

Matjaž Klemenc<sup>1</sup>

# Pljučna hipertenzija in pljučno srce

## *Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale*

---

### IZVLEČEK

---

**KLJUČNE BESEDE:** pljučna hipertenzija, pljučno srce, diagnostika pljučne hipertenzije, zdravljenje pljučne hipertenzije

Pljučna hipertenzija predstavlja hemodinamsko in patofiziološko dogajanje, ki ga najdemo pri različnih bolezenskih stanjih. Čeprav je vsem skupen povišan tlak v pljučnem žilju, se razlikujejo v mehanizmih nastanka, klinični sliki in zdravljenju. V prispevku so podane značilnosti posameznih skupin pljučne hipertenzije, njihovo prepoznavanje, osnovni diagnostični algoritem, na koncu pa tudi osnove zdravljenja z zdravili.

---

### ABSTRACT

---

**KEY WORDS:** pulmonary hypertension, cor pulmonale, diagnosis of pulmonary hypertension, treatment of pulmonary hypertension

Pulmonary hypertension is a pathophysiological and a haemodynamic state that can be observed in different clinical conditions. Although they all share elevated pressure in the pulmonary circulation, the underlying mechanism, diagnostic approach, clinical course, treatment and prognosis are completely different. This article presents the characteristics of individual groups of pulmonary hypertension, diagnostic methods, basic diagnostic algorithm, and lastly some principles of medical treatment.

---

<sup>1</sup> Prim. doc. dr. Matjaž Klemenc, dr. med., Oddelek za intenzivno interno medicino, Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici; matjaz.klemenc@bolnislrica-go.si

## UVOD

O pljučni hipertenziji (PH) govorimo takrat, ko je sistolični tlak v pljučni arteriji (angl. *pulmonary artery pressure*, PAP) višji od 35 mmHg, povprečni tlak v pljučni arteriji (angl. *mean pulmonary artery pressure*, mPAP) pa enak ali višji od 25 mmHg (1). Povišan PAP (višji od 40 mmHg) izmerimo z ehokardiografsko preiskavo tudi pri 6% zdravih preiskovancev, starejših od 50 let, pri 5% preiskovancev s prekomerno telesno težo (indeks telesne mase večji od 30 kg/m<sup>2</sup>) in pri atletih. Ne glede na vzrok bolezni je PH resno obolenje, ki vodi v nepravilno delovanje desnega prekata, zmanjšano telesno sposobnost in končno do odpovedi desnega prekata in smrti. Čeprav lahko na PH posumimo na podlagi ehokar-

diografskega izvida, je za dokončno potrditev potrebna invazivna diagnostika.

## DIAGNOSTIČNA RAZVRSTITEV PLJUČNE HIPERTENZIJE

Trenutna razvrstitev PH Svetovne zdravstvene organizacije zajema patologijo, etiologijo, klinično sliko in funkcijske podatke (2). Izraz »primarna pljučna hipertenzija« je bil spremenjen v »idiopatska pljučna arterijska hipertenzija« (IPAH) ter pri potrditvi genetskih dejavnikov oziroma vzorca dedovanja v »družinska pljučna arterijska hipertenzija« (angl. *familial pulmonary artery hypertension*, FPAH). Razvrstitev PH Svetovne zdravstvene organizacije je predstavljena v tabeli 1.

Tabela 1. Razvrstitev pljučne hipertenzije Svetovne zdravstvene organizacije. HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti.

Skupina 1	Pljučna arterijska hipertenzija	Idiopatska pljučna arterijska hipertenzija Družinska pljučna arterijska hipertenzija Pljučna arterijska hipertenzija s pridruženimi stanji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• kolagenska žilna obolenja,</li> <li>• prirojeni spoji (angl. <i>shunt</i>) med sistemskim in pljučnim krvnim obtokom,</li> <li>• portalna hipertenzija,</li> <li>• okužba s HIV,</li> <li>• zdravila in toksini ter</li> <li>• drugi vzroki (nepravilno delovanje ščitnice, Gaucherjeva bolezen, hereditarna hemoragična telangiektazija, hemoglobinopatije, kronične mieloproliferativne bolezni, splenektomija).</li> </ul> Pljučna arterijska hipertenzija, povezana s spremembami kapilar in ven Pljučna venookluzivna bolezen Pljučna kapilarna hemangiomatoza Persistenta pljučna hipertenzija pri novorojenčku
Skupina 2	Pljučna hipertenzija pri boleznih levega prekata	Bolezni levega preddvora in prekata Bolezni mitralne in aortne zaklopke
Skupina 3	Pljučna hipertenzija, povezana s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo	Kronična obstruktivna pljučna bolezen Intersticijske pljučne bolezni Nepravilnosti dihanja med spanjem Alveolarna hipoventilacija Dolgotrajna izpostavljenost veliki nadmorski višini Razvojne nepravilnosti
Skupina 4	Pljučna hipertenzija zaradi kronične trombotične in/ali embolične bolezni	Trombembolična obstrukcija proksimalnih pljučnih arterij Trombembolična obstrukcija distalnih pljučnih arterij Netrombotični pljučni embolizmi (npr. tumorji, paraziti)
Skupina 5	Mešani vzroki	Sarkoidoza Histiocitoza X Limfangiomatoza Pritisk na pljučne žile zaradi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• limfadenopatij,</li> <li>• tumorjev in</li> <li>• fibrozirajočga mediastinitisa.</li> </ul>

Tabela 2. Hemodinamske definicije pljučne hipertenzije. PH – pljučna hipertenzija, mPAP – povprečni tlak v pljučni arteriji, PWP – pljučni zagozditveni kapilarni tlak, MVS – minutni volumen srca, TPG – transpulmonalni gradient.

Definicija	Značilnosti	Skupine po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije
prekapilarna PH	mPAP $\geq$ 25 mmHg PWP $\leq$ 15 mmHg MVS je normalen ali zmanjšan	1, 3, 4, 5
postkapilarna PH	mPAP $\geq$ 25 mmHg PWP $>$ 15 mmHg MVS je normalen ali zmanjšan	2
pasivna	TPG <sup>a</sup> $<$ 12 mmHg	
reaktivna	TPG <sup>a</sup> $>$ 12 mmHg	

<sup>a</sup> (TPG = mPAP – povprečni PWP)

Hemodinamska razvrstitev PH temelji na kombinaciji hemodinamskih parametrov, kot so pljučni zagozditveni kapilarni tlak (angl. *pulmonary wedge pressure*, PWP), mPAP, minutni volumen srca in transpulmonalni gradient (TPG) (3). TPG predstavlja razliko med mPAP in povprečnim PWP. Hemodinamsko klasifikacijo prikazuje tabela 2.

