

# Pulmonal arteriell hypertensjon behandlet med prostasyklin eller kalsiumblokade

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Behandling med diuretika, antikoagulasjonsbehandling og ev. kalsiumblokade har inntil nylig vært det medikamentelle behandlingstilbudet ved pulmonal arteriell hypertensjon i Norge. Vi beskriver erfaringer med prostasyklin (epoprostenol) ved denne tilstanden.

**Materiale og metode.** 11 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon i funksjonsklasse III og IV ble, basert på høyresidig hjertekateterisering med akutt vasodilasjons-testing, tilbudt behandling med peroral kalsiumblokker i høy dose eller kontinuerlig intravenøs epoprostenol levert via pumpe. Fysisk kapasitet og hemodynamikk ved utredning ble sammenliknet med resultatene etter tre måneders behandling.

**Resultater.** Ved akutt vasodilasjons-testing var den hemodynamisk gunstige responsen uttalt hos dem som siden ble satt på kalsiumblokker ( $n = 2$ ), mens den var beskjeden blant dem som startet med epoprostenol ( $n = 9$ ). Likevel ble det i denne siste gruppen registrert signifikant median reduksjon i lungearterietrykk (23 %) og i lungekar-motstand (59 %) og en signifikant økning i kardial indeks (90 %) og i blandet venøs oksygenmetning (17 %) etter tre måneders behandling. Blant de ti som overlevde, bedret alle sin funksjonsklasse til I eller II og maksimalt oksygenopptak ved ergometri med 60 %.

**Fortolkning.** Epoprostenol er et godt behandlingstilbud til pasienter med alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon og fikserte trykk i lungearteriene ved akutt vasodilasjons-testing. Behandlingen krever tett oppfølging, betydelig egeninnsats og sykdomsinnsikt hos pasientene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Interessekonflikter:** Se til slutt i artikkelen

**Arne K. Andreassen**  
arne.andreassen@rikshospitalet.no  
Hjertemedisinsk avdeling

**Odd Geiran**  
Thoraxkirurgisk avdeling

**Steinar Madsen**  
**Aina Hognestad**  
**Svein Simonsen**  
Hjertemedisinsk avdeling

Rikshospitalet  
0027 Oslo

Pulmonal hypertensjon er definert som et middeltrykk i a. pulmonalis over 25 mm Hg i hvile eller 30 mm Hg ved belastning. Ved primær pulmonal hypertensjon er trykket i lungekretsløpet økt uten andre påvisbare årsaker. Begrepet sekundær pulmonal hypertensjon var inntil nylig en sekke-diagnose som omfattet komorbide tilstander eller et erkjent stimulus oppfattet å gi opphav til pulmonal hypertensjon. Som en følge av ny innsikt i patogenesen ble pulmonal hypertensjon i 1998 klassifisert i forhold til anatomi og tilstedeværelse eller fravær av annen sykdom av en internasjonal ekspertgruppe som WHO stod bak (1) (ramme 1).

Pulmonal arteriell hypertensjon omfatter økt lungearterietrykk pga. prekapillær obliterasjon av små og mellomstore arterioler i lungene (2), med utvikling av progredierende høyresidig hjertesvikt. Særlig yngre kvinner rammes. Ubehandlet er prognosen svært dårlig. For primær pulmonal hypertensjon angis median overlevelse til 2,8 år etter diagnosetidspunktet (3). Leveutsiktene ved pulmonal hypertensjon assosiert til annen sykdom, f.eks. bindevevssykdommer eller HIV-smitte, er vel så dårlige (4, 5).

Konvensjonell medikamentell behandling ved pulmonal arteriell hypertensjon har i Norge inkludert diuretika, digitoksin, antikoagulasjonsmidler, høydose kalsiumblokade og ev. oksygenbehandling ved hypoksi. De siste to år har prostasyklin (epoprostenol) vært tilgjengelig for utvalgte pasienter. Pga. kort halveringstid må epoprostenol gis som kontinuerlig infusjon via et permanent innlagt sentralt venekateter. Fordi behandling med kalsiumblokker er langt enklere, billigere og godt dokumentert (6), men synes å ha effekt hos bare ca. 20 % av aktuelle pasienter (6), er det en utfordring å selektere til korrekt behandling.

