

Recenti sviluppi nella terapia medica dell'ipertensione arteriosa polmonare (IAP)

Francesco Iodice, Lucio Rufolo

Introduzione

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP), definita come una pressione media nell'arteria polmonare (PAPm) ≥ 25 mmHg con una pressione capillare ≤ 15 mmHg, misurata mediante cateterismo cardiaco, è una malattia che si può verificare sia nel quadro di una varietà di condizioni mediche sottostanti sia come una malattia che eccezionalmente colpisce solo la circolazione polmonare (forma idiopatica o primitiva o familiare). L'IAP comprende un gruppo di differenti anomalie caratterizzate dalla complessa proliferazione dell'endotelio vascolare polmonare e da un rimodellamento vascolare polmonare che conduce all'insufficienza del ventricolo destro (VD) ed alla morte. Una classificazione dell'IAP fu stabilita nel 2003 [1]. Benché considerevoli progressi si siano verificati nell'ultimo decennio circa la nostra comprensione della patogenesi dell'IAP e malgrado lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, la prognosi dei pazienti con tale malattia rimane sfavorevole. La progressione della malattia sotto terapia è frequente, benché il tasso di progressione vari da paziente a paziente. Le alterazioni delle arteriole polmonari consistono in una continua proliferazione dell'intima, ipertrofia della media, fibrosi intimale e avventiziale, trombosi *in situ*, angiogenesi e sviluppo di lesioni plessiformi [2]. La progressione emodinamica è un utile surrogato clinico della progressione della malattia e consiste in un progressivo aumento delle resistenze vascolari polmonari (RVP) (Figura 1). Vi si associa un aumento della pressione media in arteria polmonare (PAPm), che nel tempo conduce all'insufficienza ventricolare destra. Fino a che il VD riesce a pompare sangue in

circolo, malgrado l'aumento delle RVP, la portata cardiaca viene dapprima conservata, poi diminuisce. Si sviluppa allora un'evidente insufficienza ventricolare destra con sintomi marcati, caratterizzati da una diminuzione della PAPm, declino della portata cardiaca e aumento della pressione atriale destra con progressivo aumento delle RVP.

Il riconoscimento della progressione della malattia è un obiettivo importante della terapia dell'IAP.

Notevoli progressi nel trattamento dell'IAP si sono verificati negli ultimi due decenni, basati in parte su osservazioni patogenetiche realizzate nei laboratori di ricerca. Il passo degli sviluppi nel trattamento dell'IAP è stato accelerato da molti importanti trial clinici che sono stati pubblicati negli ultimi due anni e che hanno condotto dapprima ad una regolare approvazione dei farmaci più recenti e poi alla combinazione dei farmaci esistenti.

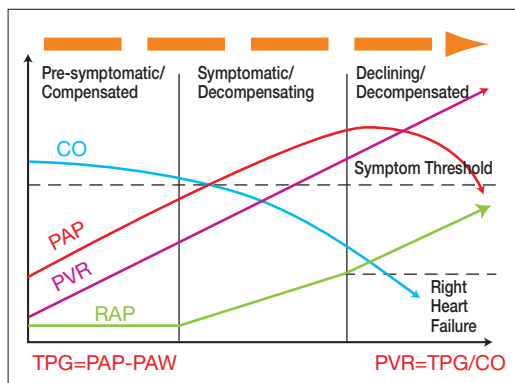


Figura 1: Progressione emodinamica dell'ipertensione arteriosa polmonare. CO = indice cardiaco; PAP = pressione arteriosa polmonare media; PVR = resistenze vascolari polmonari; RAP = pressione atriale destra; TPG = gradiente di pressione transpolmonare; PAW = pressione capillare polmonare media. [Da: 3]

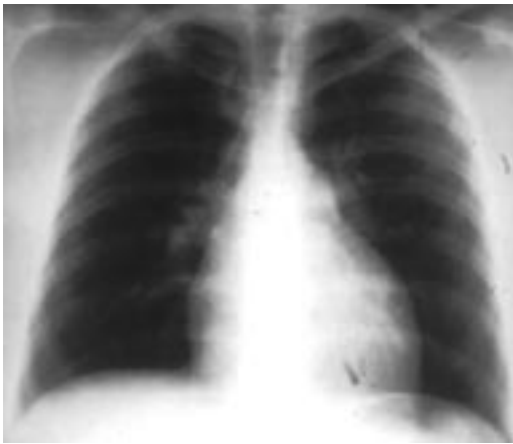


Figura 2: R. Angelina, anni 37: *I*ipertensione arteriosa polmonare idiopatica. PAPm uguale a 45 mmHg.