## Pljučna arterijska hipertenzija

### Idiopatska pljučna arterijska hipertenzija

Idiopatska pljučna arterijska hipertenzija (IPAH) je redka bolezen s prevalenco manj kot 0,2 %. Pogostejša je pri ženskah. Povprečna starost ob pričetku bolezni znaša 35 let. Pri bolnikih, ki niso zdravljeni s presaditvijo srca in pljuč ali z učinkovitim vazodilatatorjem, je enoletno preživetje 68–77 %, petletno pa 22–38 %. Najpogostejši vzrok smrti je odpo ved desnega prekata. Preživetje je povezano s srčnim indeksom, tlakom v levem preddvoru, mPAP, fizično zmogljivostjo (ocenimo jo lahko s šestminutnim testom hoje), koncentracijo B oziroma možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP) v krvi, nasičenostjo krvi v pljučni arteriji s kisikom in prisotnostjo perikardialnega izliva.

### Družinska pljučna arterijska hipertenzija

V družinah, v katerih imata dva ali več članov družine pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH), so opazili vzorec avtosomnega dominantne-

ga dedovanja. Specifični gen se nahaja na genskem lokusu 2q31–q32 in kodira kostni morfogenetski proteinski receptor 2 (angl. *bone morphogenetic protein receptor, type II*, BMPR2), ki spada med signalne molekule. Pri bolnikih z družinsko anamnezo PAH so mutacije BMPR2 prisotne pri vsaj 70 % bolnikov (4, 5). Mutacija BMPR2 povzroči povečano proliferacijo in zmanjšano apoptozo žilnih gladkomišičnih celic, posledica tega pa so konstriktivne poškodbe žil. Bolezen pogosteje prizadene ženske kot moške, pri potomcih se zaradi genetske anticipacije pojavi bolj zgodaj. Genske mutacije, povezane z družinsko PAH, so prisotne pri 10–25 % bolnikov z na videz sporadično IPAH.

### Pljučna arterijska hipertenzija, povezana s sistemskimi boleznimi veziva

PAH srečamo pri vseh sistemskih boleznih veziva, najpogosteje pa pri sistemski sklerozi. Različne raziskave so ugotovile, da ima v povprečju 16 % bolnikov s sistemsko sklerozo PAH. Pri sindromu CREST je PAH vzrok za smrt pri polovici bolnikov, ki umrejo zaradi zapletov, povezanih s sklerodermijo. PAH je pri bolnikih z dolgotrajno sklerodermijo posebej povezana s prisotnostjo avtoprotiteles, kot so anticentromerna in protijedrna protitelesa. Pri mešani sistemski boleznimi veziva (prekrivanje sindromov ali znakov sklerodermije, sistemskega lupusa eritematozusa in polimiozitisa, povezanega s protitelesom anti-U1 RNP) je PAH najpogostejši vzrok smrti.

### Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z zdravili in s toksini

PAH se pojavlja pri uživanju zaviralcev apetita, katerih kemijska zgradba je podobna amfetaminu. Med taka zdravila spadajo amfeno, fenfluramin in dexfenfluramin. Slednji, pri jemanju zdravila več kot tri mesece, poveča verjetnost nastanka PAH za dvajsetkrat. PAH so opazili tudi pri uživalcih metamfetamina, kar lahko postane pomemben zdravstveni problem zaradi razširjene uporabe tega nedovoljenega poživila. Leta 1981 se je pri zaužitju kontaminiranega repičnega olja zastrupilo 20.000 ljudi, od tega so pri 2,5 % opazili PAH.

### Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z desno-levim spojem

Eisenmengerjev sindrom pomeni levo-desni arterijski spoj (angl. *shunt*), ki s časom privede do PAH in obrata spoja v desno-levi ali dvo-smerni spoj. Pred razvojem sprememb na pljučnem žilju opazamo nizek pljučni žilni upor in velik pretok. PAH je verjetno posledica endotelne disfunkcije zaradi povečanih strižnih sil pri velikem pretoku skozi pljučno žilje. Defekti v prekatnem pretinu povzročijo PAH pogosteje kot tisti v preddvornem pretinu ali pri bolnikih z odprtim Botallovim vodom. Vzroke za pljučno hipertenzijo zaradi levo-desnih spojev prikazuje tabela 3.

### Pljučna arterijska hipertenzija, povezana s portalno hipertenzijo

Pri 10–20 % bolnikov s portalno hipertenzijo so pred načrtovano presaditvijo jeter opazili povišan (30–50 mmHg) PAP. Čeprav so ti bolniki pogosto asimptomatski, je treba pomisliti na PAH, ker smrtnost po transplantaciji jeter naraste, če je mPAP višji od 35 mmHg.

Tabela 3. Vzroki za pljučno hipertenzijo zaradi levo-desnih spojev.

Izvensrčni spoji	Odprt Botallov vod Aortopulmonalno okno Ruptura aortnega sinusa Periferna arteriovenska fistula Hemodializni spoji
Srčni spoji	Defekt prekatnega pretina Defekt preddvornega pretina

### Bolezen pljučnih ven in mikrocirkulacije

Pljučna okluzivna venopatija in mikroangiopatija sta redki bolezni, do sedaj je bilo opisanih manj kot 200 primerov. Uvrščeni sta v skupino PAH zaradi podobnih histoloških sprememb (intimalna fibroza, hipertrofična medije, pleksiformne lezije) in podobne klinične slike (6, 7). Pri zdravljenju z vazodilatatorji se pri bolnikih z okluzivno venopatijo in mikroangiopatijo lahko razvije pljučni edem.