Vi har nylig beskrevet høyresidig hjertekateterisering med inhalasjon av prostasyklin

linanologen iloprost for bedømmelse av reaktivitet i lungearteriene hos pasienter med pulmonal hypertensjon (7). Basert på denne undersøkelsen og standardisert utredning har vi de siste to år behandlet 11 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon med epoprostenol eller kalsiumblokade.

## Materiale og metode

Av 11 pasienter (sju kvinner) med median alder 37 år (spredning 26–45 år) hadde sju primær pulmonal hypertensjon. De øvrige hadde systemisk lupus erythematosus, sklerodermi, levercirrhose eller kongenitt shunt (atrieseptumdefekt) som assosiert sykdom. Alle hadde uttalt dyspné i New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse III og IV, og én fikk kronisk oksygenbehandling. Halvparten hadde brystmerter under aktivitet, og én hadde gjentatte synkoper. Hos sju pasienter var behandling med diuretika eller antikoagulasjonsmiddel startet før innleggelse, to pasienter benyttet inhalasjon av iloprost 6–8 ganger i døgnet og fire hadde for-søkt behandling med kalsiumblokker.

Standardisert utredningsprotokoll bestod bl.a. av ekkokardiografi, undersøkelse av lungefunksjon, røntgen av hjerte/lunger, pulmonal angiografi eller eventuelt høy-resulosisjons CT thorax og blodprøver med HIV-status og markører for bindevevssykdom.

Kardiopulmonal testing av arbeidskapasitet med gassutvekslingsteknikk ble utført med ergometersykling (ER900, Jäger). Pasienten ble instruert i å holde jevn fart, og arbeidsbelastningen ble, fra 20 Watt ved start, økt med 5 Watt per minutt inntil maksimal toleranse. Maksimalt oksygenopptak var definert som det høyeste 30 sekunders gjennomsnitt av oksygenopptak siste minutt av belastningstesten.

## ! Hovedbudskap

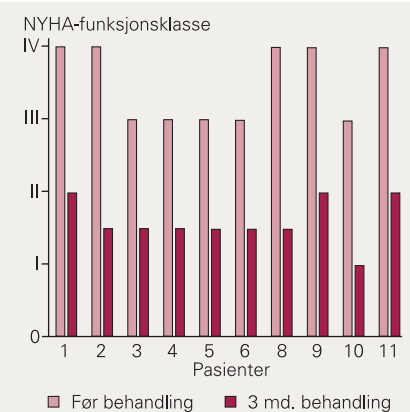
- Pulmonal arteriell hypertensjon karakteriseres av progredierende obliterasjon av de små prekapillære årene i lungene, med høyresidig hjertesvikt som følge
- Sykdommen rammer særlig yngre. Ubehandlet tilstand har dårlig prognose
- Prostasyklin (epoprostenol) er et behandlingstilbud til dem som ikke har effekt av konvensjonell behandling

**Ramme 1**

Verdens helseorganisasjons inndeling av pulmonal hypertensjon. Kun pulmonal arteriell hypertensjon er angitt med fullstendig inndeling av undergrupper

- Pulmonal arteriell hypertensjon
  - Primær pulmonal hypertensjon
    - Sporadisk
    - Familiær
  - Relatert til
    - Kollagen vaskulær sykdom
    - Kongenitte systemiske til pulmonale shunter
    - Portal hypertensjon
    - HIV-infeksjon
    - Medikamenter/toksiner
      - Anoreksiner
      - Andre
    - Persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte
    - Andre
- Pulmonal venøs hypertensjon
- Pulmonal hypertensjon assosiert med respiratoriske sykdommer og/eller hypoksemi
- Pulmonal hypertensjon forårsaket av kronisk trombotisk og/eller embolisk sykdom
- Pulmonal hypertensjon forårsaket av sykdommer som direkte affiserer den pulmonale lungekarshengen

**Figur 1**



New York Heart Association funksjonsklasse før og etter tre måneders behandling. Pasient 4 og pasient 10 fikk kalsiumblokkade, de øvrige ble behandlet med epoprostenol

Protokoll med prosedyre og kontroll etter tre måneder ble akseptert av regional etisk komité, og pasientene samtykket i undersøkelse og oppfølging.