In questa nota faremo riferimento solo alla forma idiopatica di ipertensione polmonare (Figura 2), eccettuato in chiusura un cenno all'IAP secondaria a sclerodermia.

Per quanto riguarda il trattamento, esporremo prevalentemente le novità riguardanti la terapia di combinazione – cioè la somministrazione di più farmaci contemporaneamente – che attualmente sta fornendo i migliori risultati nella cura di questa malattia molto grave. La sopravvivenza media dei pazienti è di 2,8 anni dalla diagnosi; l'aumento della sopravvivenza è un obiettivo fondamentale della terapia [4]. Il fatto che i pazienti hanno una sopravvivenza di 6 anni, se classificati nella classe funzionale II, e soltanto di 6 mesi, se appartengono alla classe funzionale IV, evidenzia la relazione tra sintomatologia ed esito.

Perché dopo anni di oblio si ritorna a parlare tanto di ipertensione polmonare? I motivi sono essenzialmente tre:

- 1) La maggiore precisione delle tecniche diagnostiche non-invasive ha consentito di porre molte più diagnosi precoci, evitando indagini emodinamiche cruente, con ecocardiografia;
- 2) Negli ultimi 10 anni è notevolmente aumentata la nostra comprensione dei meccanismi patogenetici della malattia, quali: la ridotta biodisponibilità dell'ossido nitrico endogeno, il ruolo delle fosfodiesterasi, delle guanilcicliasi, della L-arginina e degli stress ossidativi;

- gli aspetti genetici (Bone Morphogenetic Protein Receptor-2, Transforming Growth Factor β , e i trasportatori di serotonina);
- 3) Nell'ultimo decennio sono state messe a punto almeno 5 terapie: *calcioantagonisti*, *prostaciclina* e *prostanoidi*, antagonisti dei recettori dell'endotelina (*bosentan*), antagonisti della fosfodiesterasi-5 (*sildenafil*), terapia combinata (*prostaciclina*+ *bosentan*+*sildenafil*) che hanno dimostrato notevole efficacia sull'IAP.

Cenni di patogenesi dell'IAP

La patogenesi dell'IAP comprende molti eventi biologici (Figura 3), [6]. La disfunzione delle cellule endoteliali – ereditaria o causata da fattori di rischio e da vie metaboliche o mediatori alterati – consiste in un'aumentata trascrizione intracellulare di fattori di costrizione, come l'endotelina-1 e il trombossano e la diminuita attività dei fattori di rilascio, quali l'ossido nitrico e la prostaciclina. Questo sbilanciamento favorisce la vasocostrizione e segna l'attivazione e la disfunzione delle cellule del muscolo liscio, l'iperplasia e l'ipertrofia, l'inibizione dell'apoptosi, la proliferazione dei fibroblasti, la deposizione di collagene, l'attivazione delle citochine proinfiammatorie e l'angiogenesi. Un numero di fattori di crescita comprendenti il fattore di crescita vascolare endoteliale e l'angiopoietina sono

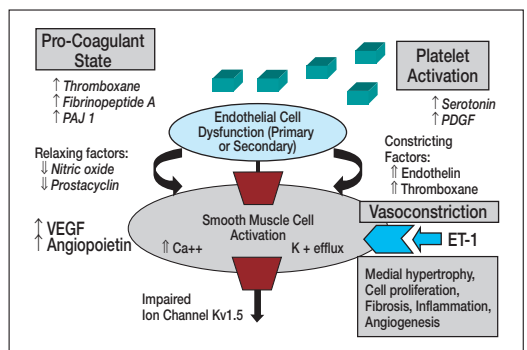


Figura 3: *Patogenesi dell'ipertensione arteriosa polmonare. PAI 1 = inibitore-1 dell'attivatore di plasminogeno; PDGF = fattore di crescita derivato dalle piastrine; VEGF = fattore di crescita endoteliale vascolare; ET-1 = endotelina-1. [Da: 6]*

aumentate a seguito della proliferazione cellulare e l'angiogenesi. La funzione danneggiata del voltaggio dei canali di ioni potassio sul muscolo liscio vascolare polmonare sfocia in un efflusso di potassio e aumento del calcio intracellulare che induce ulteriore vasocostrizione polmonare. L'attivazione piastrinica genera un aumentato rilasciamento in circolo del fattore di crescita derivato dalle piastrine e della serotonina. L'aumentata disponibilità di trombossano, di fibrinopeptide A e di inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno crea un ambiente pro-coagulante nella circolazione polmonare. La vasocostrizione, la proliferazione cellulare e la trombosi *in situ* causano il dannoso rimodellamento vascolare polmonare [6].