### Pljučna venska hipertenzija in boleznilevega preddvora in prekata

Približno 60 % bolnikov s hudo sistolično disfunkcijo levega prekata in 70 % bolnikov z izolirano diastolično disfunkcijo levega prekata ima PH (8). Spremembe v levem prekatu in preddvoru, katerih posledica je dvig tlaka v pljučnih venah, povzročijo tudi dvig arterijskega pljučnega tlaka zaradi pasivnega prenosa venskega tlaka v arterije. TPG je v mejah normale, povišana pa sta tlak v levem preddvoru in končni diastolični tlak v levem prekatu. S časom pride do remodeliranja pljučnih arterij, kar je povezano s porastom TPG zaradi povečanega upora v pljučnem žilju. Opazna je dilatacija pljučnih kapilar, intersticijski edem, alveolarne krvavitve in povečanje limfnih žil (6, 7). V tabeli 4 so predstavljeni vzroki za pljučno hipertenzijo zaradi sprememb v levem preddvoru in prekatu.

Tabela 4. Vzroki za pljučno hipertenzijo zaradi sprememb v levem preddvoru in prekatu.

Aorta	Koarktacija Supravavularna aortna stenoza
Levi prekat	Aortna stenoza Prirojena subaortna stenoza Hipertrofična kardiomiopatija Konstriktivni perikarditis Restriktivna kardiomiopatija Dilatativna kardiomiopatija Mitralna stenoza Mitralna regurgitacija
Levi preddvor	Tromb Miksom Cor triatriatum

## Pljučna hipertenzija, povezana s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo

Poglavitni vzrok za PH pri teh obolenjih je nezadostna oksigenacija arterijske krvi zaradi bolezni pljuč, motenj ventilacije ali izpostavljenosti veliki nadmorski višini. Ponavadi je mPAP blago povišan in znaša 25–35 mmHg. Kljub temu pa ima del bolnikov s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) hudo PH, čeprav je razmerje med forsiranim ekspiracijskim volumnom v prvi sekundi in forsirano vitalno kapaciteto le malo znižano. Patološke spremembe vključujejo hipertrofijo medije in obstruktivno proliferacijo intime v distalnih pljučnih arterijah (6, 7). PH je pri bolnikih s KOPB in vsaj enim bolnišničnim zdravljenjem zaradi poslabšanja prisotna v 20 %, v napredovalih stadijih pa v več kot 50 % (9, 10). Pri intersticijski bolezni pljuč je prevalenca PH 32–39 % (11). Vzroke za PH, povezano s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo, podaja tabela 5.

Tabela 5. Vzroki za pljučno hipertenzijo, povezano s pljučnimi obolenji in/ali hipoksemijo.

Dolgotrajna izpostavljenost veliki nadmorski višini

Restriktivna sprememba ventilacije zaradi:

- debelosti,
- kifoskolioze,
- živčno-mišičnih obolenj,
- hude pljučne fibroze ali
- resekcije pljuč.

Kronična obstrukcija zgornjih dihalnih poti zaradi:

- prirojene mrež (angl. *congenital webs*),
- povečanih tonzil ali
- obstruktivne nočne apneje.

Kronična obstrukcija spodnjih dihalnih poti zaradi:

- kroničnega bronhitisa,
- bronhialne astme,
- bronhiektazij,
- cistične fibroze ali
- emfizema.

Kronične difuzne parenhimске bolezni:

- intersticijska fibroza,
- pnevmokonioze,
- granulomatoza in
- sistemske bolezni veziva (sklerodermlja, revmatska pljuča).

## Pljučna hipertenzija zaradi kroničnih trombemboličnih zapletov

Za PH zaradi kroničnih trombemboličnih zapletov (angl. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, CTEPH) so značilni organizirani trombi, ki se čvrsto držijo medije v elastičnih pljučnih arterijah. Trombotične mase lahko popolnoma zaprejo svetlino ali povzročijo zožitve s tvorbo mrež in trakov (12). Trombembolijo in nastanek trombov v pljučnih arterijah lahko povzroči ali poslabša nepravilnost v kaskadi koagulacije, endotelnih celicah ali trombocitih (13). Spremembe distalnih arterij v področjih, kjer pretok zaradi trombotičnih mas ni oviran, so podobne tistim pri PAH. Na nastanek sprememb vplivajo strižne sile, tlak krvi, vnetje in sproščanje citokinov. CTEPH nastane pri 0,5–2 % bolnikov po preboleli pljučni emboliji. Povečana sistolična obremenitev (angl. *afterload*) je najpomembnejši vzrok, ki vodi do popuščanja in odpovedi desnega prekata. Po zmanjšanju sistolične obremenitve z uspešno pljučno endarterektomijo pride praktično vedno do izboljšanja sistolične funkcije desnega prekata (14).

## DIAGNOSTIČNA OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNO HIPERTENZIJO

Diagnostika bolnikov s PH obsega različne preiskave, ki pomagajo pri razvrščanju bolnikov v posamezne skupine PH ter tipe PAH in ocenjujejo njihovo funkcionalno ter hemodinamsko stanje.

### Klinična slika

Najpogostejši simptomi pri bolnikih s PH so (15):

- dispneja,
- utrujenost,
- nemoč,
- bolečina v prsnem košu in
- občutek napetosti v trebuhu.

Opisani simptomi se pojavljajo v mirovanju le v napredovanih primerih.

Pri bolnikih s PH pogosto opazamo naslednje znake (16):

- dvigovanje levega parasternalnega predela prsnega koša,

- poudarjeno pulmonalno komponento drugega srčnega tona,
- pansistolni šum trikuspidalne regurgitacije,
- diastolični šum pljučne regurgitacije in
- tretji srčni ton.

V napredovanih stadijih se pojavijo:

- nabreklost vratnih ven,
- hepatomegalija,
- periferni edemi,
- ascites in
- hladne okončine.

### Elektrokardiogram

EKG lahko pri bolnikih s PH pokaže hipertrofijo in obremenitev desnega prekata in povečanje desnega preddvora. Hipertrofija desnega prekata je pri bolnikih z IPAH prisotna v 87 %, zasuk električne srčne osi v desno pa pri 79 % (16). Samo EKG nima zadostne občutljivosti (55 %) in specifičnosti (70 %) kot presejalni test za pomembno PH (slika 1).

### Rentgenogram prsnih organov

Rentgenski posnetek prsnih organov lahko pokaže centralno razširitev pljučne arterije z izgubo žil na periferiji (kot »obrezano drevo«), v napredovanih fazah tudi povečan desni

prekat in preddvor. Preiskava omogoča izključitev pomembne pljučne bolezni ali pa pljučne venske hipertenzije zaradi bolezni srca.

