

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda endotelin reseptör antagonistleri

Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension

Hacer Ceren Tokgöz, Mehmet Mustafa Can, Cihangir Kaymaz

Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Endotelin 1 (ET-1) pulmoner vasküler direnç artışına yol açan bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olup, pulmoner damarların düz kas hücrelerinde proliferatif etkiye sahiptir. Artmış ET-1 düzeylerinin pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ciddiyeti ile ilişkisine dair kanıtlar, endotelin yolunu hedefleyen PAH tedavisi yaklaşımının temellerini hazırlamıştır. Gözlemsel çalışmalar veya randomize klinik çalışmaların sonuçları, PAH hastalarında endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile geleneksel tedaviye kıyasla, egzersiz toleransı ve fonksiyonel (işlevsel) sınıfta, yaşam kalitesinde, sağ ventrikül işlevleri ve pulmoner hemodinamik belirteçlerde düzelmeler sağlanabildiğini, klinik bozulmaya dek geçen süre ve sağ kalımda uzamalar elde edilebileceğini ortaya koymuştur. Son dönemde, ERA endikasyonları sınıf III ve IV'den, sınıf II PAH semptomatolojisine doğru genişleyecek gibi görünmektedir. Bu derlemede kanıta dayalı tıp açısından, farklı ERA'ların, özgül PAH tedavisinde tek ajan veya kombinasyon tedavisinin bir unsuru olarak yararları, ilaç etkileşimleri ve güvenilirlik profillerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 9-15*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, endotelin reseptör antagonistleri

ABSTRACT

Endothelin-1 (ET-1) is the most potent vasoconstrictor agent resulting in increased pulmonary vascular resistance and has proliferative effects on the vascular smooth muscle cells. Evidence for the relationship between increased blood levels of ET-1 and disease severity in pulmonary arterial hypertension (PAH) established the basis of specific approach targeted to endothelin pathway in PAH. The results of the observational studies and randomized controlled trials revealed that endothelin receptor antagonists (ERAs) compared with conventional medication may improve exercise tolerance and functional status, quality of life, right ventricular function and pulmonary hemodynamics and may lengthen the time to clinical worsening and survival in patients with PAH. Recently, the indications for ERAs in PAH seem to expand from class III and IV to class II symptomatology. In this review, we aimed to outline therapeutic benefits, drug-to-drug interactions and safety profile of different ERAs as specific agents of monotherapy or as a component of combination therapy in patients with PAH from the perspective of the evidence-based medicine. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 9-15*)

Key words: Pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists

Giriş

Endotelin hücreleri tarafından salınan 21 aminoasitlik peptid olan endotelin 1 (ET-1) bilinen en güçlü vazokonstriktör ajan olup, pulmoner damarların düz kas hücrelerinde vazokonstriktör ve mitojen etkiler yaratır (1, 2). Endotelin reseptörleri G protein reseptör ailesinden olup endotelin A (ET-A) ve endotelin B (ET-B) olmak üzere iki izoformu mevcuttur. ET-A reseptörleri düz kas hücreleri ve kalp hücrelerinde, ET-B ise daha çok damar endotelinde, az bir kısmı ise düz kas hücrelerinde bulunur. Düz kas

hücrelerinde ET-A ve ET-B reseptörlerinin etkinleşmesi vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu ve hipertrofiye neden olurken, endotel hücrelerindeki ET-B reseptörlerinin uyarılması nitrik oksit, prostasiklin gibi vazodilatörlerin salınımını sağlayarak vazodilatasyona ve hiperproliferasyonun baskılanmasına yol açarak, ET-1'in zararlı etkilerini dengeleyebilir (3, 4). Ayrıca, ET-B reseptörleri ET-1 klirensinden de sorumludur. Akut koroner sendrom, miyokart enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi durumlarda, ET-1 düzeylerinin yükseldiği ve hastalığın gidişyle uyum gösterdiği bildirildiği gibi, plazmada ve akciğer dokusunda endo-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Doç. Dr. Cihangir Kaymaz, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: +90 216 459 40 41 Faks: +90 216 339 04 41 E-posta: cihangirkaymaz2002@yahoo.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.124

telin sisteminin etkinleşmesinin özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarında daha da belirgin olduğu gösterilmiştir (5-7). Bu hastalarda plazma ET-1 düzeylerindeki artışların bir neden mi, yoksa sonuç mu olduğu bilinmemekle birlikte, ET-1'in güçlü bir vazokonstriktör ve pulmoner arter düz kas hücrelerinde etkin bir mitojen olması, artmış ET-1 düzeylerinin PAH'ın seyri ve yaşam beklentisiyle ilişkili bulunması gibi kanıtlar, patogeneze payı gösterilmiş üç yoldan biri olan endotelin yolunu hedefleyen PAH tedavisi yaklaşımının temellerini hazırlamıştır. Günümüzde seçici (selektif) (sadece ET-A reseptörü) ve seçici olmayan (ET-A ve ET-B reseptörlerini birlikte engelleyen) endotelin reseptör antagonisti (ERA) olarak bosentan, sitakssentan ve ambrişentan bulunmaktadır. Reseptör izoformlarının etkinlikleri arasında bazı farklar olabilmekle birlikte, PAH tedavisinde ET-A ve ET-B reseptörlerini birlikte engelleyen veya seçici olarak ET-A reseptörünü engelleyip, ET-B reseptörünü serbest bırakarak vazodilatatör etkiyi öne çıkarmayı hedefleyen ERA'leri arasında klinik olarak anlamlı etkinlik farkları bugüne dek gösterilememiştir (8).

