

Άρθρο Σύνταξης

Πνευμονική Υπέρταση: Ο Καθοριστικός Ρόλος του Καρδιολόγου

ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΣ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΓΕΩΡΓΙΑΔΟΥ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΘΕΟΔΩΡΑΚΗΣ

2η Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις ευρετηρίου:
Δεξιά καρδιακή
ανεπάρκεια, κλινική
καρδιολογία,
πνευμονική
υπέρταση.

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Σταμάτης
Αδαμόπουλος

Ωνάσειο
Καρδιοχειρουργικό
Κέντρο
Λεωφ. Συγγρού 356
176 74 Καλλιθέα
Αθήνα,
e-mail:
sadamo@bigfoot.com

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ), που κάποτε αποτελούσε μια μοιραία πάθηση, σήμερα αποτελεί ένα τομέα τεράστιου κλινικού και ερευνητικού ενδιαφέροντος.^{1,2} Την τελευταία δεκαετία η μέση διάρκεια ζωής από τη στιγμή της διάγνωσης της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπερέτασης ήταν 2,8 έτη, σήμερα όμως έχουμε σημειώσει μεγάλη πρόοδο στη θεραπεία της νόσου και αυτό είναι σημαντικό να γίνει σαφές σε κάθε καρδιολόγο. Εξάλλου, καθώς πολλοί ασθενείς αναγνωρίζονται από την απλή υπερηχογραφική μελέτη, η διάγνωση της ΠΥ αποτελεί κομμάτι της καθημερινής μας κλινικής πράξης.

Η διάγνωση της ΠΥ μπορεί να αποτελέσει μεγάλη πρόκληση για τον κλινικό καρδιολόγο καθώς μερικές φορές μπορεί να περάσουν και 3 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την τελική διάγνωση της νόσου.³ Οι καρδιολόγοι θα πρέπει να έχουν σαφή εικόνα για τη συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα και να είναι έντονα «υποψιασμένοι» για τη διάγνωσή της. Ο ορισμός της ΠΥ είναι ο κλασικός αιμοδυναμικός ορισμός: παρουσία μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία πάνω από 25 mmHg στην ηρεμία ή πάνω από 35 mmHg στην κόπωση ενώ η μέση πίεση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική.⁴

Τα συμπτώματα της ΠΥ μπορεί να είναι εντελώς άτυπα.⁵ Οι περισσότεροι

ασθενείς εμφανίζονται με δύσπνοια και σχεδόν όλοι τους παρουσιάζουν δύσπνοια σε κάποιο στάδιο της νόσου. Επίσης μπορεί να παρουσιάζουν στηθάγχη, συγκοπή, σύνδρομο Raynaud ή οίδημα οφειλόμενο στην έκπτωση της δεξιάς κοιλίας. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι μεγάλης σημασίας και πρέπει πάντα να αναζητούνται παράγοντες κινδύνου, το οικογενειακό κληρονομικό ιστορικό και η ύπαρξη νοσημάτων του συνδετικού ιστού.⁶

Η φυσική εξέταση αποτελεί το βασικό πρώτο βήμα στη διάγνωση της ΠΥ. Τα δύο σημαντικότερα και εύκολα ανιχνεύσιμα ευρήματα είναι η αυξημένη ένταση του πνευμονικού στοιχείου του δεύτερου τόνου και η αριστερή παραστερνική ανάπαυση της δεξιάς κοιλίας. Αρχικά πρέπει να γίνουν μερικές απλές εξετάσεις μέχρι να προχωρήσουμε σε πιο ειδικές. Τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα αντανakλούν την χρόνια υπερφόρτωση πίεσης της δεξιάς κοιλίας δηλαδή πρέπει να υπάρχει αξιοσημείωτη αύξηση της πίεσης για σημαντικό χρονικό διάστημα. Η δεξιά στροφή του ηλεκτρικού άξονα με διάταση του δεξιού κόλπου, η υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας με strain αποτελούν ενδειξίες ότι η δεξιά κοιλία βρίσκεται υπό το καθεστώς υψηλών πνευμονικών πιέσεων.^{5,7} Η ακτινογραφία θώρακος είναι πολύ σημαντική στη διάγνωση της νόσου. Τυπικά ευρήματα είναι η επίταση του κώνου της πνευμονικής αρτη-

ρίας και των κυρίων κλάδων της με συνοδό μείωση του εύρους των περιφερικών κλάδων της ενώ στην πλάγια ακτινογραφία χαρακτηριστική είναι η εξέλιξη του οπισθοστερνικού χώρου ο οποίος έχει καταληφθεί από τη δεξιά κοιλία.⁵