### Ocenjevanje pljučne funkcije in plinska analiza arterijske krvi

Bolniki s PAH imajo ponavadi zmanjšano difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid (40–80 % predvidene vrednosti) in blago do zmerno zmanjšanje pljučnih volumnov. Delni tlak kisika v arterijski krvi je v mirovanju normalen ali blago znižan, delni tlak ogljikovega dioksida je zmanjšan zaradi alveolarne hiperventilacije. Pri KOPB kot vzroku hipoksične PH opazamo nepopravljivo oviran pretok skozi dihalne poti, s povečanimi rezidualnimi volumni in zmanjšano difuzijsko kapaciteto za ogljikov monoksid ter normalen ali zvišan delni tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi.

### Ultrazvočna preiskava srca

Ocenjevanje tlaka v pljučni arteriji temelji na meritvi hitrosti trikuspidalnega regurgitantnega toka. Razmerje med gradientom tlaka na nivoju trikuspidalne zaklopke in tlakov v pljučni arteriji opisuje poenostavljena Bernoullijeva enačba:

$$\Delta P = 4 \cdot v^2, \quad (1)$$



Slika 1. EKG-posnetek, značilen za pljučno srce. V ekstremitetnih odvodih je električna srčna os odklonjena v desno (v I. odvodu je S-zobec večji od R-zobca). V prekordialnih odvodih ima QRS-kompleks v odvodu V<sub>1</sub> obliko rS (lahko tudi rs ali Rs), v odvodih V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> in V<sub>6</sub> je S-zobec večji od R-zobca. P-val v II. odvodu (lahko tudi v III.) višji od 3 mm, v odvodu V<sub>1</sub> pa je negativen.

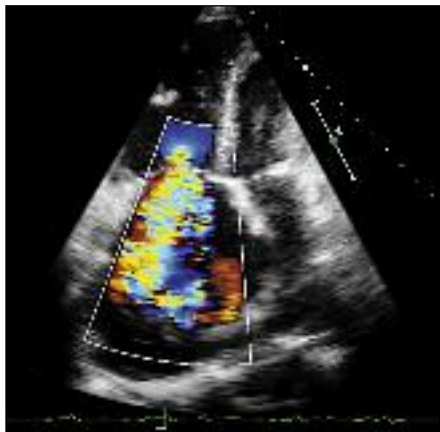
kjer je  $\Delta P$  – gradient tlaka,  $v$  – maksimalna hitrost regurgitantnega toka pod trikuspidalno zaklopko (slika 2, slika 3). Če izmerjene vrednosti prištejemo še tlak v desnem predvoru, dobimo vrednost PAP ob predpostavki, da med desnim prekatom in pljučno arterijo ni ovir. Pri šibkem signalu trikuspidalne regurgitacije si lahko pomagamo s kontrastnim sredstvom (npr. pretreseno fiziološko raztopino). Povprečni tlak v pljučni arteriji lahko izračunamo po enačbi (17):

$$mPAP = PAP \cdot 0,61 + 2 \text{ mmHg.} \quad (2)$$

Pri hudi trikuspidalni regurgitaciji uporaba poenostavljene Bernoullijeve enačbe ni priporočljiva za oceno PAP zaradi podcenjenih vrednosti. Z izmeritvijo povečane hitrosti regurgitantnega toka pod pulmonalno zaklopko in skrajšanega časa pospeševanja iztisa desnega prekata lahko podkrepimo sum na PH.

### Prikaz ventilacije in perfuzije pljuč

Prikaz ventilacije in perfuzije pljuč je presejalna metoda izbora pri sumu na CTEPH zaradi višje občutljivosti v primerjavi z računalniško tomografijo (18). Pri PAH je lahko ventilacijsko-perfuzijski scintigram pljuč normalen ali pa so na periferiji opazna segmentalna neujemanja in izpadi perfuzije (slika 4).



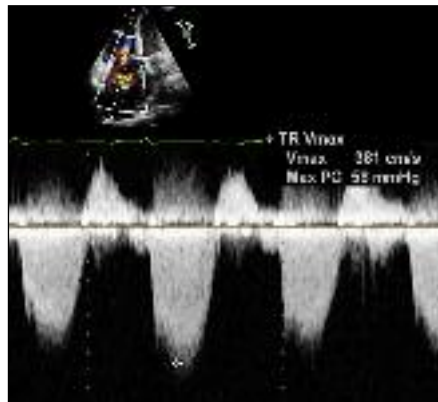
Slika 2. Obsežen regurgitantni tok pod trikuspidalno zaklopko pri bolnici s sistemsko sklerozo. Pod desnim predvorom je viden perikardialni izliv.

### Računalniška tomografija in pljučna angiografija

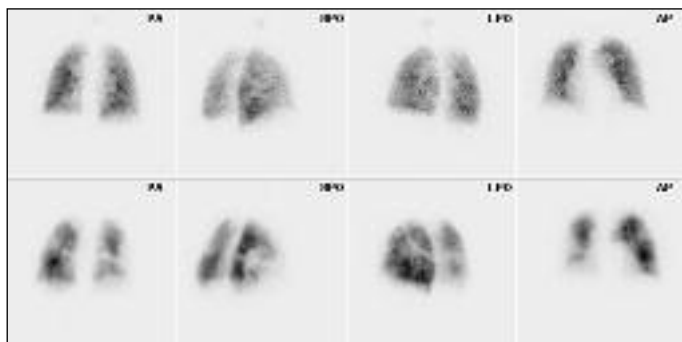
Računalniška tomografija visoke ločljivosti omogoča natančen prikaz pljučnega parenhima in olajša diagnostiko intersticijske pljučne bolezni in emfizema. Intersticijski edem z difuznimi centralnimi motnjavami in zadebelitvijo interlobularnih pretinov je značilen za pljučno venookluzivno bolezen, pridružena sta lahko še limfadenopatija in plevralni izliv (19). Računalniška tomografska angiografija pljučnih arterij je priporočljiva pred kirurškim posegom pri bolnikih s CTEPH. Prikaže lahko tipične spremembe kot so popolna zapora, trakovi, mreže in spremembe intime žil, tako natančno kot digitalna subtraksijska angiografija (20, 21). Klasična pljučna angiografija se še vedno uporablja za izbor bolnikov s CTEPH, pri katerih lahko pričakujemo izboljšanje po pljučni endarteriektomiji (22).