Terapia attuale dell'IAP

Gli scopi del trattamento dell'ipertensione polmonare includono il miglioramento dei sintomi, della qualità della vita, e il risultato clinico, così come la prevenzione della progressione della malattia. Una volta stabilita la diagnosi, la terapia medica dovrebbe cominciare così come stabilito nelle linee guida terapeutiche messe a punto dall'American College of Chest Physicians [1]. Questo algoritmo è stato sviluppato da un panel di esperti ed è basato sulla classe funzionale del paziente, la causa dell'IAP e il peso della prova per ciascuna terapia. I trattamenti attuali per l'IAP sono elencati nella Tabella 1. Nella Tabella 2 [7] sono elencati i risultati di alcuni

Tabella 1: Attuali trattamenti farmacologici dell'ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP). [Da: 3].

Terapia coadiuvante	Altre terapie	Terapia approvata da FDA	Terapie più recenti (*) o in corso di studio (**)
Digossina (os)	Bloccanti i canali del calcio (os)	Bosentan (os)	Sitaxsentan (os) (*)
Diuretici (per os o IV)		Sildenafil (os)	Ambrisentan (os)(*)
Ossigeno		Illoprost inalato	Treprostinil inalato(*)
Anticoagulanti (os)		Treprostinil s. c. o IV	Vardenafil, taladafil (os) (*)
		Epoprostenil (IV)	Polipeptide vasoattivo intestinale inalato (**)
			Adrenomedullina (IV o inalato) (**)
			Simvastatina (os) (**)

Os = per via orale; IV = intravenoso.

Tabella 2: L'effetto dei trattamenti per la PAH sulla distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti in pazienti che assumono una terapia in studi clinici randomizzati. [Da: 7]

Farmaci	Aumento della distanza percorsa nel test del cammino di 6 min, m	Aumento rispetto al basale, %	Distanza finale percorsa, m
Epoprostenolo			
PPH	31	10	362
SSD	46	17	316
Treprostinil	10	3	336
Illoprost	31	9	361
Bosentan	36	11	366
Sildenafil	40	12	384

PPH = ipertensione polmonare primitiva; SSD = sclerodermia

Tabella 3: Effetto delle terapie per la PAH sulla pressione arteriosa polmonare in pazienti che ricevevano una terapia attiva in studi clinici randomizzati*. [Da: 7]

Terapia polmonare, mm Hg	Caduta del valore medio	Caduta dal valore basale di pressione arteriosa
Epoprostenolo PPH10	4,8	9
SSD11	5,0	9
Treprostinil12	2,3	4
Iloprost13	4,6	9
Bosentan14	1,6	2
Sildenafil15	2,7	5

*Vedere Tabella 2 per le abbreviazioni non usate nel testo.

farmaci sul test del cammino per 6 minuti (6MWT); nella Tabella 3 i risultati sui valori della PAPm e nella Tabella 4 i risultati sulla classe WHO, sulla sopravvivenza a 1 ed a 3 anni e sul rimodellamento del ventricolo destro. La Figura 4 mostra gli aspetti ecocardiografici di un caso di tale rimodellamento da noi studiato.

Recenti trial clinici e razionale per terapie di combinazione

Le strategie attuali di terapia dell'IAP hanno come obiettivo i tre mediatori biologici principali che sono determinanti per la sua patogenesi e progressione (Figura 5). Gli antagonisti del recettore dell'endotelina inibiscono la via metabolica dell'endotelina attivata, gli inibitori della fosfodiesterasi-5

Tabella 4: Effetto dei farmaci usati nell'ipertensione arteriosa polmonare: miglioramento con la terapia. [Da: 3]

	Emodinamica	6MWT	Classe WHO	Sopravvivenza a 1 anno	Sopravvivenza a 3 anni	Rimodellamento VD**
Calcioantagonisti*	Si			Si	Si	
Epoprostenol	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Treprostinil	Si	Si	Si	Si		
Iloprost	Si	Si	Si			
Sildenafil	Si	Si	Si			
Bosentan	Si	Si	Si	Si	Si	Si

*Solo in pazienti vasoreattivi con IAP idiopatica. VD=ventricolo destro.