Η υπερηχοκαρδιογραφία έφερε πραγματική επανάσταση στη στρατηγική απεικόνισης της ΠΥ. Οι καρδιολόγοι πρέπει να έχουν την ικανότητα να προχωρούν σε βάθος την συγκεκριμένη εξέταση και να δίνουν πληροφορίες που δεν θα μπορούσαν να παρουσιάσουν άλλοι «μη καρδιολόγοι» ειδικοί. Η ακριβής εκτίμηση της ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας, ο υπολογισμός των διαστάσεων του δεξιού κόλπου και η περικαρδιακή συλλογή, που αναφέρονται σαν αρνητικά προγνωστικά σημεία, αποτελούν συχνά πεδία σύγχυσης των υπερηχοκαρδιογραφικών μελετών. Η τεκμηρίωση παθολογίας των αριστερών καρδιακών κοιλοτήτων, όπως η διάταση του αριστερού κόλπου, υποδηλώνει ότι η πιθανότερη αιτία ΠΥ είναι η χρόνια αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας.⁸ Η τεχνική Tissue Doppler είναι μια ταχέως αναπτυσσόμενη τεχνική που προσδιορίζει με ακρίβεια την υπερφόρτωση της δεξιάς κοιλίας και έχει άριστη συσχέτιση με την αιμοδυναμική μελέτη.⁹ Νεότερες τεχνικές που παρουσιάζουν ραγδαία εξέλιξη είναι η αξονική τομογραφία 64 τομών (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI), οι οποίες παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες για τη δομή και τη λειτουργία των καρδιακών δομών.¹⁰ Μία από τις βασικές αιτίες που πρέπει να αποκλείσουμε είναι η θρομβοεμβολική νόσος καθώς στην περίπτωση αυτή η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής. Εάν υποπτευόμαστε θρομβοεμβολική νόσο μπορούμε να προβούμε σε περαιτέρω διερεύνηση με σπινθηρογράφημα πνευμόνων ή με πιο σύγχρονες μεθόδους όπως η αξονική (CT) ή η μαγνητική (MRI) αγγειογραφία της πνευμονικής αρτηρίας.

Ο δεξιός καθετηριασμός είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της ΠΥ αλλά η ικανότητα διενέργειας του καθώς και η σωστή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων του αποτελούν θέματα προς συζήτηση. Η αιμοδυναμική μελέτη είναι απαραίτητη για τρεις λόγους: 1) την ακρίβεια στη μέτρηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία 2) τη μέτρηση της πίεσης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και 3) την εκτίμηση της καρδιακής παροχής, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την εκτίμηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων αλλά επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στην απόφαση για επιθετική ή μη αρχική θεραπεία.

Η δοκιμασία αγγειοδιαστολής, που πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού, είναι σημαντική αρχικά για τον περιορισμό της ανώφελης χρήσης των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ). Θετική θεωρείται η δοκιμασία όταν προκληθεί πτώση της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία 10 mmHg ή περισσότερο με διατήρηση ή αύξηση της καρδιακής παροχής. Ασθενείς που απάντησαν θετικά σε αυτή τη δοκιμασία και θεραπεύτηκαν με υψηλές δόσεις ΑΔΑ σημείωσαν πενταετή επιβίωση 95% σε αντίθεση με τους ασθενείς που είχαν αρνητική απάντηση στη δοκιμασία και παρουσίασαν 55% πενταετή επιβίωση. Αξιοσημείωτο είναι δε το γεγονός πως μόνο το 10-15% των ασθενών με ΠΥ έχουν τα κριτήρια της θετικής απάντησης και μόνο οι μισοί από αυτούς θα αποκομίσουν συνεχή κλινικά και αιμοδυναμικά οφέλη.^{11,12}

Το επόμενο βήμα στη θεραπεία της νόσου είναι ανάλογο των γνώσεων και του ενδιαφέροντός του θεράποντος ιατρού. Το εύρος των θεραπευτικών επιλογών είναι μεγάλο και παρά το ότι δεν είναι εύκολο για κάθε καρδιολόγο να είναι εξοικειωμένος με αυτές, η παρουσία νέων εύκολων στη χρήση φαρμάκων –από του στόματος θεραπείες κατά κύριο λόγο– έβαλε πολλούς από εμάς στη διαδικασία της εξειδικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Βέβαια δεν πρέπει ποτέ να ξεπερνάμε τα όριά μας. Για να εξασφαλίσουμε τη βέλτιστη έκβαση πρέπει να είμαστε σε θέση να εκτιμούμε την κατάλληλη θεραπευτική δόση, να παρακολουθούμε την κλινική πορεία και να μπορούμε να τροποποιούμε τα θεραπευτικά σχήματα.