Bosentan

Bosentan oral yoldan aktif bir çifte ET-A ve ET-B reseptör antagonisti olup, ET-A ve ET-B bağlanma oranı 40:1 olarak belirlenmiştir. Bu sınıftan sentezi yapılan ilk ERA molekülüdür. Birçok PAH çalışmasında ET-1 etkilerinin bosentan ile baskılandığı, hastalarda egzersiz kapasitesinde ve fonksiyonel (işlevsel) sınıfta olumlu değişimler, hemodinamik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerde düzelmeler sağlanabildiği, klinik bozulmaya dek geçen sürede uzama, yaşam kalitesinde yükselme ve sağ kalım süresinin uzaması gibi farklı ölçütlerle ERA öncesi dönemin geleneksel yaklaşımına kıyasla daha iyi bir gidiş elde edilebileceği ortaya konulmuştur (9, 10). Bosentan beş randomize klinik çalışmada (RKÇ) (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) farklı nedenlere bağlı (idiyopatik, bağ dokusu hastalığı ve Eisenmenger sendromu) PAH hastalarında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, işlevsel sınıf, hemodinamik durum, ekokardiyografi değişkenleri ve klinik bozulmaya dek geçen süre gibi farklı açılardan düzelmeler sağladığı gösterilmiştir (11-15). İki RKÇ'ye yalnızca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) işlevsel sınıfı II hastaları veya Eisenmenger sendromlu hastalar alınmıştır (14, 15). Bu çalışmaların sonuçları da ilaç ruhsatlandırma aşamasında bosentan tedavisini DSÖ- sınıf II PAH hastalarında, doğumsal sistemik-pulmoner şantlarla ve Eisenmenger sendromu ile ilişkili PAH hastalarında kullanılması onayına yol açmıştır.

Bosentan ile ilgili ilk çift- kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli pilot çalışmada (Study 351), bosentanın egzersiz kapasitesi, kardiyopulmoner hemodinami üzerindeki etkisi, güvenilirliği ve tolerabilitesi araştırılmıştır (11). Fonksiyonel sınıf III veya IV olan idiyopatik PAH (İPAH) ve skloroderma ilişkili PAH'lı 32 hasta 4 hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg, sonra günde iki kez 125 mg bosentan ile takip edilmiş ve 12. haftada altı dakika yürüme mesafesinde (ADYM) plasebo koluna kıyasla, bosentan kolunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bosentan kolunda başlangıca göre medyan 51 metre artış olurken, plasebo kolunda 6 metre azalma gözlemlendiği gibi, bosentan ile kardiyak indeks (KI) artışı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler

dirençte azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışma süresi boyunca hiçbir hastada ölüm veya akciğer transplantasyon gereksinimi olmamıştır. Bu çalışmayı 213 hastayı içeren daha büyük bir çalışma olan BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy) izlemiştir (13). Fonksiyonel sınıf III veya IV olan İPAH ve bağ dokusu ile ilişkili PAH'lı hastaları içeren bu çalışmada hastalar 16 hafta boyunca bosentan günde iki kez 125 mg veya 250 mg (ilk 4 hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg sonra hedef doz) ve plaseboya randomize edilmiştir. 16. haftada birincil sonlanım noktası olan ADYM ve ikincil sonlanım noktaları olan Borg dispne indeksi, fonksiyonel kapasite (FK) ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre bakımından bosentanın yararı anlamlı bulunmuştur. Bosentan dozunu daha fazla arttırmanın ek bir klinik yarar sağlamadığı da gösterilen bu çalışma bosentanın günde 2 kez 125 mg doz alımının güvenli ve etkili olduğunu yerleştiren ilk RKÇ olması bakımından da önemlidir. Bosentan kolunda karaciğer enzim yüksekliği, senkop ve kızarma (flushing) daha sık gözlenmiş, enzim yükselmesinin doza bağımlı olduğu (125 mg 2x1 ile %5, 250 mg 2x1 ile %14) saptanmıştır. Egzersiz kapasitesi, işlevsel sınıf ve hemodinamik belirteçlerde düzelmelerin ve klinik bozulmaya kadar geçen sürenin uzamasının gösterildiği bu iki RKÇ sonucunda bosentanın PAH tedavisinde etkinliğinin ve güvenilirliğinin ilk kanıtları oluşmuştur.

Bosentan tedavisi ile ilgili ilk uzun dönem bilgi Mc Laughlin ve ark. tarafından bildirilmiştir (14). İlk tedavi olarak bosentan alan ve tedaviye başka bir ilaç eklenmesi veya başka bir tedaviye geçilmesinin de söz konusu olduğu bu İPAH serisinde 24 aylık Kaplan Meier eğrisinde sağ kalımın 12. ayda %96, 24.ayda %86 olduğu bildirilmiştir. Hastaların 12. ayda %85'inin, 24. ayda sırasıyla %70'inin sadece bosentan tedavisi altında olduğu belirtilmiştir. Sitbon ve ark. (15) yaptığı başka bir çalışmada ise fonksiyonel sınıfı III olan bosentan tedavisi alan İPAH'lı 139 hasta ve arşivden bilgilerine ulaşılan benzer özelliklere sahip olup, intravenöz epoprostenol alan İPAH'lı 346 hastanın kıyaslanmıştır. Bu çalışmada bosentan alan grupta ikinci yılda sağkalım %91 iken, epoprostenol alan grupta %84 olarak bulunmuştur (15).