** Rimodellamento del VD basato su 2 ecocardiogrammi.



Figura 4: Rimodellamento del ventricolo destro. **A:** marcata dilatazione delle cavità cardiache destre con riduzione volumetrica del ventricolo sinistro in soggetto affetto da ipertensione polmonare secondaria sclerodermia. **B:** in fase diastolica è ben evidente la protrusione del setto interventricolare verso la camera ventricolare sinistra. (Osservazione personale).

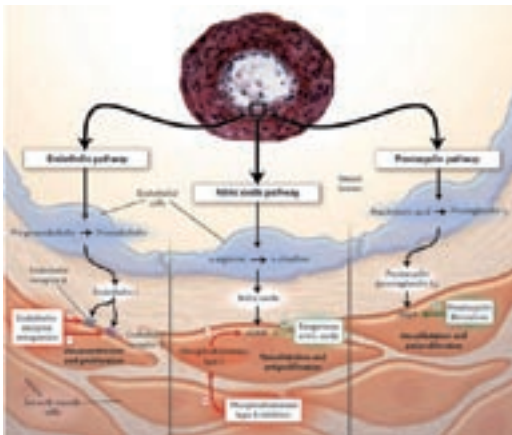


Figura 5: Bersagli molecolari per la terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare. [Da: 3]

(PDE-5) aumentano la disponibilità endogena del monofosfato della guanosina ciclica (cGMP) che segna gli effetti vasodilatatori del deficitario mediatore dell'ossido nitrico, e i derivati della prostaciclina procurano un supplemento esogeno del deficitario mediatore della prostaciclina [8]. La combinazione di questi obiettivi molecolari ha un senso intuitivo perché tutte queste vie metaboliche sono intimamente coinvolte nella progressione della malattia. Un'analogia strategia di obiettivi molecolari combinati è stata attuata con notevole successo nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca cronica da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, dove la terapia di combinazione costituisce lo standard della cura.

Nel 2004, una task-force, nominata dalla Società Europea di Cardiologia ha proposto un algoritmo terapeutico (Figura 6) che include i farmaci rivelatisi efficaci e che propone diverse scelte terapeutiche a seconda dei vari gradi di compromissione clinica. Tutti i pazienti devono essere sottoposti al test di vasoreattività polmonare in Centri specializzati, allo scopo di identificare i soggetti – circa il 10% del totale – che possono trarre beneficio dalla terapia a lungo termine con i farmaci calcio antagonisti (CA) ad alte dosi. Nei soggetti non-responder al testo acuto di vasoreattività polmonare (e nei soggetti responder che non traggono beneficio dalla terapia cronica con CA), e sono

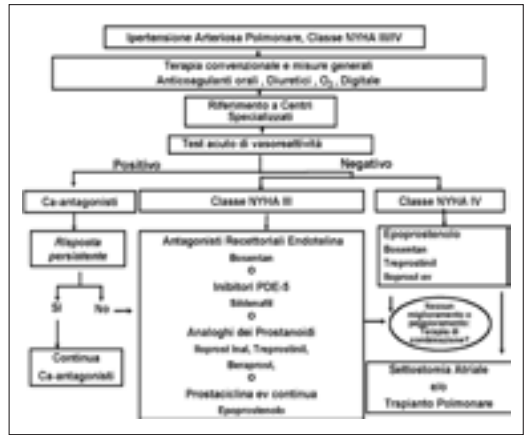


Figura 6: Algoritmo terapeutico della Società Europea di Cardiologia, 2004.

in classe funzionale III WHO, è indicato l'uso di un antagonista recettoriale dell'endotelina o di un inibitore della fosfodiesterasi-5 o di un prostanoidi. I farmaci antagonisti recettoriali dell'endotelina approvati per l'uso orale sono: il bosentan (antagonista dei recettori ETA ed ETB) ed il *sitaxsentan* (antagonista selettivo dei recettori ETA). L'unico antagonista della fosfodiesterasi-5, attualmente approvato, è il *sildenafil*, anch'esso attivo per via orale.