Καταρχήν πρέπει να καταγράφεται η οξυγόνωση του ασθενούς στην ηρεμία, στην κόπωση και στον ύπνο. Οι ασθενείς με ΠΥ δεν μπορούν να ανεχτούν την πνευμονική αγγειοσύσπαση που επιφέρει η υποξία και πρέπει να λαμβάνουν O₂ αν ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι μικρότερος από 90% στην ηρεμία ή στην κόπωση (Πίνακας). Δεύτερον τα διουρητικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν σημεία ή συμπτώματα υπερφόρτωσης όγκου ή πίεσης. Η δεξιά κοιλία που δέχεται χρονίως υπερφόρτωση πίεσης είναι ευαίσθητη στις μεταβολές του προφορτίου και η υπερδιούρηση μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της καρδιακής παροχής και κλινική επιδείνωση. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά γενικώς συνιστώνται στην ΠΥ.¹³ Τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την αντιπηκτική αγωγή προέρχονται από ασθενείς με ιδιοπαθή νόσο. Η δακτυλίτιδα μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ασθενείς με έκδηλη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁴

Η απάντηση στην αγγειοδιαστολή προσδιορίζει

Πίνακας. Πνευμονική Υπέρταση (ΠΥ): Θεραπευτική Στρατηγική

- Τεκμηρίωση διάγνωσης- παραπομπή σε κέντρο με εμπειρία στην ΠΥ
- Θεραπεία της πρωτοπαθούς νόσου εάν υπάρχει
- Θεραπεία όλων των ασθενών με ΠΥ:
 - Χορήγηση O_2 εάν ο κορεσμός $O_2 < 90\%$ στην ηρεμία ή αποκορεσμός κατά την άσκηση
 - Διουρητικά
 - Αντιπηκτικά (warfarin) με INR 2- 2,5
 - Περιορισμός άλατος/ ύδατος
 - Ινότεροπα (δακτυλίτιδα) εάν υπάρχει δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια
 - Αποφυγή αντισυλληπτικών, η ανορεκτικών φαρμάκων, αποφυγή κύησης και καπνίσματος
- Εκπαίδευση του ασθενούς και των οικείων του σχετικά με τη νόσο και των θεραπευτικών επιλογών

τους ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από την χορήγηση ΑΔΑ. Εάν ένας ασθενής απαντήσει θετικά και επαναφέρει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία σε φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να αρχίσει θεραπεία με από του στόματος ΑΔΑ. Οι ΑΔΑ που κυρίως χρησιμοποιούνται είναι η νιφεδιπίνη και η διλτιαζέμη. Η αμλοδιπίνη είναι εξίσου αποτελεσματική και η χρήση της τελευταία εμφανίζει αύξηση. Εάν η απάντηση στους ΑΔΑ διατηρείται η χορήγησή τους πρέπει να συνεχίζεται, εάν όχι υπάρχουν τρεις κατηγορίες φαρμάκων που μπορούν να χορηγηθούν: οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, η χρόνια ενδοφλέβια χορήγηση προστακυκλίνης και οι νέοι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης -5 (ΑΦΔ-5). Η εποπροστενόλη έδειξε να βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση και τις αιμοδυναμικές παραμέτρους, είναι δε ενδιαφέρον πως η αρχική αιμοδυναμική απάντηση δεν υπαγορεύει τα μακροχρόνια αποτελέσματα. Αν και τα δεδομένα μακροχρόνια παρακολούθησης αναφέρονται στην ενδοφλέβια χορήγηση εποπροστενόλης, το φάρμακο αυτό δεν αποτελεί πια την πρώτη επιλογή καθώς υπάρχουν διαθέσιμα νεότερα φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα.¹⁵ Σημαντική βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση, στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στα κλινικά συμβάματα αναφέρονται με τη χορήγηση αναλόγων της προστακυκλίνης. Το Bosentan είναι ένας από του στόματος αναστολέας των υποδοχέων ενδοθηλίνης (ETA και ETB) που συσχετίζεται με κλινική και αιμοδυναμική βελτίωση καθώς και μείωση του κινδύνου επιδείνωσης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν bosentan είναι απαραίτητο να έχουν στενή κλινική παρακολούθηση και ιδίως έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας τους.^{16,17} Το sintaxsentan και ambrisentan είναι και οι δύο εκλεκτικοί ανταγωνιστές των ETA υποδοχέων με καλά αποτελέσματα.^{18,19} Η σινδεναφίλη (sildenafil) είναι ένας από

του στόματος ΑΦΔ-5 που έχει δείξει δοσοεξαρτώμενη ελάττωση της μέσης πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και αύξηση της απόστασης εξάλεπτης βάρδισης.²⁰ Η tadalafil, ένας νεότερος ΑΦΔ-5 που έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από την sildenafil θα μπορούσε επίσης να φανεί χρήσιμος στη θεραπεία της ΠΥ.²¹

Οι ασθενείς που παρουσιάζονται με εμφανή έκπτωση της δεξιάς κοιλίας ή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας οφελούνται περισσότερο από την παρεντερική χορήγηση παραγόντων αν και η από του στόματος χορήγηση bosentan έχει δοκιμαστεί με επιτυχία. Παρόλο που για την από του στόματος φαρμακευτική αγωγή δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας χορήγησης σε άτομα με δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, οι ασθενείς δεν προτιμούν τους ενδοφλέβιους φαρμακευτικούς παράγοντες.