Bosentan tedavisi İPAH ve bağ dokusu ile ilişkili PAH ötesinde, diğer nedenlere bağlı PAH alt gruplarında da araştırılmış ve işlevsel sınıf ve farklı hemodinamik veriler bakımından etkinliği gösterilmiştir. BREATHE-3 çalışmasında, 4-17 yaş arası 18 PAH hastasında bosentan tek başına veya epoprostenol ile birlikte kullanıldığında 12 haftadan sonra anlamlı hemodinamik düzelmeler sağlamıştır (16). Aynı araştırmacılar tarafından yeni yayımlanan çalışmada bosentan tedavi dozunun çocuklarda erişkinlere göre daha düşük tutulmasının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (17). Yine, Rosenzweig ve ark. (18) çocuklarda yaptıkları retrospektif çalışmada uzun süreli bosentan tedavisinin tek başına veya epoprostenol yada treprostini ile birlikte uygulanmasının etkin ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir.

Diğer bir bosentan ile ilgili olan BREATHE-4 çalışmasında HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ile ilişkili ve işlevsel sınıfı III-IV olan 16 PAH hastasında bosentan ile 16. haftada ADYM, yaşam kalitesi skoru, işlevsel sınıfta ve ekokardiyografik belirteçlerde düzelmeler gözlenmiştir. Bu hastalarda ek olarak B veya C tipi hepatit gibi hastalıkların eşlik etmesi ve antiretroviral tedavi

alınmasına paralel olarak gözlenebilecek hepatotoksisite riskine rağmen bosentanın güvenilir olduğu bildirilmiştir (19).

Eisenmenger sendromlu hastalarda yapılan çok merkezli, plasebo- kontrollü RKÇ olan BREATHE-5 çalışmasına işlevsel sınıfı III olan 44 hasta alınmış olup, bosentan kolunda plaseboya kıyasla oksijen saturasyonunda kötüleşme bulunmamış, pulmoner vasküler direnç indeksi ve ortalama pulmoner arter basıncında azalma, egzersiz kapasitesinde artış saptanmıştır (20).

Bir diğer PAH türü olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) tedavisinde bosentanın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Plasebo- kontrollü bir RKÇ olan BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) çalışmasında ameliyat şansı bulunmayan 157 KTEPH hastasında bosentan ile plaseboya göre hemodinamik olarak anlamlı düzelme gözlenmesine rağmen, bunun egzersiz kapasitesinde istatistiksel açıdan anlamlı bir düzelmeye yol açmadığı bulunmuştur (21).

Yapılan çalışmaların ciddi semptomatik veya işlevsel sınıfı III-IV olan PAH hastalarına ait veriler sunması, bu hastalarda daha erken evrelerde ERA tedavisine başlamanın yararına dair sonuçların bulunmayışı bu alandaki çalışmalar için önemli bir eksiklik oluşturmaktaydı. Bu nedenle Galie ve ark. (22) tarafından işlevsel sınıfı II veya hafif düzeyde semptomatik olan daha erken evre PAH hastalarındaki bosentan tedavisinin etkilerini araştırmak için EARLY (Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan) çalışması tasarlanmıştır. EARLY çalışmasında 188 sınıf II PAH hastası bosentan ve plaseboya randomize edilmiş ve altı ay izlenmiştir. Birincil sonlanım noktaları; pulmoner vasküler dirençte başlangıca göre %değişim ve 6DYTM de başlangıca göre değişim olarak tanımlanmıştır. İkincil sonlanım noktaları ise; klinik kötüleşmeye dek geçen süre, işlevsel sınıfta, Borg dispne indeksinde, total pulmoner dirençte, ortalama pulmoner arter basıncında, kardiyak indekste, mikst venöz O₂ saturasyonunda değişim olarak tanımlanmıştır. Altıncı ayda pulmoner vasküler direnç başlangıca göre bosentan kolunda azalırken, plasebo kolunda artmaya devam etmiştir. Pulmoner vasküler dirençte bosentan ile sağlanan %22.6 oranındaki net tedavi etkisi istatistiksel bakımdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur (%95 CI:33.5-10, p<0.0001). Buna karşılık, altıncı ayda 6DYTM bosentan kolunda başlangıca kıyasla artarken (11.2 m), plasebo kolunda azalmış (- 7.9 m) olup, bosentan ile net tedavi etkisi 19.1 m ile istatistiksel açıdan anlamlı olamayan bir eğilim göstermiştir (%95 CI:3.6- 41.8, p=0.076). Bosentan kolunda plaseboya kıyasla, işlevsel sınıfta klinik kötüleşme sıklığı daha düşük (%3.4 ve %13.2, p=0.028) olup, klinik kötüleşmeye dek geçen süre daha gecikmiş ve bu bakımdan % 77 risk azalışı saptanmıştır (hazard oranı: 0.227, %95 CI 0.65-0.798, p=0.011). Yine, bosentan grubunda plazma NT-pro-BNP düzeyinde azalış (p=0.0003), pulmoner arter basıncında düşme (p<0.0001), kardiyak indekste (p=0.025) ve mikst venöz O₂ saturasyonunda (p=0.002) artışlar plaseboya kıyasla anlamlı bulunmuştur. Sonuç olarak, EARLY çalışması erken evre PAH olgularında dahi, PAH için spesifik tedavi uygulanmadığı takdirde, altı ay gibi kısa bir süre içinde NT-proBNP, pulmoner vasküler hemodinamik veriler ve klinik seyir gibi farklı belirteçler ile ken-