Tra i prostanoidi, il *treprostinil* è un analogo della prostaciclina che può essere somministrato per via sottocutanea attraverso una piccola pompa portatile che infonde il farmaco *in continuum*. Un secondo prostanoidi è il *iloprost* che viene somministrato per via aerosolica (da sei a nove somministrazioni al giorno). In pazienti in classe funzionale III WHO, va anche presa in considerazione la possibilità, come prima scelta, della somministrazione continua di *epoprostenolo* attraverso un catetere venoso centrale tunnellizzato e pompe portatili, in quanto i risultati migliori si ottengono in questa classe funzionale.

In assenza di confronti diretti, non è possibile stabilire uno specifico farmaco come prima scelta e la decisione in genere si basa sulla semplicità della via di somministrazione, sugli effetti collaterali, sull'esperienza del Centro ed infine sui costi [9]. La terapia con *epoprostenolo* rappresenta la prima scelta

nei pazienti particolarmente compromessi in classe funzionale IV. I recenti risultati favorevoli di uno studio con il *bosentan* in pazienti in classe funzionale II testimonia l'utilità dei trattamenti dell'IAP anche in paziente poco sintomatici [9].

Molteplici studi testimoniano come la combinazione di farmaci appartenenti a classi diverse determinano effetti favorevoli, anche se quantitativamente minori rispetto a quelli iniziali della monoterapia. L'utilizzo della duplice e anche della triplice combinazione terapeutica va riservata ai Centri particolarmente esperti nell'uso di tutti i farmaci per l'ipertensione arteriosa polmonare [9]. Tra le forme di ipertensione polmonare secondaria, va citata quella che può complicare la sclerosi sistemica, perché è caratterizzata da un'elevata mortalità e morbilità. La patogenesi di tale complicanza non è completamente conosciuta, anche se appare oramai acquisito che un ruolo predominante è determinato dalla iperproduzione, da parte dell'endotelio danneggiato, dell'endotelina-1 (ET-1), potente vasocostrittore endogeno e fattore determinante nel rimaneggiamento vascolare attraverso i suoi effetti pro-proliferativi e di induzione dell'apoptosi endoteliale. La cellula endoteliale lesa ha peraltro una produzione deficitaria dei fattori vasodilatatori ed antiaggreganti in grado di contrastare gli effetti patogeni dell'ET-1. Le conoscenze del ruolo svolto dall'ET-1 nella patogenesi dell'ipertensione polmonare ha portato allo sviluppo di una serie di inibitori recettoriali (ETRA, endothelin receptors antagonist) il primo dei quali non selettivo (*bosentan*), gli altri selettivi per il recettore A, cioè il recettore principalmente coinvolto nel danno vascolare e nell'ipertensione polmonare. Tra questi, il *sitaxsentan* è già in uso in Italia, mentre altri sono ancora in fase di sviluppo/registrazione. Gli ETRA hanno di fatto rappresentato una rivoluzione copernicana nella terapia dell'ipertensione polmonare, anche di quella secondaria a sclerosi sistemica, essendo efficaci nel migliorare non solo il quadro clinico del soggetto, ma anche la sua sopravvivenza [10]. In realtà, la risposta dei pazienti è altamente variabile, sia per quanto riguarda l'occorrenza di eventi avversi che portano alla

sospensione della terapia (è, in particolare, il caso di epatotossicità da *bosentan*), sia per quanto riguarda la risposta alla terapia. In una casistica clinica di Scorza [10], per quanto riguarda i pazienti trattati con *bosentan*, il principale fattore di non risposta era l'introduzione tardiva della terapia (pazienti in classe IV WHO); ma, anche nei soggetti in classe III, il 30% era un non-responder e andava incontro ad un peggioramento clinico e/o morte. I dati ottenuti da tale casistica in classe III suggeriscono che la mancata risposta alla terapia è legata al background genetico individuale, in particolare alla presenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-B35 del genotipo del soggetto, antigene che l'A. in passato aveva associato allo sviluppo di ipertensione polmonare nella popolazione italiana.

