



L'attuale trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare*

È ora di definire nuovamente il successo

Stuart Rich, MD, FCCP

Nel decennio precedente sono state approvate tre classi di farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. Una revisione dei dati clinici relativi ai prostanoïdi, agli antagonisti dell'endotelina e agli inibitori della fosfodiesterasi-5 ha evidenziato che tutti hanno un'efficacia uguale nella distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti a 12-16 settimane, il che era l'obiettivo primario negli studi clinici randomizzati. Tuttavia, si sa poco sui loro effetti a lungo termine o su come questi farmaci influiscano sulla malattia sottostante oppure no. La terapia è attualmente considerata efficace se determina un miglioramento nella tolleranza all'esercizio a 4 mesi. Sono necessari ulteriori studi per caratterizzare meglio come questi trattamenti influiscano sulla vascolarizzazione polmonare dal punto di vista fisiopatologico, biologico ed emodinamico e se la sopravvivenza migliori realmente.

(CHEST Edizione Italiana 2006; 4:56-60)

Parole chiave: bosentan; studi clinici; prostaciclina; sildenafil

Abbreviazioni: IPAH = ipertensione arteriosa polmonare idiopatica; PAH = ipertensione arteriosa polmonare

L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è tuttora una malattia difficile da trattare. L'approvazione di parecchi farmaci per la PAH è stata accolta con ottimismo, ma un regime terapeutico altamente efficace deve ancora emergere. Inoltre, non si conosce quali criteri di efficacia rappresentino meglio un risvolto positivo della malattia.

LA STORIA NATURALE DELLA PAH

La storia naturale della PAH idiopatica (IPAH) non trattata è stata ben caratterizzata dal National

Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension¹ che è stato redatto in un'era in cui la terapia era costituita dai diuretici e dal supplemento di ossigeno. I pazienti con PAH si presentavano con dispnea da sforzo, capacità di esercizio limitata e segni e sintomi compatibili con scompenso cardiaco destro. Questi pazienti quando venivano sottoposti a cateterismo cardiaco presentavano una pressione arteriosa polmonare elevata e un aumento delle resistenze vascolari. La sopravvivenza media dei pazienti registrati era di 2,8 anni dalla diagnosi; l'aumento della sopravvivenza era un obiettivo fondamentale della terapia.² Il fatto che i pazienti avevano una sopravvivenza di 6 anni se erano classificati nella classe funzionale II e soltanto di 6 mesi se appartenevano alla classe funzionale IV, evidenziava la relazione tra sintomatologia ed esito. Se i farmaci che migliorano la sintomatologia della PAH a breve termine migliorano anche la prognosi a lungo termine è, di conseguenza, un quesito critico. Dobbiamo ricordare che la terapia inotropica a lungo termine nei pazienti con insufficienza cardiaca del cuore sinistro ha migliorato la sintomatologia, la tolleranza all'esercizio e l'emodinamica, ma ha accorciato il tempo di sopravvi-

*Dalla Section of Cardiology, University of Chicago, Chicago, IL. Il Dr. Rich è, inoltre, consulente part-time del United Therapeutics Corporation.

Manoscritto ricevuto il 2 febbraio 2006; revisione accettata il 25 agosto 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Stuart Rich, MD, FCCP, University of Chicago, 5841 S Maryland Ave, MC 2016, Chicago, IL 60612; e-mail: srich@medicine.bsd.uchicago.edu

(CHEST 2006; 130:1198-1202)

venza.³ È importante ricordare questo fatto, dato che questi pazienti muoiono per insufficienza cardiaca del cuore destro.

L'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE È REVERSIBILE?

Dobbiamo stabilire che tipo di trattamento è possibile effettuare per accertarci di un risultato realistico negli studi terapeutici. La questione è se la malattia è davvero reversibile e/o se ad un certo stadio la potenziale reversibilità scompare.