### Kateterizacija desnega srca in žilna reaktivnost

Kateterizacija desnega srca omogoča potrditev diagnoze PAH, opredelitev stopnje hemodinamske prizadetosti in testiranje žilne reaktivnosti pljučnega obtoka. S kateterizacijo izmerimo PAP, mPAP, PWP in diastolični tlak v pljučni arteriji ter tlak v desnem predvoru in prekatu. Z meritvijo minutnega volumna srca (s termodilucijo ali Fickovo



Slika 3. Doplerski signal regurgitantnega toka pod trikuspidalno zaklopko pri isti bolnici. Maksimalna hitrost toka znaša 381 cm/s, ocenjeni gradient tlaka po poenostavljeni Bernoullijevi enačbi znaša 58 mmHg.



Slika 4. Ventilacijski (zgornja vrsta) in perfuzijski (spodnja vrsta) scintigram pljuč pri bolniku s kronično tromboembolično pljučno hipertenzijo. Neujemanje med ventilacijo in perfuzijo je najbolj izraženo v desnem pljučnem krilu (fotografija je iz zbirke slik dr. Marka Grmeka).

metodo) lahko izračunamo upor v pljučnem krvnem obtoku. PWP, višji od 15 mmHg, izključuje možnost prekapilarne PAH. S testiranjem pljučne žilne reaktivnosti dobimo odgovor na vprašanje, ali bo bolniku koristilo zdravljenje z zaviralci kalcijevih kanalčkov. Za testiranje največkrat uporabimo dušikov monoksid (NO), pri testiranju z adenozinom in epoprostenolom moramo biti pozorni na sistemske vazodilatatorne učinke (23). Test žilne reaktivnosti vrednotimo kot pozitiven, če se mPAP zniža za 10 mmHg ali več, tako da pade na vrednost 40 mmHg ali manj, pri zvišanem ali nespremenjenem minutnem volumnu srca (23). Približno polovica bolnikov z IPAH, ki akutno reagira na omenjene vazodilatatorje, bo od zdravljenja z zaviralci kalcijevih kanalčkov imela koristi tudi dolgoročno. Način aplikacije, razpolovni čas, odmerke in trajanje posameznih stopenj testa prikazuje tabela 6.

Diagnostični algoritem za pljučno hipertenzijo je predstavljen na sliki 5.

## OCENA BOLNIKOVEGA STANJA

Ocena bolnikovega stanja temelji na kliničnih ugotovitvah ter uporabi neinvazivnih in invazivnih diagnostičnih metod. Bolnike lahko delimo v tri skupine.

### Stabilno in zadovoljivo stanje

Bolniki ne kažejo znakov popuščanja desnega prekata, v šestih minutah prehodijo razdaljo 500 metrov ali več, njihova maksimalna poraba kisika je večja od 15 ml/kg/min, koncentracija BNP ali N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (angl. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v njihovi krvi je v normalnem območju ali blizu tega območja, nimajo znakov perikardialnega izliva, premik ravnine trikuspidalnega obroča v sistoli je večji od 2 cm, tlak v desnem preddvoru bolnikov je manjši od 8 mmHg in njihov srčni indeks je večji ali enak 2,5 l/min/m<sup>2</sup> (25–28).

Tabela 6. Uporaba učinkovin za testiranje reaktivnosti pljučnega žilja.

Učinkovina	Način aplikacije	Razpolovni čas	Odmerek <sup>a</sup>	Povečanje odmerka <sup>b</sup>	Trajanje <sup>c</sup>
epoprostenol	intravenozno	3 min	2–12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
adenozin	intravenozno	5–10 s	50–300 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
dušikov monoksid	inhalacije	15–30 s	10–20 ppm	ne <sup>d</sup>	5 min

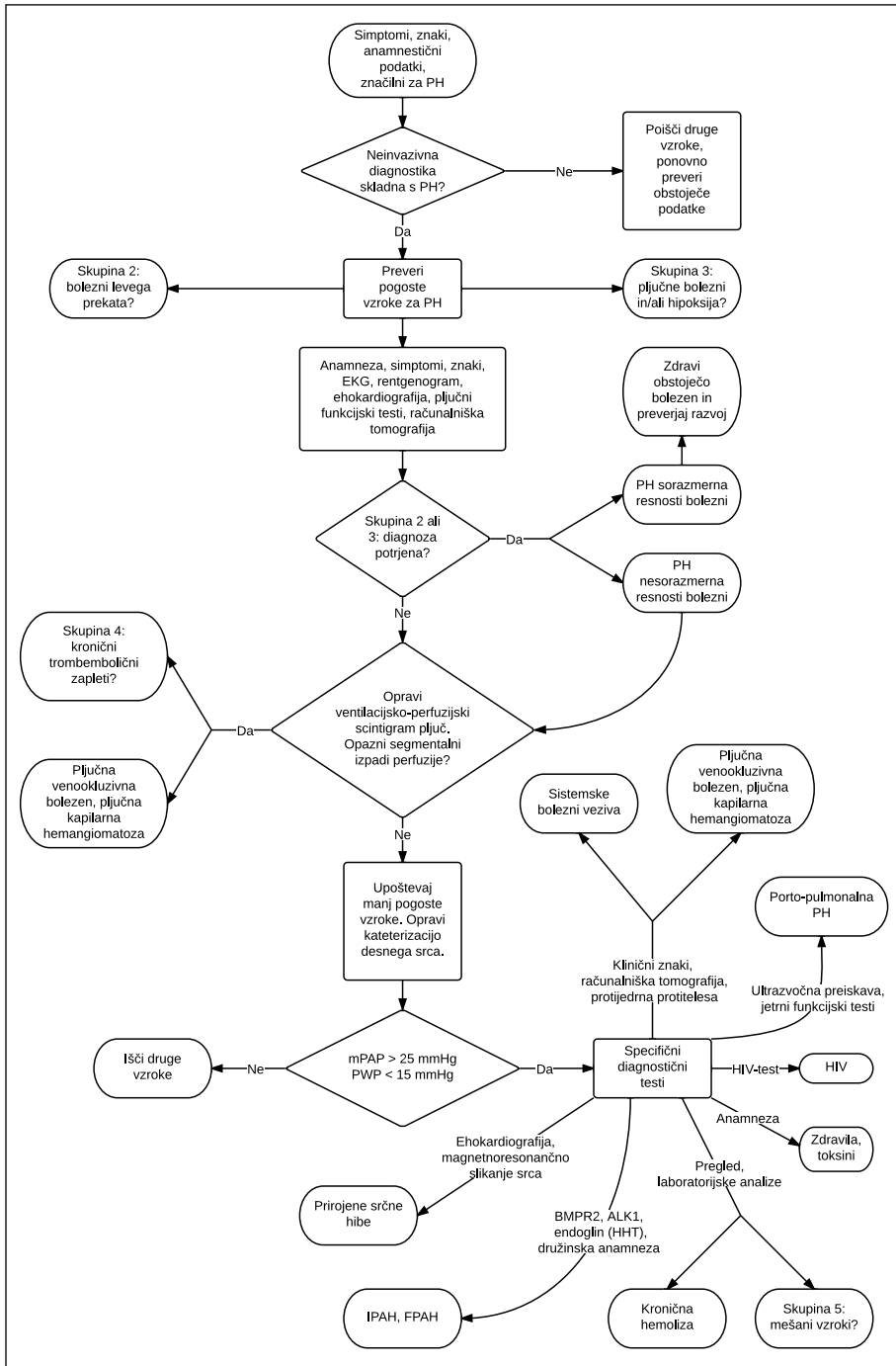
<sup>a</sup> začetni in največji odmerki (omejeni s stranskimi učinki, kot so hipotenzija, glavobol, zardevanje itd.)