L'efficacia del *sitaxsentan* è stata valutata attraverso un programma di sviluppo clinico di due studi multicentrici, randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo. Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti con IAP idiopatica o forme associate a malattie del connettivo o a cardiopatie congenite con shunt. I pazienti erano prevalentemente in III classe funzionale ma erano rappresentate anche le classi II e IV.

Lo studio **Stride-1** [11] è stato condotto su 178 pazienti per dodici settimane; i pazienti sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento: placebo, *sitaxsentan* 100 mg e *sitaxsentan* 300 mg.

Nello studio **Stride-2** [12] (condotto su 247 pazienti per diciotto settimane) i pazienti sono stati randomizzati a tre bracci di trattamento: placebo, *sitaxsentan* 50 mg e *sitaxsentan* 100 mg, un quarto braccio è stato trattato in aperto con *bosentan* ai dosaggi usuali.

In entrambi gli studi, il *sitaxsentan* – rispetto al placebo – ha dimostrato un'efficacia nel migliorare la capacità funzionale con un aumento della distanza percorsa al test della marcia di 35 metri e 31 metri rispettivamente. Questo dato si è accompagnato ad un miglioramento della classe funzionale WHO. Nello studio Stride-1 sono stati valutati anche i parametri emodinamici. Messo a confronto con il placebo, il *sitaxsentan* ha determinato

miglioramenti significativi dell'indice cardiaco (da 2,4 a 2,7 l/min/m² dopo dodici settimane, $p < 0,02$) e delle resistenze vascolari polmonari (da 1,025 a 0,805 dynes/sec/cm⁻⁵, $p < 0,001$). Un dato di rilievo emerso dai due studi clinici controllati è che il *sitaxsentan*, al dosaggio di 100 mg/die, ha dimostrato un buon profilo di sicurezza con una bassa incidenza di elevazione delle transaminasi (0% nello Stride-1 e 3% nello Stride-2).

Va però segnalata l'interazione farmacologica con il *warfarin*: nei pazienti che utilizzano tale farmaco, l'assunzione del *sitaxsentan* causa un aumento dell'azione anticoagulante. Per tale motivo è necessario dimezzare le dosi di *warfarin* e controllare l'INR.

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine – valutati nello studio **Stride 2X** [13] il *sitaxsentan* sembra avere un'efficacia clinica sovrapponibile al *bosentan* con un minor numero di effetti collaterali ed una più alta percentuale che rimane in monoterapia.

Essendo l'IAP una patologia a rapido deterioramento clinico, la misura di tale rapidità costituisce un rilevante parametro per valutare i reali effetti del trattamento nei pazienti con ipertensione polmonare [14].

La rapidità di deterioramento clinico è definita, nella terapia dell'IAP, come la valutazione combinata di questi principali parametri:

1. Mortalità;
2. Trapianto polmonare,
3. Ospedalizzazione;
4. Settostomia atriale,
5. Interruzione del trattamento in seguito ad aggravamento;
6. Necessità di terapie addizionali (ad es. *epoprostenolo IV*) [15].

Già nello studio pilota 351 [16] è stato utilizzato il parametro “deterioramento clinico”, definito come peggioramento dell'ipertensione o insorgenza di scompenso cardiaco destro con la finalità di mostrare l'efficacia del *bosentan* nel contrastare la progressione della malattia. Le definizioni del tempo di peggioramento clinico sono differenti negli studi clinici dell'ipertensione polmonare (BREATHE-1 [15], Study 351 [16], SUPER-1 [17], STRIDE-1 [11], STRIDE-2 [12]). Poiché la rapidità di miglioramento clinico è oggi considerato il parametro che meglio rappresenta la possibilità di valutare l'effetto delle terapie sulla progressione della malattia [14], *bosentan* si è dimostrato efficace su questo parametro in

tre differenti studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, sia su pazienti sintomatici in classe funzionale III (Study 351 [16], BREATHE-1 [15]) che in pazienti lievemente sintomatici in classe funzionale II (studio EARLY [18]).

Studi molto recenti hanno valutato l'efficacia dell'associazione di due farmaci nel trattamento dell'IAP [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25]. Purtroppo, esistono delle interazioni farmacologiche tra le terapie: il *bosentan* accelera il metabolismo del *sildenafil* e il *sildenafil* aumenta la concentrazione sierica del *bosentan* e dunque – come accennato in precedenza – il rischio di epatotossicità. Gli inibitori delle fosfodiesterasi possono aumentare e prolungare l'effetto di altri, come i *prostanoidi*, rallentandone la metabolizzazione.