dini gösteren, hızlı bir PAH bozulmasının söz konusu olduğunu, buna karşılık bosentan tedavisiyle bu bozulmanın sınırlandırılabilceğini veya geciktirilebileceğini kanıtlayan bir ilk çalışma olarak ERA cephesinde bir dönüm noktasıdır.

Bosentanın fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil ile birebir etkinliğinin kıyaslandığı tek randomize kontrollü çalışma olan SERAPH (Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension study) çalışmasında her iki ilaç arasında etkinlik bakımından bir fark bulunamamıştır (23).

Bosentan, PAH tedavisine girdiği 2001 yılından 2008 yılına dek sınıf III-IV ile uyumlu yakınma ve klinik bulguları olan İPAH, BDH ve doğumsal kalp içi şantlara bağlı çocuk ve erişkin PAH olgularında sürdürülebilir hemodinamik ve klinik yararları ortaya konulmuş olan, bu tarihten sonra da sınıf II PAH olgularında altı aylık dönemde klinik ve hemodinamik bozulmayı geciktirici etkisi kanıtlanmış, dünya ölçeğinde 80.000'i aşkın PAH hastasında kullanılmış bir ERA seçeneğidir.

Günümüzde sağkalım incelemesine yönelik en büyük engeller, hastalığın gerek spesifik tedavi öncesi dönemlerine ait tarihsel veritabanlarında, gerekse EARLY gibi RKÇ'lerde hızlı seyri ve yüksek mortalitesinin çok iyi ortaya konulmuş olması ve güncel spesifik PAH tedavilerinin artık iyice kanıtlanmış olan hemodinamik ve klinik yararlarıdır (Tablo 1). Bu bilgiler ışığında, sıklığı sınırlı, mortalitesi yüksek böyle bir hastalıkta artık, sağkalımı araştıran plasebo-kontrollü RKÇ'lerin etik olmadığı açıktır. Bu konuda en önemli kıyaslama Mc Laughlin ve ark.nın (14) NIH veri tabanından elde ettiği öngörülen PAH sağkalımı ile bosentan terisindeki benzer sınıftaki hastaların sağkalımının kıyasladığı incelemidir. Bu kıyaslamada 36 aylık sağkalım bosentan için %86 iken, spesifik tedavi yokluğunda beklenen sağkalım %48'dir. Ancak, plasebo-kontrollü RKÇ'lar için geçerli olan kısıtlama farklı güncel tedavi seçenekleri arasına başa baş kıyaslamaya yönelik yeni RKÇ'lar için bir engel oluşturmamaktadır.

Ülkelere göre endikasyonları Tablo 2' de verilmiştir. Ülkemiz için kabul edilmiş olan yegane ERA bosentan olup, endikasyonu İPAH, sklerodermaya bağlı PAH ve doğumsal şantlara bağlı inoperabl PAH veya Eisenmenger sendromlu sınıf III ve IV hastalar için geçerlidir. Son dönemde, İPAH'li sınıf II hastalar da bosentan endikasyon kapsamına alınmış, ancak sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödemesi henüz kesinlik kazanmamıştır. Endikasyon dışı başvurular ise sınıf III ve IV yakınma ve bulguları olan sarkoidoz ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı PAH, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, şant düzeltilmesi sonrasında gelişen PAH gibi durumlarda Sağlık Bakanlığında onay şansı bulabilmektedir.

Sitaksentan

Sitaksentan oral olarak kullanılan reseptör seçiciliği ET-A için ET-B'ye göre 6500 kat fazla olan bir ERA olup, etkinliği İPAH, BDH veya DKH ile ilişkili PAH olgularını içeren iki RKÇ'de (STRIDE 1 ve 2) araştırılmıştır (24, 25). Bunlardan ilki olan, İPAH, BDH ve DKH'na bağlı PAH gelişmiş olan sınıf II, III ve IV 178 hastayı içeren STRIDE-1 (Sitaksentan to Relieve Impaired Exercise) çalışmasında hastalar plasebo, 100 ve 300 mg sitaksentan tedavisine randomize edilmiştir. On iki haftalık izlemde sitaksentan

Tablo 1. Endotel reseptör antagonistleri ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar

Çalışma	İlaç	Hasta popülasyonu	Süre	Primer sonlanım noktası	Tedavi ile sağlanan diğer sonuçlar
Channick ve ark. (11)	Bosentan 125 mgx2 veya PL	n=32, primer PAH (%84) veya sklerodermaya sekonder PAH FK III	12 hafta	6DYM: 76 m plaseboya göre ilerleme (p=0.021)	Borg dispne indeksinde* ve pulmoner vasküler dirençte azalma ile kardiyak indeks ve FK'de iyileşme
BREATHE-1 (13)	Bosentan 125 (%33) veya 250 mg (%35) x2 veya plasebo	n =213, primer PAH (%70) veya bağ dokusu hastalığına bağlı PAH, FK III (%92) veya IV	16 hafta	6DYM: 44 m plaseboya göre ilerleme (p<0.001)	FK düzelleme, klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda uzama ve Borg dispne indeksinde azalma. İki bosentan dozu arasında benzer etkinlik gözlemlendi. Ancak, daha yüksek doz artmış karaciğer transaminaz sıklığıyla ilişkiliydi. 48 hastada FK'da düzelleme dışındaki tüm yararlar 28 hafta boyunca devam etti.
EARLY (22)	Bosentan 125 mgx2 veya plasebo	n=177; primer PAH (%61) veya sekonder PAH, FK II	6 ay	6DYM: 19 m düzelleme (plaseboya göre ; p=0.08); pulmoner vasküler dirençte %23 azalma (p<0.0001)	Klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda %77 azalma, FK'de kötüleşme sıklığında azalma, bosentan ile hemodinamide anlamlı düzelleme gözlemlendi, fakat Borg dispne indeksi değişmedi. Karaciğer transaminaz artışı hastaların %8'inde izlendi (%3 plasebo).
ARIES-1 (28)	Ambrisentan 5 (%33) veya 10 mg	n=201; primer (%63) (%33) / gün veya PL veya sekonder PAH, FK I, II (%32), III (%58), or IV (%7)	12 hafta	6DYM: 31 m (5 mg) ve 51 m (10 mg) plaseboya kıyasla düzelleme (her ikisi için p<0.01)	Klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda istatistiksel olarak anlamlı olmayan uzama, yaşam kalitesi ölçümlerinde düzelleme olmaksızın FK ve Borg dispne skorun düzelleme; karaciğer transaminazlarında artış yok
ARIES-2 (29)	Ambrisentan 2.5 (%33) veya 5 mg (%33) günde bir kez veya plasebo	n=192; primer (%65) veya sekonder PAH, FK I, II (%43), III (%52), veya IV (%4)	12 hafta	6DYM: 32 m (2.5 mg) ve 59 m (5 mg) plaseboya kıyasla düzelleme (her ikisi için p<0.05)	Klinik bozulmaya dek geçen sürede anlamlı uzama ve yaşam kalitesi skorunda ve Borg dispne skorunda anlamlı düzelleme oldu. Ancak, FK'da anlamlı düzelleme yok; karaciğer transaminazlarında artış izlenmedi.
ARIES-E (30)	Ambrisentan 2.5 (%25), 5 mg (%50), veya 10 mg / gün	n=383; primer (%63) veya sekonder PAH, FK I, II (%43), III (%46) veya IV (%8)	2 yıl	6DYM: 7 m (2.5 mg), 23 m (5 mg), ve 28 m (10 mg) başlangıç düzeyine kıyasla düzelleme (p< 0.05, 5 mg ve 10 mg için)	Sağkalım ve klinik bozulma olmaması:(tüm gruplar birleştirildiğinde): %88 ve %72, sırasıyla. Karaciğer transaminaz yüksekliğinde 3 katın üzerinde artış olması %2 yıl idi.
STRIDE-1 (24)	Sitaksentan 100 mg (%31) veya 300 mg (%35) / gün veya PL	n 178; primer PAH (%53) veya bağ dokusu hastalığına bağlı PAH (%24) veya konjenital şantlara bağlı PAH, FK II (%33), III (%66) veya IV	12 hafta	Öngörülen tepe oksijen alım yüzdesi 100 mg ile değişmezken 300 mg'da %3.1 artış izlendi.(plaseboya kıyasla p<0.01)	6DYM 100 mg ile 35 m 300 mg ile 33 m arttı (her ikisi için p<0.01). FK, kardiyak indeks, pulmoner vasküler direnç her iki sitaksentan dozuyla da düzeldi (p=0.02). Kardiyopulmoner egzersiz testinin diğer ölçümlerinde anlamlı değişiklik kaydedilmedi. Karaciğer transaminaz artışı plasebo alan %3 hastada, 300 mg sitaksentan alan %10 hastada izlenirken, 100 mg sitaksentan alanlarda izlenmedi.
STRIDE-2 (25)	Sitaksentan 50 mg (n=25), 100 mg (%25), açık uçlu bosentan (%24), veya PL	n =247; primer PAH (%59) veya bağ dokusu hastalığına bağlı PAH (%30) veya konjenital kalp hastalığına bağlı PAH, FK II (%37), III (%59) veya IV	18 hafta	6DYM: 31 m (100 mg, p=0.03), 24 m (50 mg, p=0.07), ve 30 m (bosentan, p=0.05) plaseboya kıyasla düzelleme	100 mg tek doz sitaksentan tedavisinin ile 18. hafta sonunda etkin ve hepatoksitesinin düşük sıklıkla olduğu bildirilmiştir (sitaksentan 50 mg %5, plasebo %6, sitaksentan 100 mg %3, bosentan %11)

*Borg dispne indeksi nefes darlığı ölçüm indeksidir. Sıfırdan ona kadar derecelendirilen ölçekte yüksek değerler ciddi dispneyi gösterir
6DYM - altı dakika yürüme mesafesi, BREATHE - Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy, EARLY - Endothelin Antagonist Trial in mildly symptomatic PAH patients, FK - fonksiyonel kapasite, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon
(41. kaynaktan uyarlanmıştır)