<sup>b</sup> povečanje odmerka pri vsaki stopnji

<sup>c</sup> čas trajanja posamezne stopnje

<sup>d</sup> pri testiranju z dušikovim monoksidom je priporočena samo ena stopnja





Slika 5. Diagnostični algoritem za pljučno hipertenzijo (24). PH – pljučna hipertenzija, mPAP – povprečni tlak v pljučni arteriji, PWP – pljučni zagodžiteni kapilarni tlak, HIV – humani virus imunske pomanjkljivosti, BMPR2 – kostni morfogenetski proteinski receptor, ALK1 – kinaza, podobna aktivinskemu receptorju, HHT – hereditarne hemoragične telangiektazije, IPAH – idiopatska pljučna arterijska hipertenzija, FPAH – družinska pljučna arterijska hipertenzija.

Tabela 7. Kazalci, ki vplivajo na oceno stopnje, stabilnosti in napoved poteka pljučne arterijske hipertenzije (29).  $VO_2$  max – maksimalna poraba kisika, BNP – B-natriuretični peptid, NT-proBNP – N-končni natriuretični propeptid tipa B, TAPSE – premik ravnine trikuspidalnega obroča v sistoli (angl. tricuspid annular plane systolic excursion),  $P_{DA}$  – tlak v desnem predvdvoru, SI – srčni indeks.

Kazalci napovedi poteka bolezni	Dobra napoved poteka bolezni	Slaba napoved poteka bolezni
Klinični znaki popuščanja desnega prekata	Ne	Da
Hitrost razvoja simptomov	Počasi	Hitro
Sinkopa	Ne	Da
Funkcijski razred po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije	I, II	III, IV
Šestminutni test hoje	> 500 m	< 300 m
Obremenitveno testiranje	$VO_2$ max > 15 ml/kg/min	$VO_2$ max < 12 ml/kg/min
BNP- ali NT-proBNP- koncentracija v krvi	Normalna ali blizu normalne	Zelo povišana
Ultrazvočni parametri	Brez perikardialnega izliva, TAPSE > 2,0 cm	Perikardialni izliv, TAPSE < 1,5 cm
Hemodinamski parametri	$P_{DA}$ < 8 mmHg in SI $\geq$ 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	$P_{DA}$ < 15 mmHg in SI < 2 l/min/m <sup>2</sup>

### Stabilno in nezadovoljivo stanje

Bolniki so sicer stabilni, ne dosegajo pa vseh kazalnikov iz prve skupine. Pri tej skupini je priporočena ponovna ocena zdravstvenega stanja in sprememba zdravljenja.

### Nestabilno in poslabšujoče se stanje

Pri bolnikih pride do napredovanja popuščanja desnega prekata, skrajša se razdalja šest-minutne hoje in poslabša maksimalna poraba kisika.

Kriterije za uvrstitev v skupino z dobro (bolniki, katerih stanje je stabilno in zadovoljivo) in s slabo (bolniki, katerih stanje je nestabilno in se slabša) napovedjo poteka bolezni prikazuje tabela 7.

## ZDRAVLJENJE PLJUČNE HIPERTENZIJE

Zdravljenje pljučne hipertenzije zajema ugotavljanje resnosti bolezni, podporne in splošne ukrepe, določanje žilne reaktivnosti, uporabo in ugotavljanje učinka različnih zdravil in postopkov.

### Splošni ukrepi

Bolnikom svetujemo fizično aktivnost do pojava simptomov, kot so težje dihanje ali nastop bolečine v prsnem košu. Vsakodnevni program telesne vadbe bolnikom pomembno poveča

telesno zmogljivost in s tem kvaliteto življenja (30). Nosečnost je pri bolnicah s PAH povezana s 30–50% smrtnostjo, zato pomeni pljučna hipertenzija kontraindikacijo za nosečnost (31). Pri preprečevanju nosečnosti je treba upoštevati, da zaviralci endotelinskih receptorjev (npr. bosentan) zmanjšujejo učinkovitost oralnih kontraceptivov. Bolnikom v III. ali IV. funkcijskem razredu po razdelitvi Svetovne zdravstvene organizacije in tistim, ki imajo delni tlak kisika v arterijski krvi nižji od 60 mmHg, odsvetujemo vzpone na nadmorsko višino 1.500 metrov ali več brez dodatnega kisika. Pljučnica je vzrok smrti pri 7% bolnikov (32). Čeprav ni kontroliranih raziskav, se priporoča cepljenje proti gripi in pnevmokokni pljučnici. Elektivni kirurški poseg predstavlja dejavnik tveganja za bolnike s PAH. Epiduralni pristop je po mnenju strokovnjakov manj tvegan kot splošna anestezija.

