasi, che occorre controllare a scadenza mensile. L'aumento delle transaminasi è dose dipendente, lo si riscontra

sia all'inizio della terapia come dopo mesi, se pari o superiore a 8 volte il valore normale impone la sospensione del trattamento.

Rispetto ai trattamenti precedenti è sicuramente più maneggevole, discretamente tollerato, ed ha dato buona prova di efficacia in numerosi studi, sia con miglioramento della tolleranza allo sforzo, misurata dal 6 Minute Walking Test e dall'ergospirometria sia della sopravvivenza²⁴⁻²⁵.

Importante e sempre più documentata è inoltre la possibilità di associazione con gli altri trattamenti²⁶⁻⁴¹, al punto che la polifarmacoterapia anche in questa patologia è il prossimo futuro.

Da alcuni la doppia inibizione recettoriale caratteristica del Bosentan (ET_A e ET_B), è stata vista come penalizzante, dato che sono solo gli ET_A sulle cellule muscolari lisce ad avere azione costrittiva, mentre gli ET_B, presenti sulle cellule endoteliali, hanno effetti dilatanti. Si sono così sviluppati composti quali il Sitaxsentan ed l'Ambrisentan, antagonisti selettivi degli ET_A²⁷⁻²⁸⁻²⁹.

Non va trascurata in ogni caso la terapia c.d. "convenzionale", con anticoagulanti orali, laddove non controindicati³⁰, digitale ed eventualmente diuretici.

Riportiamo l'algoritmo terapeutico dell'Iperensione Arteriosa Polmonare proposto da N. Galiè et al³¹ (Tab. 3).

Terapia chirurgica

La **settostomia atriale** è utilizzata come ponte al trapianto o in quei casi in operabili e non responsivi alla terapia medica piena³²⁻³³; è necessaria una saturazione di O₂ di almeno il 90% in aria ambiente e che lo shunt sia il minore possibile, valutabile, come obiettivo, una riduzione del 5-10% della saturazione; è gravata da morbidità e mortalità.

Il **trapianto di polmone** è divenuta l'ultima opzione possibile per il trattamento dell'IAP. Vi sono esperienze con trapianto singolo e bilaterale di pol-

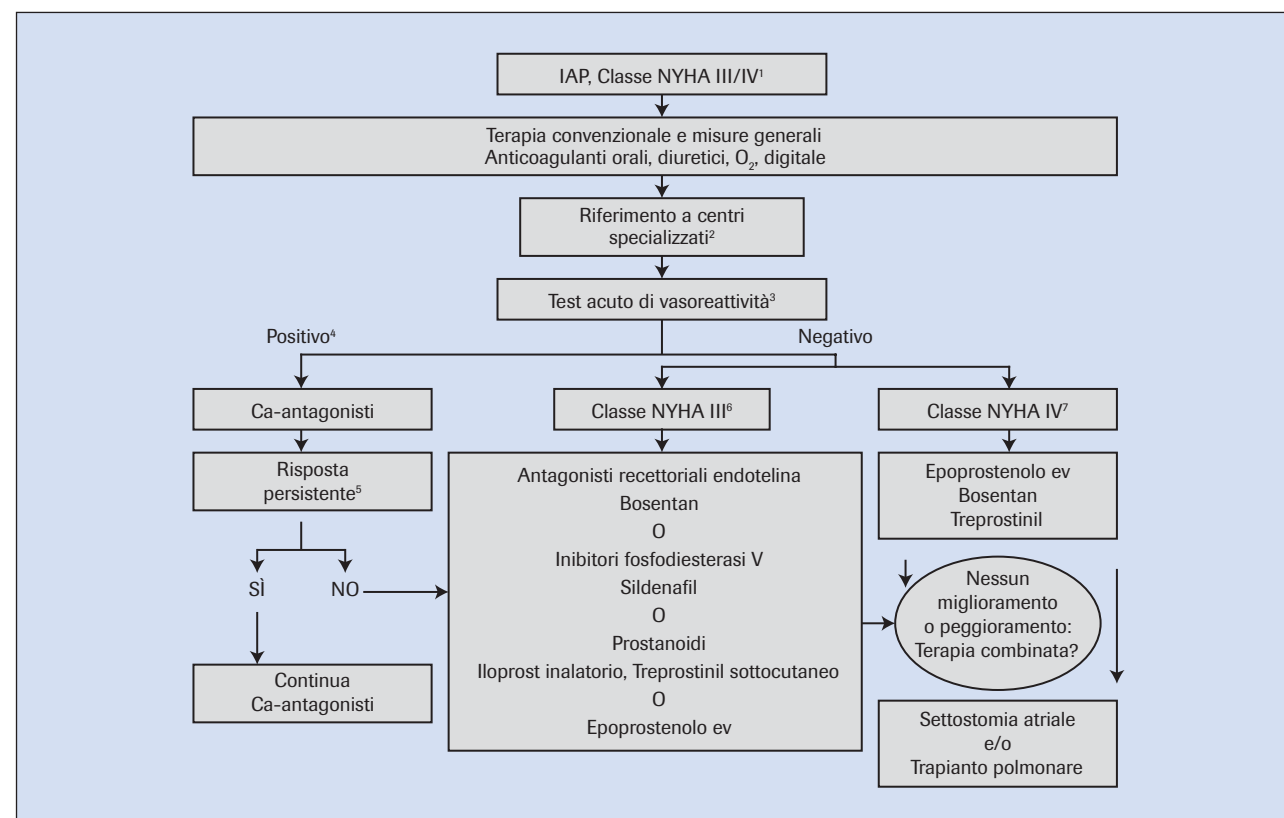
mone, ma l'elemento critico è, a fronte della immediata riduzione del postcarico, l'instabilità emodinamica legata al recupero della funzione ventricolare destra, che richiede tempo³⁴⁻³⁵. Nella S. di Eisenmenger va considerata l'opzione del trapianto cuore-polmone, che non necessariamente trova indicazione per il solo cuore polmonare.