Il futuro della terapia di combinazione nell'IAP

Vi sono molte domande senza risposta riguardanti la terapia di combinazione nell'IAP. Le prove cliniche accumulate fino ad ora suggeriscono che la co-somministrazione di farmaci che interferiscono in differenti vie metaboliche hanno provocato favorevoli e sinergici effetti emodinamici acuti. E ancora, quando l'iniziale beneficio di un farmaco viene perduto nel corso di una terapia cronica, l'aggiunta di un secondo farmaco, che ha come bersaglio una differente via metabolica, ripristina il beneficio perduto. Non è noto se la precedente strategia di somministrazione contemporanea di due o tre farmaci sia migliore della modalità recente dell'uso sequenziale di farmaci. Trial clinici designati con molta cura sono necessari per rispondere a tale domanda. La combinazione orale oppure orale + terapia inalatoria può anche consentire una parziale o completa sospensione della terapia sottocutanea o intravenosa in qualche paziente con IAP.

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di queste strategie non è stata ancora ben studiata. Forse, la maggiore limitazione della polisomministrazione di farmaci è il costo del trattamento. Tutte le terapie approvate dall'FDA per l'IAP sono molto costose, il costo della cura può essere esorbitante allorché due

o più farmaci vengano adoperati nello stesso paziente. Questo problema deve essere risolto prima che la pratica di routine della terapia di combinazione possa diventare largamente applicata. Nel medio termine, è molto importante che il beneficio della terapia di combinazione sia conclusivo, significativo e stabile, quando confrontato con la monoterapia, così che il costo addizionale possa essere giustificato.

I fattori genetici giocano un ruolo preminente nella variazione delle risposte terapeutiche e nell'incidenza degli effetti collaterali nelle terapie delle malattie cardiovascolari. La farmacogenetica aiuta a delucidare questa eterogeneità genetica, che è determinata da polimorfismi genetici. Tali polimorfismi possono coinvolgere gli enzimi che metabolizzano i farmaci, i trasportatori, o target farmacologici di farmaci che influenzano non solo gli effetti del trattamento ma anche il rapporto dose/risposta individuale. Lo studio dei polimorfismi genetici e i loro effetti modulanti sulla risposta al trattamento e sui risultati clinici nell'IAP è appena all'inizio.

L'aiuto per il futuro è che la farmacogenetica fornirà ai medici sia la conoscenza che i mezzi necessari per condurre ad un approccio terapeutico individualizzato e di costo efficace, così che per ciascun paziente possa essere prescritta la migliore terapia di combinazione. Trial clinici controllati e prospettici saranno probabilmente necessari per dimostrare il beneficio della farmacogenetica e per definire il suo ruolo nella cura clinica dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare.

Raccomandazioni attuali

Malgrado i progressi recenti nella terapia dei pazienti con IAP, le terapie attuali non consentono di guarire questa grave malattia, ma solo di migliorare la qualità della vita. L'efficacia dei trattamenti nuovi resta ancora da valutare a lungo termine, per cui necessitano studi che valutino l'efficacia, gli effetti secondari, il costo e la sopravvivenza. La scelta del trattamento iniziale dipende dall'esperienza dell'equipe medica. Per le IAP severe gli esperti raccomandano di adoperare l'infusione di epoprostenolo continua;

al di fuori di questa terapia, le possibilità riguardano il *bosentan* e l'*iloprost* nebulizzato (ovviamente in un centro specializzato di malattie vascolari polmonari). Non ci sono dati disponibili nelle fasi precoci dell'IAP (fase I o II WHO). Le raccomandazioni riguardanti la terapia necessitano di essere applicate alla luce della situazione di ogni singolo paziente e tuttavia, l'importanza di una valutazione diagnostica - mediante la ricerca delle cause sottostanti ed i fattori contribuenti - non può ancora essere messa in evidenza.