### Podporno zdravljenje

Pri bolnikih z IPAH so opazili visoko prevalenco trombotičnih zapletov, prav tako tudi motenj v koagulacijskem in fibrinolitičnem sistemu (33, 34). Oralna antikoagulantna zdravila se je izkazala za učinkovito pri bolnikih z IPAH, s FPAH in PAH zaradi uživanja zdravil za zmanjšanje apetita (33). Pri zdravljenju z oralnimi antikoagulantni je treba upoštevati tveganje za krvavitev, še posebej pri bolnikih s porto-pulmonalno hipertenzijo in varicami. Pri popuščanju desnega prekata pride do zdr-

ževanja vode v telesu, povišanja centralnega venskega tlaka, kongestije jeter in perifernih edemov. Čeprav raziskav o uporabi diuretikov pri bolnikih s PAH ni, klinične izkušnje kažejo na izboljšanje simptomov. Dodatek kisika zmanjša upor v malem obtoku pri bolnikih s PAH. Priporočila glede dodatka kisika temeljijo na izkušnjah pri zdravljenju bolnikov s KOPB, če je delni tlak kisika v arterijski krvi nižji od 60 mmHg, želimo z dodatkom kisika doseči vrednosti, višje od 60 mmHg, vsaj 15 ur v dnevu (35).

## Zdravljenje z zdravili

### Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Zdravljenje z zaviralci kalcijevih kanalčkov ugodno vpliva na klinični potek in prognozo bolnikov z IPAH, pri katerih smo dokazali žilno reaktivnost. Najbolj se uporabljajo nifedipin, diltiazem in amlodipin. Uporabljeni dnevnimi odmerki pri zdravljenju IPAH so razmeroma visoki: 120–240 mg za nifedipin, 240–720 mg za diltiazem in do 20 mg za amlodipin (36). Približno 10% bolnikov z IPAH doseže pozitiven rezultat pri testu žilne reaktivnosti, od teh je samo polovica uspešno zdravljena z zaviralci kalcijevih kanalčkov.

### Prostanoidi

Prostaciklin je močan vazodilatator, ki ga izločajo endotelne celice. Poleg vazodilatacije zavira agregacijo trombocitov, izraža tudi citoprotektivno in antiproliferativno aktivnost (37). Pri bolnikih s PAH so opazili spremembe metabolnih poti prostaciklina. Spremembe so zmanjšana izraženost prostaciklinske sinteze v pljučnih arterijah in spremenjena sestava metabolitov prostaciklina v urinu.

Epoprostenol je sintetični prostaciklin s kratko razpolovno dobo (3–5 min), na sobni temperaturi obstojen do osem ur. Zaradi navedenih lastnosti ga bolniki prejemajo intravenozno s pomočjo infuzijskih črpalk. Epoprostenol pri bolnikih z IPAH in PAH zaradi sklerodermije izboljša simptome, hemodinamske kazalce, poveča sposobnost obremenitve in podaljša preživetje (38). Bolnike pričnemo zdraviti z začetnim odmerkom 2–4 ng/kg/min. Kasneje lahko odmerek povečamo do 20–40 ng/kg/min oziroma do poja-

va stranskih učinkov, kot so pojav rdečice, glavobola, diareje in bolečine v nogah. Nenadna prekinitev infuzije epoprostenola je lahko nevarna, ker pri posameznih bolnikih lahko povzroči izrazito poslabšanje simptomov in tudi smrt.

Treprostnilil je triciklični benzidinski analog epoprostenola, ki ga lahko bolnik dobi intravensko ali pa subkutano. Pri bolnikih, zdravljenih s treprostnililom, se je povečala sposobnost obremenitve, izboljšajo se hemodinamski parametri in simptomi (39). Bolečina na mestu infuzije je najpogostejši stranski pojav, ki v 8% vodi do prekinitve zdravljenja. Učinki zdravljenja s treprostnililom so primerljivi z učinki epoprostenola, le da so odmerki dva- do trikrat višji.

Beraprost je prvi analog prostaciklina, ki je kemično stabilen in oralno aktiven. Randomizirane raziskave so pokazale izboljšanje sposobnosti obremenitve, ki pa trajajo le 3–6 mesecev (40).

### Zaviralci endotelinskih receptorjev

Aktivacija endotelinskega sistema pri bolnikih s PAH je bila dokazana tako v plazmi, kot v pljučnem tkivu. Čeprav ni povsem jasno, ali dvig koncentracije endotelina-1 v plazmi predstavlja vzrok ali posledico PH, ima endotelinski sistem pomembno vlogo v patogenezi PAH (41). Vežava endotelina-1 na dve različni obliki receptorja (endotelinski receptor A in B), ki se nahajata na površini gladkomišičnih celic žil v pljučih, povzroči vazokonstrikcijo in ima mitogene učinke. Endotelinski receptorji B se nahajajo tudi v endotelijskih celicah, njihova aktivacija povzroči sproščanje vazodilatatorjev in protiproliferativnih molekul, kot so NO in prostaciklin.

Bosentan je oralno aktivni antagonist endotelinskih receptorjev A in B, preizkušen pri bolnikih z IPAH, s PAH zaradi sistemskih boleznih veživa in pri Eisenmengerjevem sindromu. Raziskave so pokazale večjo sposobnost obremenitve, izboljšanje hemodinamskih, ehokardiografskih in doplerskih parametrov in podaljšan čas do kliničnega poslabšanja (42, 43). Zdravljenje pričnemo z odmerkom 62,5 mg na 12 ur, po štirih tednih pa odmerek povišamo do 125 mg na 12 ur. Zaradi porasta aminotransferaz, ki se pojavi pri približno

10% bolnikov, je treba vsak mesec opraviti jetrne teste.

Sitaksentan je selektivni oralno aktivni antagonist endotelinskega receptorja A. Učinek zdravila je bil preizkušen pri bolnikih z IPAH, s PAH, povezano s sistemskimi boleznimi veziva in prirojenimi srčnimi napakami. Zdravljenje s sitaksentanom je povečalo sposobnost obremenitve in izboljšalo hemodinamske kazalce (44). Učinki zdravila so prisotni ves čas zdravljenja, zaradi porasta aminotransferaz (3–5% bolnikov) je priporočena mesečna kontrola jetrnih testov. Zaradi interakcije med sitaksentanom in varfarinom je treba zmanjšati odmerek slednjega zaradi prevelikega porasta protrombinskega časa.

Ambrisentan je selektivni antagonist endotelinskega receptorja A, preizkušen pri bolnikih z IPAH, PAH zaradi sistemskih bolezni veziva in pri bolnikih, okuženih s humanim imunodeficitnim virusom. Raziskave so pokazale izboljšanje simptomov, hemodinamskih parametrov, povečano sposobnost obremenitve in podaljšanje časa do poslabšanja klinične slike (45).