Conclusioni

Nello scenario attuale, ricco di prospettive terapeutiche, anche se ancora al vaglio delle prove cliniche, una malattia così invalidante ed a prognosi infausta ha trovato l'interesse dei media, delle autorità sanitarie³⁶, e si sono formate asso-

ciazioni, oltre Atlantico, di aiuto ai pazienti³⁷⁻³⁸. La ricerca coi farmaci a disposizione, come il Bosentan, ha aperto nuove prospettive. Il suo meccanismo d'azione e la discreta tollerabilità hanno fatto sì che se ne stia sperimentando l'utilizzo anche in altre condizioni di ipertensione polmonare, come quelle legate alla malattia tromboembolica cronica o ricorrente, ed alla fibrosi polmonare idiomatica, e non solo³⁹.

La scoperta delle proprietà ancillari di alcuni farmaci, come le statine, sull'endotelio, ed il riscontro di recettori Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) nelle lesioni plessiformi polmonari⁴⁰, legando l'insulinoresistenza ed il diabete all'ipertensione arteriosa polmonare, sono solo esempi che aprono ulteriore spazio alla ricerca.



Tab. 3 - (1) Riguarda pazienti in classe III-IV NYHA, perché questi rappresentano la popolazione predominante negli studi clinici controllati; (2) per il test acuto di vasoreattività ed utilizzare al meglio le terapie disponibili; (3) tutti i pazienti dovrebbero eseguire il test; (4) vedi il testo per i criteri; (5) Una risposta persistente ai Ca-antagonisti è definita dal raggiungimento di classe funzionale I-II associata alla documentazione di un profilo emodinamico quasi normale dopo alcuni mesi di terapia; (6) la Classe III ha più scelte farmacologiche; (7) epoprostenolo in infusione continua e.v. nel paziente instabile in classe IV NYHA.

Bibliografia

- Farber HW, Loscalzo J. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-1665.
- Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary. Presented at The World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension; September 6-10, 1998; Evian, France. Available at: <http://www.who.int/uncd/cvd/pph.html>
- Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 10S.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ and McLaughlin VV. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-1928.
- Henriksen JH, Gotz JP, Fuglsang S, et al. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52: 1511-1517.
- Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 443-450.
- Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of patients for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 47: 1407-1432.
- Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGFβ family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-5.
- 47th annual Thomas L. Petty Lung Conference: Cellular and Molecular Pathobiology of Pulmonary Hypertension. *Chest* 2005; 128: Supplement 547S-646S.
- 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: 1732-1739.
- Packer M. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards. *Ann Intern Med* 1985; 103: 258-270.
- 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.
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al; Task Force 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: 2243-2278.
- 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.
- Galiè N, Grigioni F, Bacchi-Raggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 273.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 293-299.
- Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analog, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-804.
- 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: 683-688.
- Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analog, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502.
- Barst RJ, McGoan M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 4: 2119-2125.
- Pfizer, Inc. Revatio™ (sildenafil citrate) tablets. Package Insert. 2005. Available at: <http://www.pfizer.com/pfizer/main.jsp> Accessed November 7, 2006.
- Suleman N, Frost AE. Transition from epoprostenol and treprostinil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2004; 126: 808-815.
- 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: 119-123.
- 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. Erratum in: *Eur Respir J* 2005; 25: 942.
- 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 31; [Epub ahead of print].
- Barst R, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial

- hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-1868.
28. Barst RJ, Langelen D, Badesch D, et al. The STRIDE-2 Trial: Does selectivity matter in endothelin antagonism for PAH? Program and abstracts of the American Thoracic Society 2005 International Conference; May 20-25, 2005; San Diego, California. Oral Presentation.
 29. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
 30. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
 31. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G and Rubin LJ Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43, n° 12 Suppl: 81S-88S.
 32. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
 33. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 547-60.
 34. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM et al. Single versus double lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 397-403.
 35. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 209-19.
 36. Pulmonary Hypertension. http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/pah/pah_what.html Fiscal Year 2007 Congressional Budget Justification for the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), <http://www.nhlbi.nih.gov/directorspage/index.php>
 37. Pulmonary Hypertension Association (PHA) 850 Sligo Avenue, Suite 800; Silver Spring, MD 20910.
 38. PPH Cure Foundation 1826 R Street, NW Washington, DC 20009-1604; (202) 518-5477.
 39. Goddard J, Johnston NR, Hand MF, et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelial receptor blockade. *Circulation* 2004; 109: 1186-1193.
 40. Hansmann G, Wagner RA, Schellong S, et al. Pulmonary arterial hypertension is linked to insulin resistance and reversed by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Circulation* 2007; 115: 1275-1284.
 41. Benza RL, Park NH, Keogh A, Girgis RE. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 437-446.