L'esperienza con calcio-antagonisti nel trattamento della PAH merita alcune riflessioni. L'efficacia a lungo termine dei calcio-antagonisti concerne un selezionato gruppo di pazienti con PAH in cui la pressione arteriosa polmonare si riduce marcatamente.⁴ Questi pazienti mostrano marcata vasoreattività al momento del cateterismo cardiaco e hanno un importante abbassamento della pressione arteriosa polmonare con l'uso di calcio-antagonisti per periodi che superano i 20 anni.^{5,6} Nonostante questi dati non derivino da uno studio clinico randomizzato, la marcata sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti è un argomento interessante nel sostenere che i pazienti che rispondono alla terapia con calcio-antagonisti al punto che la loro pressione arteriosa polmonare raggiunge valori quasi normali non moriranno per questa malattia.^{5,6} È logico supporre che in questi pazienti il trattamento abbia arrestato la progressione della malattia.

Esiste un case-report⁷ di un paziente sottoposto a trapianto polmonare singolo per PAH che è altrettanto significativo. Al momento del trapianto il paziente presentava tutte le caratteristiche classiche sia emodinamiche che istologiche della PAH avanzata. In seguito al trapianto, il paziente ebbe un recupero completo, ma morì 9 anni più tardi per rigetto cronico del polmone trapiantato. Nell'autopsia è stato visto che la malattia si era invertita nel polmone nativo che era affetto da PAH al momento del trapianto, il che suggerisce che soltanto l'abbassamento della pressione arteriosa polmonare a livelli pressoché normali con il trapianto di un solo polmone è stato un adeguato stimolo per arrestare la progressione e permettere il capovolgimento della malattia nel polmone nativo. Questo stesso fenomeno, imputabile come *scarico emodinamico*, è stato dimostrato in animali⁸ e pazienti con cardiopatia congenita.⁹ Di conseguenza, sembra che la PAH sia potenzialmente reversibile, anche in stadi avanzati. Questi dati, insieme all'esperienza dei calcio-antagonisti, suggeriscono che l'abbassamento della pressione arteriosa polmonare è la chiave di una terapia a lungo termine di successo.

CHE COSA ABBIAMO OTTENUTO CON LE TERAPIE APPROVATE?

Negli ultimi 10 anni sono state approvate dalle autorità tre categorie di farmaci per il trattamento della PAH. Comprendono i prostanoidi,¹⁰⁻¹³ gli antagonisti del recettore dell'endotelina¹⁴ e gli inibitori della fosfodiesterasi-5.¹⁵ Tuttavia, queste terapie sono state approvate non perché abbassano la pressione arteriosa polmonare, ma perché migliorano la performance nel test del cammino 6 minuti, il che era l'obiettivo primario degli studi. È valido chiedersi se questo è un obiettivo appropriato e se può essere affidabile nel valutare la capacità di queste terapie di arrestare la progressione o di indurre la regressione di questa malattia devastante.

Il test del cammino 6 minuti è stato scelto come obiettivo primario negli studi sull'ipertensione polmonare, in quanto le autorità hanno riconosciuto che i pazienti sono sintomatici a causa della scarsa tolleranza allo sforzo e che è valido migliorare la sintomatologia attribuibile alla malattia. Il problema con il test del cammino 6 minuti è che viene influenzato da diversi fattori, compresi l'età, il sesso, l'altezza e il peso,¹⁶ il che rende difficile sapere quale sarebbe il valore normale per ogni paziente. È un test che attira perché è facile da eseguire, poco costoso e riproducibile. Negli studi clinici, il miglioramento nella distanza percorsa durante il test del cammino 6 minuti nei pazienti che assumevano la terapia che ha portato all'approvazione dei farmaci andava dal 3 al 17% rispetto al basale (Tabella 1). È discutibile se questo rifletta un cambiamento significativo nella malattia. Sarebbe significativo se l'aumento della distanza percorsa durante il test del cammino 6 minuti si traducesse in un miglioramento nella classe funzionale, dal momento che il miglioramento della classe funzionale riflette una

Tabella 1—L'effetto dei trattamenti per la PAH sulla distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti in pazienti che assumono una terapia in studi clinici randomizzati*