Conclusioni

I significativi progressi nella nostra comprensione della biologia dell'ipertensione arteriosa polmonare nei due decenni trascorsi ha condotto allo sviluppo di molte terapie in questa malattia. Esse comprendono *prostanoidi*, antagonisti dei recettori dell'endotelina e inibitori della *fosfodiesterasi-5*. Trial clinici, randomizzati e prospettici, hanno dimostrato sia l'efficacia che la sicurezza di ciascuno di questi trattamenti in pazienti con IAP. Poiché la progressione clinica ed emodinamica continua in molti pazienti sotto terapia, è stato arguito che trattamenti multipli debbono essere attuati per ottenere un beneficio ottimale. Trial clinici preliminari hanno confermato questa ipotesi mostrando benefici sinergici e sicurezza della terapia di combinazione. Il futuro della cura dell'IAP può consistere nell'individuazione della terapia di combinazione più efficace e l'adattamento della terapia di combinazione al singolo paziente, usando la farmacogenetica. È necessaria la continua dedizione e la cooperazione fra ricercatori di base, ricercatori clinici e pazienti volontari per combattere questa devastante malattia. Una migliore comprensione dei meccanismi che conducono a questa malattia potrà permettere lo sviluppo di nuovi trattamenti, aventi come bersaglio direttamente l'anormale proliferazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce vascolari polmonari. Solo così la terapia potrebbe guarire questa malattia, fino a poco tempo fa così negletta, tanto da essere definita da Simonneau, "orfana".

Bibliografia essenziale

- [1] Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:7S-10S.
- [2] Wagenvoort CA, Wagenvoort H. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 classically diagnosed cases. *Circulation*. 1970;42:1163-1184.
- [3] Srinivas Murali. Combination Therapy: The Future of Medical Management of PAH. *Medscape Cardiology*, 2005;9(2).
- [4] D'Alonzo G, Barts R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- [5] Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001;142:393-401.
- [6] Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998;352:719-725.
- [7] Rich S. L'attuale trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. È ora di definire nuovamente il successo. *CHEST* 2006;130:1198-1202.
- [8] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-1436.
- [9] Galiè N. Il trattamento dell'ipertensione Arteriosa Polmonare con gli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1. Atti del Convegno: "La nuova generazione degli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1 nell'ipertensione arteriosa polmonare". Milano, 12 gennaio 2008.
- [10] Scorza R. Background genetico e risposta alla terapia con ETRA nei pazienti sclerodermici con PAH. Atti del Convegno: "La nuova generazione degli antagonisti recettoriali dell'endotelina-1 nell'ipertensione arteriosa polmonare". Milano, 12 gennaio 2008.
- [11] STRIDE 1 - Barst RJ, et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-447.
- [12] STRIDE 2 - Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(10): 2049-2056.
- [13] STRIDE 2X - Highland KB, et al. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):393.
- [14] Galiè N. Long-term and survival effects with endothelin-receptor antagonism. In: "The endothelin system in cardiopulmonary disease". 2005.
- [15] Rubin LJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002;346:896-903.
- [16] Channick RN et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet*, 2001;358:1119-1123.
- [17] Galiè N 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;353:2148-2157.
- [18] Galiè N. et al. Bosentan improves hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): results of the EARLY study. 2007 Abstract: 1011 ESC Congress.
- [19] Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract*. 2007 Oct;61(10):1756-65.
- [20] Galiè F. Bosentan Plus Sildenafil Improves Hemodynamics in PAH- Reuters Health Information 2007.
- [21] McLaughlin VV et al, Efficacia dell'associazione Iloprost e Bosentan nei pazienti con ipertensione polmonare. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174: 1257-1263.
- [22] S. C. Mathai, R. E. Girgis, M. R. Fisher, H. C. Champion, T. Houston-Harris, A. Zaiman and P. M. Hassoun. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:469-475.
- [23] M. M. Hoeper, H. Leuchte, M. Halank, H. Wilkens, F. J. Meyer, H. J. Seyfarth, R. Wensel, F. Ripken, H. Bremer, S. Kluge, G. Hoeffken and J. Behr. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28:691-694.
- [24] STRIDE 6 - Benza RL, et al. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:63-69.
- [25] STUDIO SILD-SITAX - Coyne TC, et al. *Eur Respir J*. 2005;26[Suppl]:563S.

ERRATA CORRIGE

Si riporta l'esatto titolo del lavoro apparso nel n. 4/2007, pag. 9, di Iodice F., Rufolo L.: "Interazioni cuore-polmoni in patologia cardiaca e respiratoria. Le ripercussioni cardiache delle malattie respiratorie".