**Hemodynamikk ved akutt vasodilatasjonsforsøk**

Høyresidig hjertekateterisering ble utført om morgenen, med pasienten fastende fra midnatt. Et fiberoptisk termodilusjonskate- ter ble benyttet for trykkmåling i det lille kretsløp og blodprøvetaking av blandet venøst blod. Minuttvolum ble målt med termodilusjonsteknikk som et gjennomsnitt av tre målinger. Et kort kateter i a. femoralis ble benyttet for kontinuerlig blodtrykksovervåking og for å ta blodprøver.

Inhalasjon av iloprost ble utført etter registrering av basisverdier. Vår tidligere beskrevne prosedyre (7) er noe forenklet i samsvar med tyske anbefalinger (8). Ilomedin 50 µg ble fortynnet i 4 ml 0,9 % NaCl og inhalert i løpet av ca. 10 min ved hjelp av en jetnebulisator (Halolite, Medic Aid, West Sussex, England), og alle hemodynamiske målinger ble gjort 15 min senere.

**Innledende behandling med nifedipin eller epoprostenol**

Medikamentell behandling i form av nifedipin eller epoprostenol ble startet, avhengig av resultatet av vasodilatasjonstesten. Nifedipin ble gitt i doser på 30–60 mg daglig og trappet opp til en måldose på 180 mg daglig i løpet av 2–3 uker. I forkant av introduksjon av epoprostenol ble det innlagt et Hickman sentralt venekateter via en jugulær vene, med spissen i høyre atrium. Epoprostenolbehandling ble innledet med en infusjonshastighet på 2 ng/kg/min, levert av en bærbar pumpe (CADD-legacy 1, modell 6400, SIMS Graseby Ltd., England/Normed, Norge). Det ble gjort en daglig opptrapping med 2 ng/kg/min inntil intoleranse, som typisk meldte seg ved 8–10 ng/kg/min i form av hodepine, muskelverk, diaré eller kjevesperre. Etter en til to dagers opphold i opptrappingen avtok bivirkningene så vidt mye at dosen igjen kunne trappes opp til måldose av 30 ng/kg/min (24–40 ng/kg/min), som beskrevet av andre (9, 10). Under oppholdet i avdelingen ble pasientene opplært i blanding av medisiner, hygiene og kunnskap om kateter/pumpe. Etter ca. ti dagers opplæring ble de utskrevet via sykehusets pasienthotell med daglig tilsyn av blandingsprosedyrer, inntil de selvhjulpne kunne reise hjem.

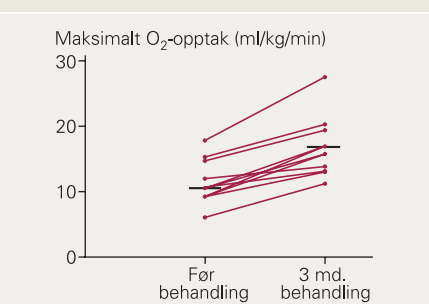
**Statistikk**

Alle verdier er angitt i medianer med 25- og 75-percentiler. Sammenlikning av kontinuerlige variabler mellom basismåling, vasodilatasjonstesting og tremånederskontroll ble analysert med Wilcoxon's ranktest. Statistisk signifikans ble definert som p-verdier < 0,05.