Tablo 2. PAH'ta özgül ilaç tedavisi konusunda ilgili ülkelere özgü ruhsatlandırma kurumları onay ve sınıflandırması

ERA	Ülke	Etiyoloji	DSÖ-İşlevsel Sınıf
Bosentan	AB	PAH	II - III
	ABD, Kanada	PAH	II-III-IV
	Türkiye	PAH*	II-III-IV
Sitaksentan	AB	PAH	III
Ambrisentan	AB	PAH	II-III
	ABD, Kanada	PAH	II-III-IV

DSÖ - Dünya Sağlık Örgütü, ERA - endotelin reseptör antagonisti, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon (41. kaynaktan uyarlanmıştır)

alan gruplarda egzersiz kapasitesinde, pulmoner vasküler direnç ve kardiyak indeks gibi hemodinamik verilerde ve işlevsel sınıfta düzelmeler bildirilmiştir. Karaciğer enzim yüksekliğinin doza bağımlı olduğu saptanmıştır (plasebo %3, 100 mg için %0, 300 mg için %9.5). İlk pilot çalışmalarda yüksek dozlarda sitaksentan kullanımının ölümcül hepatit riski getirdiğinin bildirilmesi, etkinlik araştırmalarını daha düşük dozlara yöneltmiştir. Bunun sonucu olarak, sınıf II, III ve IV aşamasında ve İPAH, BDH ve DKH'na bağlı PAH gelişmiş olan 247 PAH hastasının 18 hafta izlendiği STRIDE-2 çalışmasına geçilmiştir (25). Hastalar plaseboya (n=62), 50 mg sitaksentan (n=62), 100 mg sitaksentan (n=61) ve açık grup olarak bosentana (n=60) randomize edilmiştir. On sekizinci haftada 100 mg tek doz sitaksentan tedavisinin etkin ve karaciğer toksisitesi riskinin düşük olduğu bildirilmiştir.

Sitaksentan uzun dönem etkilerinin araştırıldığı STRIDE-2X çalışmasında 100 mg tedavinin egzersiz kapasitesine, işlevsel sınıf ve hemodinamik değerlere olumlu etki ettiği ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (26). Bununla birlikte ABD'de henüz FDA onayı alamamış, Avrupa'da işlevsel sınıf III, Kanada ve Avustralya'da ise sınıf II-III hastalarda onaylanmıştır.

Ambrisentan

Ambrisentan sitaksentana göre ET-A reseptör seçiciliği biraz daha düşük (> 4000:1) ve propanoik asit sınıfından sülfonamid olmayan bir ERA'dır. Altmış dört hastada yapılan ilk klinik çalışmada onikinci haftada ADYM, Borg dispne indeksi, işlevsel sınıf ve hemodinamik verilerde iyileşme sağlanmıştır (27). Dört farklı ambrisentan dozunun kullanıldığı bu çalışmada (1, 2.5, 5 ve 10 mg) belirli bir doz cevap ilişkisi saptanmamıştır. Tedavi güvenliği açısından bakıldığında anormal karaciğer enzim yüksekliği sadece 2 hastada (5 mg ambrisentan) gözlenmiştir. Ambrisentan ile yapılan pasebo kontrollü RKÇ'larda (the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Efficacy Studies (ARIES-1, ARIES-2, uzun dönem takip sonucu olan ARIES-E) ilacın sınıf II-III hastalarda egzersiz kapasitesini herhangi bir ciddi yan etki olmadan arttırdığı bulunmakla beraber, bazı belirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşamaması ARIES-3 çalışmasını hazırlamıştır (28-30). Çalışmanın açık olarak sürdürülen bölümünde ambrisentan ile sağlanan etkilerin en az 1 yıl boyunca sürdüğü gösterilmiştir. Diğer ARIES hasta popülasyonundan daha geniş bir PAH spektrumunu kapsayan ve plasebo-kontrollü

olmayan bir seri olan ARIES-3 fonksiyonel kapasitede istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşılmıştır.

Ambrisentanın DSÖ- sınıf II ve III hastaların tedavisinde kullanımını onaylanmıştır. Günümüzde onaylanmış doz günde bir kez 5 mg olup, başlangıç dozu tolere edilebiliyorsa günde bir kez 10 mg'a çıkılabilmesi uygun bulunmuştur.

ERA antagonistlerinin başlıca yan etkileri

ERA'nın klinik olarak bilinen en önemli yan etkisi karaciğer transaminaz enzimlerinde yükselme olup, çoğu RKÇ'da doza bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bosentan tedavisi ile bu oranın %11 civarında olduğu ve bilirubin yüksekliği ile birlikte seyrettiği bilinmektedir. Üretici firmalar tarafından prospektüslere potansiyel karaciğer yetmezliği yapabileceği uyarısı konmuş ve aylık karaciğer enzim takibi yapılması önerilmiştir (31). Nadir olarak, uzun dönem bosentan tedavisi altında açıklanamayan siroz vakaları bildirilmiştir. Humbert ve ark. (32) yaptığı 4994 hastalık bosentan postmarket surveyans programında, karaciğer transaminaz enzim seviyesinde yükseklik %7.6, bunu izleyen ilaç kesilme gereği ise %3.2 oranında bildirilmiştir. Sitaksentanın ilk pilot çalışmalarında yüksek dozlarda bildirilen ölümcül hepatit riskinin daha düşük dozlarda söz konusu olmadığı, enzim yüksekliğinin doza bağımlı olduğu saptanmıştır (plasebo %3, 100 mg için %0, 300 mg için %9.5). STRIDE-2 çalışmasında on sekizinci haftada 100 mg tek doz sitaksentan tedavisinin karaciğer toksisitesi riskinin bosentana kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (sitaksentan 50 mg %5, plasebo %6, sitaksentan 100 mg %3, bosentan %11). Bu nedenle bosentan tedavisinin kesildiği bazı hastalarda sitaksentanın bir seçenek olabileceği öne sürülmüştür (33).