### Inhibitorji fosfodiesteraze tipa 5

Inhibicija encima fosfodiesteraze tipa 5 (angl. *cGMP-specific phosphodiesterase type 5*, PDE5) povzroči vazodilatacijo (preko NO in gvanozin-3',5'-monofosfata (cGMP)) in učinkuje protiproliferativno (46). Vse tri oblike inhibitorjev PDE5, ki jih uporabljamo tudi pri zdravljenju erektilne disfunkcije, sildenafil, tadalafil in vardenafil, povzročijo pomembno dilatacijo pljučnih arterij.

Sildenafil, oralno aktiven inhibitor PDE5, je bil preizkušen pri bolnikih z IPAH, s PAH, povezano s sistemskimi boleznimi veziva, prirojenimi srčnimi napakami in CTEPH. Z uporabo odmerkov 20–80 mg so bili ugotovljeni pozitivni učinki glede sposobnosti obremenitve, izboljšali so se hemodinamski kazalci in simptomi (47). Stranski učinki zdravljenja so blagi, povezani z vazodilatacijo (glavobol, zardevanje in krvavitev iz nosu).

Tadalafil je selektivni inhibitor PDE5, ki ga odmerjamo enkrat dnevno. V odmerku 40 mg na dan ugodno vpliva na sposobnost obremenitve, simptome, hemodinamske kazalce in čas do kliničnega poslabšanja (48). Stranski učinki so podobni tistim pri sildenafilu.

### Eksperimentalna zdravila in načini zdravljenja

Kljub napredku pri zdravljenju PAH sta funkcionalna omejenost in preživetje bolnikov še vedno daleč od želja zdravnikov. Trenutno se izvajajo preizkušanja različnih spojin (faza II in III), kot so od NO neodvisni stimulatorji in aktivatorji cGMP, inhalatorni vazoaktivni intestinalni peptid, neprostanoidni agonisti prostaciklinskega receptorja, inhibitorji tirozin kinaze in antagonist serotonina. Na začetku preizkušanja so še druge spojine, kot so inhibitorji ro-kinaze, inhibitorji receptorja žilnega endotelijskega rastnega dejavnika, inhibitorji angiopoetina-1 in inhibitorji elastaz. Prav tako je v fazi preizkušanja tudi zdravljenje z matičnimi celicami.

### Zdravljenje z več učinkovinami

Zdravljenje z več učinkovinami oziroma kombinacijsko zdravljenje pomeni istočasno uporabo več specifičnih zdravil za PAH. V randomiziranih raziskavah so bile uporabljene naslednje kombinacije zdravil: epoprostenol in bosentan, iloprost v inhalacijah in bosentan, treprostinil v inhalacijah z bosentanom ali s sildenafilom, sildenafil in epoprostenol in tadalafil z bosentanom (49–53). Pri kombinacijskem zdravljenju ostajajo številna odprta vprašanja, kot so izbira same kombinacije zdravil, optimalni čas dodajanja zdravil, zamenjava ali dodajanje določenega zdravila. Kombinacijsko zdravljenje je priporočeno pri tistih bolnikih, ki ne odgovorijo primerno na monoterapijo.

## ZAKLJUČEK

Čeprav smo v zadnjem desetletju pričali hitremu razvoju strategij zdravljenja pljučne hipertenzije, so rezultati zdravljenja še vedno nezadovoljivi, predvsem zaradi visoke smrtnosti in pogostega hemodinamskega in kliničnega poslabšanja. Boljše rezultate zdravljenja pričakujemo na podlagi randomiziranih raziskav uporabe več učinkovin, še posebej, če bo čas opazovanja dovolj dolg. Potekajo začetne raziskave (faza II in III) delovanja novih učinkovin, kot sta zaviralec tirozinske kinaze in neposredni stimulatorji gvanozinske ciklaze. Veliko si obetamo tudi od genskega zdravljenja, predvsem s transfekcijo genov, ki kodirajo sintezo NO in prostaciklinov.

## LITERATURA

1. Hatano S, Strasser T, eds. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO Meeting; 1973 Oct 15–17; Geneva, Switzerland. Geneva: World Health Organization; 1975.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S43–54.
3. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med.* 2007; 28 (1): 233–41.
4. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006; 27 (2): 121–32.
5. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S32–42.
6. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl. S): 25S–32S.
7. Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Development and pathology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S3–9.
8. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37 (1): 183–8.
9. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005; 127 (5): 1531–6.
10. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (2): 189–94.
11. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2006; 129 (3): 746–52.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345 (20): 1465–72.
13. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004; 350 (22): 2236–8.
14. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S67–77.
15. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30 (1): 104–9.
16. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107 (2): 216–23.
17. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2009; 179 (7): 615–21.
18. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med.* 2007; 48 (5): 680–4.
19. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol.* 2004; 183 (1): 65–70.
20. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23 (4): 637–48.
21. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol.* 2009; 71 (1): 49–54.
22. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345 (20): 1465–72.
23. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–11.
24. 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 (20): 2493–537.
25. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–8.
26. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106 (3): 319–24.
27. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000; 102 (8): 865–70.

28. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–41.
29. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (13): 1417–31.
30. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (14): 1482–9.
31. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009; 30 (3): 256–65.
32. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107 (2): 216–23.
33. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984; 70 (4): 580–7.
34. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (3): 451–8.
35. Weitzenblum E, Sateugeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 131 (4): 493–8.
36. 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 (2): 76–81.
37. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med.* 2003; 2 (2): 123–37.
38. Badesch DB, Tapsos VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132 (6): 425–34.
39. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165 (6): 800–4.
40. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (9): 1496–502.
41. Galiè N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004; 61 (2): 227–37.
42. 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 (9288): 1119–23.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346 (12): 896–903.
44. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47 (10): 2049–56.
45. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–9.
46. Wharton J, Strange JW, Müller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172 (1): 105–13.
47. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med.* 2005; 353 (20): 2148–57.
48. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894–903.
49. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J.* 2004; 24 (3): 353–9.
50. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–63.
51. Raymond L, Benza MD, Rubin L, et al. TRIUMPH 1: Long-Term Safety and Efficacy of Inhaled Treprostinil Sodium in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) – Two Year Follow-Up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: A1041.
52. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al.; PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2008; 149 (8): 521–30.
53. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al.; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894–903.