**Resultater**

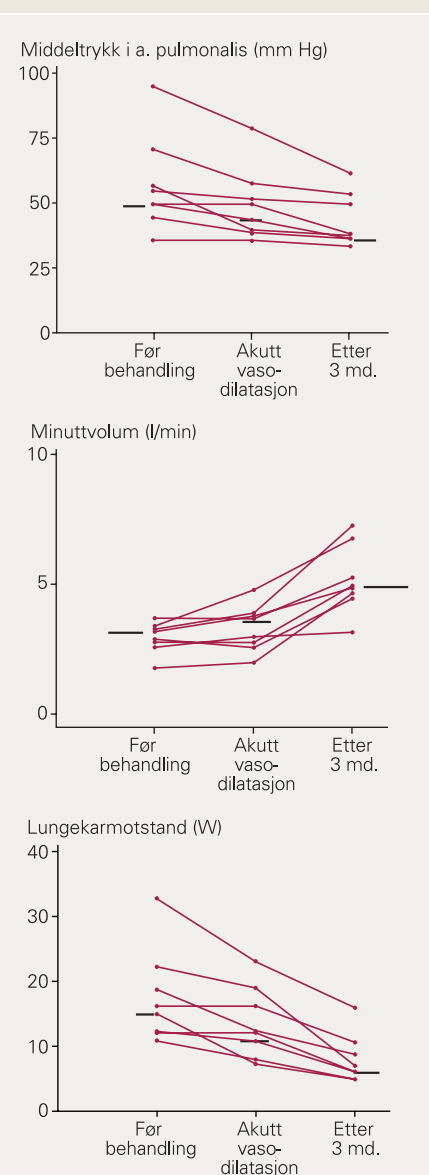
Pasientenes hemodynamikk før behandling er angitt i tabell 1. Alle hadde alvorlig pulmonal hypertensjon med meget lavt funksjonsnivå, bekreftet med uttalt reduksjon i maksimalt oksygenopptak ved ergometer- sykling. Et meget lavt minuttvolum skyldes

**Figur 2**



Maksimalt oksygenopptak ved ergometri før og etter tre måneders behandling med epoprostenol (n = 10). Medianverdier er uthevet

**Figur 3**



Hemodynamikk hos pasienter oppfattet som ikke-responderende av akutt vasodilatasjonstesting og etter tre måneders behandling med epoprostenol (n = 8). Medianverdier er uthevet

pulmonal hypertensjon med sviktende høyre ventrikkel bekreftet ekkokardiografisk, i form av hypokinesi, hypertrofi og dilatasjon.

Ved akutt vasodilasjonstesting var det også signifikante hemodynamiske endringer, men med betydelig variasjon i gruppen. To personer (pasient 4 og pasient 10) pekte seg ut som hemodynamiske respondere etter inhalasjon av iloprost, med nær normalisering av trykk og minuttvolum. Middeltrykk i a. pulmonalis falt fra henholdsvis 54 mm Hg og 50 mm Hg til 30 mm Hg og 17 mm Hg (44% og 66%), lungekarmotstand fra henholdsvis 14,8 Wood (W) og 13,5 W til 8,3 W og 2,7 W (44% og 80%). Disse to pasientene ble behandlet med nifedipin. For de resterende ni pasientene var de hemodynamiske forandringene langt mer beskjedne, med median reduksjon i middeltrykk i a. pulmonalis med 6 mm Hg (12% (0–19%),  $p < 0,05$ ) og lungekarmotstand med 3,8 W (23% (0–35%),  $p < 0,05$ ). Disse ble oppfattet som ikke-respondere og behandlet med epoprostenol.

#### Tremånederskontroll av behandling

Pasient 7 døde seks uker etter behandlingsstart, under bildet av progredierende høyresidig hjertesvikt. Den kliniske mistanken om veno-okklusiv pulmonal hypertensjon ble bekreftet ved autopsi (11). Behandlingen ble ellers vel tolerert. Ingen fikk kateterinfeksjoner eller pumpevikt, men én pasient måtte få nytt kateter grunnet aksidentelt uttak.

Det ble registrert en klar funksjonsmessig bedring, vurdert både ut fra NYHA-klasse (fig 1) og maksimalt oksygenopptak (fig 2). De hemodynamiske forhold var også signifikant bedret, med bl.a. reduksjon i middeltrykk i a. pulmonalis (25% (17–31%),  $p < 0,01$ ) og i lungekarmotstand (56% (34–66%),  $p < 0,01$ ), med økning i minuttvolum (80% (60–95%),  $p < 0,01$ ) og metning i blandet venøst blod (11% (7–20%),  $p < 0,01$ ).