Ambrisentan ile yapılan RKÇ'larda karaciğer transaminaz enzim seviyesinde artış sıklığının bosentana kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir (34). Karaciğer testlerinde bozulma sıklığı %0.8 ile %3 arasında bildirilmektedir. Bosentan ya da sitaksentan tedavisinin karaciğer toksisitesi endişesiyle kesildiği küçük bir hasta grubunda 5 mg ambrisentan dozu iyi tolere edilmiştir. Bununla birlikte, ambrisentan alan hastalara ayda bir kez karaciğer testi önerilmektedir. Bosentan veya sitaksentana bağlı enzim yüksekliklerinde ambrisentanın kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bosentan ile hemoglobin düzeylerinde azalma ve spermatojenез bozukluğu da gözlemlenmiştir.

Bosentanın diğer bir zararlı etkisi ise teratojen etkisi olup, gebe hayvanlarda gösterilmiştir (X Kategori). Plasebo-kontrollü çalışmalarda burun tıkanıklığı, kızarma (flushing), baş ağrısı, anemi ve bacak şişliği gibi diğer yan etkiler daha çok bosentan ile ilişkili olarak bildirilse de, ARIES-1 ve ARIES-2 çalışmalarında ambrisentan ile ilgili benzer yan etkilerden bahsedilmiştir. Ambrisentan kullanımının periferik ödem sıklığını arttırdığı öne sürülmüştür.

İlaç etkileşimleri bakımından endotelin reseptör antagonistleri

Siklosporin ile birlikte bosentan alındığında bosentan seviyesinin ciddi şekilde yükselebileceğinden bosentan ile birlikte gliburid, lopinavir, ritonavir veya rotinavir içeren ilaçların birlikte alımı kontrendikedir (31). Bosentan CYP2C9 ve CYP3A4P450 izoenzimleri ile metabolize olduğundan bunların inhibisyonu dolayısı ile bosentanın plazma konsantrasyonu artacaktır. CYP2C9 inhibitörü (flukonazol

veya amiodaron) ve CYP3A4 inhibitörü (ketakonazol, itrakonazol ve ritonavir) in birlikte alımı bosentanın plazma konsantrasyonu çok arttıracığından bu ilaçların birlikte alımı önerilmez.

Sildenafilde CYP3A4 enzimi ile metabolize olduğundan, bosentan ile birlikte alımında bosentanın konsantrasyonunda %50 artma olurken, sildenafilin konsantrasyonunda %50 azalma olur (35).

Sitaksentan CYP2C9 ve CYP3A4/5 enzimleri ile metabolize olduğu için, bosentanda olduğu gibi siklosporin benzeri ilaçlar ile birlikte alımı yüksek sitaksentan konsantrasyonlarına yol açacağından kontrendikedir. Ayrıca bu enzim sistemi ile metabolize olan warfarin ve fenitoin gibi ilaçların, sitaksentan ile birlikte kullanımı bu ilaçların konsantrasyonlarında aşırı artmaya yol açar. Klinik çalışmalarda warfarin alan bir hastada sitaksentan başlanacaksa warfarin dozunun %80 azaltılması önerilmiş ve hedef pıhtılaşma zamanı için warfarin doz artışının 0.5 mg'dan fazla olmamasına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

Ambrisentan ile yapılan ilaç etkileşim çalışmalarına göre, ambrisentanın herhangi bir ilaç ile birlikte kullanımında herhangi bir kontraendikasyon yoktur. Bununla birlikte ambrisentan kısmi olarak, CYP2C9 ve CYP3A4P450 enzimleri ile metabolize olduğundan bu enzimlerle metabolize olan ilaçları kullanılırken dikkatli olunmalıdır (36).