Οι θεραπευτικές προσπάθειες πρέπει να γίνονται προς όλες τις κατευθύνσεις ακόμα κι αν τα συμπτώματα απαντούν με τη χορήγηση ενός μόνο φαρμακευτικού παράγοντα. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν αυτή την τακτική συνιστούν τη συνδυασμένη θεραπεία από την αρχή της θεραπευτικής προσέγγισης.^{22,23}

Παρακολουθώντας την πορεία της νόσου θεραπευτικός στόχος αποτελεί φυσικά η επιβίωση, η πρόληψη κλινικής επιδείνωσης, και η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση καθώς και η βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Είναι επίσης πολύ σημαντικό τα θεραπευτικά οφέλη να διατηρηθούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από 12 - 16 εβδομάδες. Η παρακολούθηση των ασθενών με υπερηχογράφημα και καθετηριασμό πρέπει να επαναλαμβάνεται για να πιστοποιηθεί τουλάχιστον ότι η κατάσταση δεν έχει επιδεινωθεί και ότι έχει επιτευχθεί τουλάχιστον 30% μείωση στις ολικές πνευμονικές αντιστάσεις. Μερικοί μοντέροι δείκτες όπως το εγκεφαλικό νατριουριτικό πεπτίδιο ή η τροπονίνη

μπορεί να φανούν χρήσιμοι στο μέλλον αλλά επί του παρόντος απαιτείται περαιτέρω μελέτη για τη χρησιμότητά τους.^{24,25} Οι προγνωστικοί δείκτες αυτή τη στιγμή είναι η μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία, η πίεση του δεξιού κόλπου, ο καρδιακός δείκτης. Η δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης και η συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία αποτελούν σημαντικές προγνωστικές δοκιμασίες που μπορούν εύκολα να πραγματοποιηθούν και παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με τη επιβίωση.²⁶ Σε κέντρα που είναι εφικτή η πραγματοποίηση καρδιοαναπνευστικής δοκιμασίας κόπωσης η πρόγνωση στηρίζεται στον υπολογισμό της VO_2 και της αρτηριακής πίεσης. Ασθενείς με $\text{VO}_2 < 10,4 \text{ mL/kg/min}$ και συστολική πίεση στο μέγιστο της κόπωσης $< 120 \text{ mmHg}$ (πχ δύο παράγοντες κινδύνου) έχουν πτωχή πρόγνωση στους 12 μήνες (23%), ενώ ασθενείς με ένα ή κανένα παράγοντα κινδύνου έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (79% και 97% αντίστοιχα). Βεβαίως οι καρδιολόγοι πρέπει να βρίσκονται σε εγρήγορση για τη διάγνωση επιπρόσθετων καρδιαγγειακών νόσων στους ασθενείς με ΠΥ.

Η διάγνωση και ο χειρισμός ασθενών με ΠΥ είναι βέλτιστος όταν οι καρδιολόγοι ασχολούνται ενεργά με τη νόσο. Μεγάλη προσπάθεια πρέπει να γίνεται για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της ΠΥ και την εκτίμηση της αποτελεσματικής θεραπείας της. Σήμερα με την ύπαρξη πολλών θεραπευτικών παραγόντων διαφόρων κατηγοριών και η δυνατότητα συνδυασμού αυτών, η θεραπεία της ΠΥ μπαίνει σε νέα εποχή.

Βιβλιογραφία

- Rich S: Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205-238.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Survival in patients with primary pulmonary hypertension - results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
- Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice: *Heart* 2001; 86 (Suppl 1): i1-i13.
- Farber HW, Loscalzo J: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-1665.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
- Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G: Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 459-475.
- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC: Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-527.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al: Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
- Rajdev S, Nanda NC, Patel V, et al: Tissue Doppler assessment of longitudinal right and left ventricular strain and strain rate in pulmonary artery hypertension. *Echocardiography* 2006; 23: 872-879.
- Ley S, Kreitner KF, Fink C, Heussel CP, Borst MM, Kauczor HU: Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 359-368.
- Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al: The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1623-1630.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
- Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M: The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-721.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al: The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-792.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-277.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- Channick R, Badesch DB, Tapson VF, et al: Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 262-263.
- Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J: Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-1868.
- Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al: Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
- de Carvalho AC, Hovnanian AL, Fernandes CJ, Lapa M, Jardim C, Souza R: Tadalafil as treatment for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87: e195-197.
- Hoepfer MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E: Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-334.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al: Task Force: Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmo-

- nary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
24. 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: 865-870.
 25. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al: Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.
 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: 319-324.