Figur 3 viser at blant de åtte som ble behandlet med epoprostenol, var de beskjedne hemodynamiske effektene ved akutt vasodilasjonstesting mer uttalt ved tre måneders behandling. Hos de to som ble oppfattet som respondere ved akutt vasodilasjonstesting og behandlet med kalsiumblokker, var de kroniske hemodynamiske effektene sammenliknbare med dem som ble oppnådd akutt. Mens pasient 10 fikk en tilnærmet normalisering av trykk og metningsverdier, hadde pasient 4 fortsatt lettgradig pulmonal hypertensjon.

#### Diskusjon

Dette er den første norske meddelelsen om behandling av fiksert pulmonal arteriell hypertensjon med epoprostenol. Vår erfaring er at kronisk infusjon av dette midlet bedrer funksjonsevne og hemodynamikk hos pasienter med symptomer på alvorlig høyresidig hjertesvikt. Inntil nylig har behandlingstilbudet for denne gruppen bestått av medikamenter som har begrenset evne til

symptomlindring, og, bortsett fra antikoagulasjonsbehandling med warfarin (6, 12), uten dokumentert livsforlengende effekt. Hos et mindretall pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon og bevart reaktivitet i lungekarsengen er prognosen god ved behandling med høydose kalsiumblokkade (6). Fordi leveutsiktene er meget dårlig blant ikke-respondere ved akutt vasodilasjonstesting, er det gledelig at nye rapporter viser at epoprostenol også øker overlevelsen hos disse, i hvert fall hos personer med den primære formen for lidelsen (10, 13).

#### Akutt vasodilasjonstesting ved høyresidig hjertekateterisering

Høyresidig hjertekateterisering (ev. supplert med venstresidig) er den viktigste undersøkelsen ved utredning av pulmonal hypertensjon. Foruten å avklare spørsmålet om shunt er ulike hemodynamiske parametere direkte relatert til overlevelse, slik at undersøkelsen også gir prognostisk informasjon (3). Fordi ingen demografiske trekk hos pasientene eller deres hemodynamikk i hvile kan avsløre om de vil profitere på peroral vasodilasjonsbehandling, må kateteriseringen suppleres med akutt vasodilasjonstesting. Potente og korttidsvirkende vasodilatorer som nitrogenmonoksid, adenosin eller prostaglandiner er anbefalt (8). Pasienter som reagerer med redusert trykk i a. pulmonalis og en økning i minuttvolum uten samtidig fall i systemisk

**Tabell 1** Pasientkarakteristika og hemodynamikk ved utredning

Pasient	Diagnose	Alder (år)/kjønn	NYHA-klasse	HA <sup>1</sup> mm Hg	SAP <sup>2</sup> mm Hg	MAP <sup>3</sup> mm Hg	PCV <sup>4</sup> mm Hg	AP <sup>5</sup> -metning %	Ao <sup>6</sup> metning %	CO/CI <sup>7</sup> l/min/l/min/m <sup>2</sup>	Lungekarmotstand Wood	Maks VO <sub>2</sub> <sup>8</sup> ml/kg/min
1	Primær pulmonal hypertensjon	41/♂	IV	10	113	71	11	58	98	3,2/1,7	18,8	12,1
2	Primær pulmonal hypertensjon	27/♀	IV	10	152	95	10	61	95	2,6/1,4	32,7	10,6
3	Systemisk lupus erythematosus	35/♂	III	5	91	55	8	61	99	2,9/1,5	16,2	15,4
4	Primær pulmonal hypertensjon	43/♀	III	10	75	50	10	66	97	2,7/1,4	14,8	10,8
5	Atrieseptumdefekt	24/♀	III	2	76	50	4	47	97	3,7/2,1	14,8	14,9
6	Primær pulmonal hypertensjon	37/♂	III	10	53	36	2	66	96	2,8/1,5	12,1	9,4
7	Sklerodermi	54/♀	IV	5	69	44	1	66	95	2,8/1,5	19,5	–
8	Primær pulmonal hypertensjon	26/♀	IV	3	82	50	10	50	96	1,8/1,2	22,2	9,4
9	Primær pulmonal hypertensjon	72/♂	IV	2	86	57	6	58	91	3,4/1,5	15,0	6,2
10	Primær pulmonal hypertensjon	19/♀	III	14	73	54	15	63	98	2,9/1,6	13,5	18,0
11	Leverlidelse	45/♀	IV	5	82	45	9	63	94	3,3/2,1	10,9	9,4
	Median (25–75 %)	37 (26–45)		5 (3–10)	82 (73–91)	50 (45–57)	9 (4–10)	61 (52–63)	96 (95–98)	2,9/1,5 (2,6–3,3/1,4–1,7)	15,0 (12,4–19,5)	10,7 (9,4–15,0)