Kombinasyon tedavisinin bir unsuru olarak bosentan

PAH'ta kombinasyon tedavisini değerlendiren RKÇ sayısı sınırlıdır. BREATHE-2 çalışmasında başlangıçta epoprostenol bosentan kombinasyonun seçilmesinin, tek başına epoprostenol tedavisine kıyasla daha üstün hemodinamik yarar sağladığı yönünde bir izlenim alınmıştır (13). STEP-1 çalışmasında bosentana ek olarak, inhale iloprost tedavisinin on iki haftalık izlemde inhalasyon sonrası ADYM'de +26 m gibi sınırdan bir artış sağladığı bildirilmiştir (p=0.05) (37). İloprost grubunda inhalasyon öncesi hemodinamik verilerde herhangi bir düzelme olmamış, ancak iloprost grubunda klinik bozulma geciktirilmiştir (p=0.02). Bunun tersine, yine bosentana inhale iloprost eklenmesinin etkilerini araştıran bir başka RKÇ olan COMBI çalışması, 6DYTM ya da klinik bozulmaya dek geçen sürede yarar gözlenmeyişi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (38). TRIUMPH RKÇ'de daha önce bosentan veya sildenafil tedavisi uygulanmış hastalarda inhale treprostininin etkisi araştırılmıştır (39). Gerek ilaç düzeyinin zirvede olduğu anda, gerekse ilaca maruz kalmanın en düşük olduğu inhalasyonu izleyen 4.saatten sonra, ADYM plaseboya kıyasla treprostinin lehine bulunmuştur (p<0.01). Borg dispne indeksi, işlevsel sınıf ve klinik bozulma bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Yine, ERA'lar ile fosfodiesteraz tip-5 inhibitörlerin birlikte kullanıldığı RKÇ'ler de önemli bilgiler sağlamıştır. EARLY çalışmasının daha önce sildenafil alan alt grubunda tedaviye bosentan eklenmesinin hemodinamik etkisi, daha önce sildenafil almayanlardan farklı değildir. Yani, bosentan öncesinde sildenafil olsun olmasın, benzer etkiler sağlamaktadır. Sitokrom P450 üzerinden bosentan ve sildenafil arasında farmakokinetik bir etkileşim olması nedeniyle, birlikte kullanım halinde sildenafil plazma düzeyi düşerken, bosentan düzeyi yükselmektedir. Bu etkileşimin klinik bakımdan risk getirdiğine dair bir kanıt bulunmamakla birlikte, konu halen tartışmalıdır. Sildenafil ile sitaksentan veya ambrisentan arasında herhangi bir etkileşim bilinmemektedir.

PHIRST çalışmasında bosentan ve tadalafil kombinasyonu ile egzersiz kapasitesinde sınır düzeyde bir yarar bildirilmiştir (40).

Kombinasyon tedavisi konusunda, ilk seçilecek olan ilacın ve eklenecek ilaçların hangileri olduğu, tekli tedaviden hemodinamik ve klinik yarar beklentilerinin ne olması gerektiği, ikinci veya üçüncü ilacın eklenmesine ne zaman ve hangi bulgular ışığında geçileceği, kombinasyondan yararsızlık halinde bir ilacın çıkarılıp çıkarılmayacağı gibi noktalarda önemli belirsizlikler ve cevap bekleyen sorular mevcuttur.

Sonuç

Atrmı ET-1 düzeyleri PAH seyri ve yaşam beklentisiyle ilişkili bulunmuş olup, PAH çalışmalarında ERA ile tek başına veya çoklu tedavinin bir unsuru olarak, egzersiz kapasitesinde ve işlevsel sınıfta, hemodinamik, ekokardiyografik ve biyokimyasal belirteçlerde düzelmelerin yanı sıra, klinik bozulmaya dek geçen sürede uzama, yaşam kalitesinde yükselme ve sağ kalım süresinin uzaması gibi farklı noktalarda da ERA öncesi döneme kıyasla daha iyi bir seyir sağlanabileceği ortaya konulmuştur.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists. *Pharmacol Ther* 2006; 110: 386-414.
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
3. D'Orléans-Juste P, Labonté J, Bakaly G, Choufani S, Plante M, Honoré JC. Function of the endothelin(B) receptor in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Pharmacol Ther* 2002; 95: 221-38.
4. Böhm F, Pernow J, Lindström J, Ahlborg G. ETA receptors mediate vasoconstriction, whereas ETB receptors clear endothelin-1 in the splanchnic and renal circulation of healthy men. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 143-51.
5. Levin E. Endothelins. *New Eng J Med* 1995; 333: 356-63.
6. Rubens C, Ewert R, Halank M, Wensel R, Orzechowski HD, Schultheiss HP, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
7. Montani D, Souza R, Binkert C, Fischli W, Simonneau G, Clozel M, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 101-8.
8. Dupuis J, Jasmin JF, Prié S, Cernacek P. Importance of local production of endothelin-1 and of the ET(B)Receptor in the regulation of pulmonary vascular tone. *Pulm Pharmacol Ther* 2000; 13: 135-40.
9. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
10. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, Simonneau G, Robbins I, Frost A, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *Heart Lung Transplant* 2001; 20: 262-3.
11. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan

- tan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
12. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
 13. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
 14. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.
 15. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025-30.
 16. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372-82.
 17. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D, Barst RJ, Acar P, Fraisse A, et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 948-55.
 18. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 697-704.
 19. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212-7.
 20. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
 21. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
 22. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *The Lancet* 2008; 371: 2093-100.
 23. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1292-7.
 24. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. STRIDE-1 Study Group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
 25. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. 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.
 26. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, 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.
 27. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-35.
 28. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, 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.
 29. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1971-81.
 30. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RS, Shapiro S, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179 Meeting Abstracts: A3357.
 31. Tracleer prescribing information. South San Francisco, CA: Actelion Pharmaceuticals; 2009.
 32. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 338-44.
 33. Benza RL, Mehta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz RJ, Barst RJ. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 63-9.
 34. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135: 122-9.
 35. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107-12.
 36. Letairis prescribing information. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc; 2009.
 37. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, 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.
 38. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 4: 691-4.
 39. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-22.
 40. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
 41. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.