<sup>1</sup> Middeltrykk høyre atrium <sup>3</sup> Middeltrykk a. pulmonalis  
<sup>2</sup> Systolisk trykk i a. pulmonalis <sup>4</sup> Innkilt lungearterietrykk

<sup>5</sup> Oksygenmetning i a. pulmonalis <sup>7</sup> Minuttvolum/kardial indeks  
<sup>6</sup> Oksygenmetning i aorta <sup>8</sup> Maksimalt oksygenopptak



blodtrykk eller i arteriell oksygenmetning, vil være kandidater for bruk av rene vasodilatorer. Samtidig reduksjon av trykk i a. pulmonalis og lungekarmotstand > 20% har vært tatt til inntekt for bevart reaktivitet i lungekarene, noe som tilsier nytte av høydose kalsiumblokkade på ubestemt tid, med god prognose (6). To av våre pasienter hadde mer uttalte vasoreaktive forandringer, og med de nevnte nyere midler benyttet ved testing har det vært foreslått at nær akutt normalisering av hemodynamikk er nødvendig for at de skal kalles respondere (L. Rubin, personlig meddelelse). Uansett synes vår metode å skille godt mellom pasienter som skal ha den ene eller den andre behandlingsformen.

Våre pasienter er i dag fulgt i i gjennomsnitt ett år (3–26 måneder). Den kliniske effekten er fortsatt god, og pasientene er vedvarende i NYHA-klasse I eller II. To pasienter er blitt behandlet med antibiotika før skifte av sentralt venekateter pga. kateterbaserte infeksjoner. Dette er en potensielt farlig komplikasjon (10, 13). De bærbar pumpene har fungert uten tekniske uhell. Medikamentdosen har ikke vært vesentlig justert etter tre måneders kontroll. Behandlingen er meget kostbar, gjennomsnittlig koster behandling med epoprostenol i ett år for tiden ca. 1 million kroner.

To pasienter har nylig sluttet med epoprostenol. Etter tre måneders behandling var hemodynamikken til pasient 5 så mye bedre at det ble vurdert som trygt å lukke atriesep-tumdefekten med en Amplatzer-propp. Over de påfølgende måneder kunne vi trappe ned dosen av epoprostenol til null, under kontroll med kateterisering, ekkokardiografi og ergometersykling. Pasient 11 er vellykket levertransplantert etter at epoprostenol reduserte trykkene i det lille kretsløp til et nivå hvor kirurgi ble oppfattet som mulig (14). Hun har senere seponert epoprostenol, uten hemodynamisk forverring. Dette viser at selv om de fleste som begynner med epoprostenol må benytte dette på ubestemt tid, så er det praktisk mulig å trappe ned preparatet hos enkelte som av ulike årsaker utvikler reversibel pulmonal hypertensjon.

Hva som gir den gunstige effekten som er observert etter tre måneder med epoprostenol hos ikke-respondere ved akutt vasodilatasjon, er ikke entydig besvart. Egenskaper utover ren vasodilatasjon har vært foreslått, idet redusert lungekarmotstand over tid overgår det man kan forvente ut fra en beskjeden akutt relaksasjon (9). Epoprostenol kan ha remodelerende egenskaper, idet eksperimentelle arbeider har vist tilheling av karvegglesjoner og antiproliferative egenskaper overfor glatte muskelceller (15).

#### Nyere behandlingsstudier

Inntil 1999 var ingen placebokontrollerte studier utført ved pulmonal arteriell hypertensjon. I 1996 ble epoprostenol i en ublin-det randomisert studie med 81 pasienter funnet å ha signifikant bedre effekt på hemodynamikk, overlevelse, funksjonsevne og livskvalitet enn konvensjonell behandling (diuretika, digoksin, antikoagulasjon) (16).

Senere har epoprostenol vist de samme gunstige effekter også ved tilstander hvor pulmonal arteriell hypertensjon er assosiert med andre grunnlidelser. Ettersom det nå lever pasienter som har vært behandlet på denne måten i 5–15 år (10, 13), er oppfatningen at epoprostenol er et alternativ på ubestemt tid hos dem som svarer gunstig på behandling, og ikke bare en «bro» til senere transplantasjon av lunger/hjerte-lunger. Lunge- eller hjerte-lunge-transplantasjon er indisert hos pasienter med symptomatisk forverring til tross for optimal medisinsk behandling.

Det foreligger nå fem placebokontrollerte kliniske studier med analoger av prostasyklin eller endotelinantagonister (17–21). For prostasyklinanalogene er det påvist liten eller ingen hemodynamisk effekt over 12 ukers oppfølging, med en beskjeden, men signifikant bedring av seks minutters gangdistanse. Bedret livskvalitet ble registrert, men uten innvirkning på overlevelse (17–19). Bosentan er en peroral inhibitor av to ulike endotelinrespetorer og ble i 2001 godkjent for bruk ved symptomgivende pulmonal arteriell hypertensjon i USA. To dobbeltblinde randomiserte studier med til sammen 244 pasienter med alvorlig pulmonal arteriell hypertensjon av primær type eller assosiert til sklerodermi lå til grunn for denne godkjenningen (20, 21). Etter 12–16 ukers oppfølging var hemodynamikk og funksjonsevne signifikant bedre blant dem som fikk bosentan.

Fordi epoprostenolbehandling er kompleks og kan medføre farlige komplikasjoner, er de nyere preparatene ved pulmonal arteriell hypertensjon tiltalende, med enkle administrasjonsformer og mindre fare for utilsiktede effekter. Det er imidlertid et klart behov for langtidsstudier der epoprostenol og de nyere preparatene sammenliknes med henblikk på overlevelse, bivirkninger, livskvalitet og kostnader. Bosentan vil i løpet av dette året være tilgjengelig på det norske markedet, og i USA er det blitt førstevalg hos pasienter i funksjonsklasse II og III.

Kombinasjonsbehandling med bl.a. epoprostenol og bosentan synes nærliggende. Nye preparater vil gi større muligheter for adekvat behandling av den enkelte pasient, men stiller større krav til behandlerens innsikt i dokumentasjon og interaksjoner.

*Vi takker sykepleiere og bioingeniører ved avdelingen for utmerket assistanse.*

#### Interessekonflikt

Arne K. Andreassen har mottatt reisestøtte til kliniske internasjonale møter om pulmonal hypertensjon fra GlaxoSmithKline, som produserer epoprostenol. Øvrige forfattere: Ingen interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Rich S. Executive summary of from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. [www.who.int/ncd/cvd/pph.htm](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm).
2. Chazova I, Loyd JE, Zhdanov VS, Newman JH, Belenkov Y, Meyrick B. Pulmonary artery adventitial changes and venous involvement in primary pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1995; 146: 389–97.

3. Alonzo G, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre DM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 342–9.
4. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 159–93.
5. Farber HW. HIV-associated pulmonary hypertension. *AIDS Clin Care* 2001; 13: 53–9.
6. 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.
7. Andreassen AK, Madsen S, Kjekshus J, Simonsen S. Inhalasjon av en prostasyklinanalog (iloprost) ved primær og sekundær pulmonal hypertensjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 1220–3.
8. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176–82.
9. McLaughlin VV, Genther 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: 273–7.
10. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–82.
11. Andreassen AK, Jahnsen FL, Andersen R, Haga H-J. Pulmonal venokklusiv sykdom ved sklerodermi og CREST syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3391–2.
12. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: a natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.
13. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent G, Garcia G, Hervé P et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–8.
14. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999; 67: 1087–93.
15. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 890–6.
16. Barst R, Rubin L, Long W, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.
17. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbotam T, Naeije R, Rubin L et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
18. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A et al. Effect 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: 1496–502.
19. Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–4.
20. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins I, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–23.
21. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan in patients with pulmonary artery hypertension: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.