Terapia	Aumento della distanza percorsa nel test del cammino di 6 minuti, m	Aumento rispetto al basale, %	Distanza percorsa finale, m
Epoprostenolo			
PPH ¹⁰	31	10	362
SSD ¹¹	46	17	316
Treprostinil ¹²	10	3	336
Iloprost ¹³	31	9	361
Bosentan ¹⁴	36	11	366
Sildenafil ¹⁵	40	12	384

*PPH = ipertensione polmonare primitiva; SSD = sclerodermia.

terapia di successo nei pazienti con insufficienza cardiaca.¹⁷ Tuttavia, negli studi clinici sulla PAH, nonostante i cambiamenti nella classe funzionale tendano verso il miglioramento, nella maggioranza dei casi i pazienti rimangono in classe funzionale III e IV mentre assumono la terapia, il che si associa ad una prognosi sfavorevole.

In questi studi l'emodinamica ha rappresentato un obiettivo secondario importante, dal momento che fornisce informazioni dirette sullo stato della circolazione polmonare. Purtroppo, questi trattamenti sono scarsamente efficaci dal punto di vista emodinamico. Infatti, le terapie approvate producono soltanto una minima riduzione della pressione arteriosa polmonare (Tabella 2). Questa probabilmente è la ragione per cui i pazienti responsivi alla terapia con calcio-antagonisti presentano un miglioramento importante in tutti gli aspetti della malattia^{5,6} rispetto ai pazienti che assumono altre terapie. Tuttavia, se i trattamenti approvati per la PAH non portano ad un abbassamento della pressione arteriosa polmonare, ci si dovrebbe chiedere come funzionano.

La mortalità sarebbe un obiettivo importante, ma gli studi delle terapie attualmente approvate si limitano a 12-16 settimane di durata, che non è un tempo sufficientemente lungo per considerare la sopravvivenza come obiettivo. L'unico trattamento che ha avuto un impatto favorevole sulla sopravvivenza a breve termine è l'epoprostenolo e.v. in pazienti con IPAH.¹⁰ In questo studio ha partecipato un'alta percentuale di pazienti estremamente gravi, le cui condizioni erano instabili e la percentuale di morte era più alta di quella prevista nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. Ci sono stati dei tentativi di utilizzare sostituti della mortalità che fanno riferimento al *periodo di peggioramento clinico*, che è caratterizzato da un numero di episodi clinici che comprendono la necessità di terapia diuretica, la necessità di ospedalizzazione e la necessità di trattamento salva-

vita vasopressorio e.v.¹¹⁻¹⁵ Tuttavia, questi obiettivi complessi non sono mai stati validati per il trattamento dei pazienti con PAH, così non è ancora noto che cosa rappresentano. Fa riflettere, tuttavia, il fatto che l'unico studio clinico sulla PAH randomizzato¹⁸ che ha scelto di valutare il risultato nei pazienti dopo un anno di terapia (piuttosto che 3-4 mesi) ha evidenziato un iniziale aumento nella distanza percorsa nel test del cammino 6 minuti dopo 3 mesi (sovrapponibile ai risultati di tutti gli altri trattamenti), ma dopo un anno il miglioramento non era significativo. Non è noto se le terapie attualmente approvate sarebbero in grado di avere successo dopo 12 mesi. Anche se alcuni si sono chiesti¹⁹ se gli studi controllati con placebo sarebbero etici per un periodo più lungo, il fatto che nessun'altra terapia oltre l'epoprostenolo e.v. nei pazienti con IPAH che appartengono alla classe funzionale IV sembri migliorare la sopravvivenza suggerirebbe che non soltanto è etico, ma necessario.

I clinici generalmente non sono a conoscenza di come i requisiti per l'approvazione da parte dell'agenzia differiscano dalle loro aspettative su terapie efficaci. È ironico anche che la Food and Drug Administration degli Stati Uniti approvi una terapia per i pazienti basata su una minima dimostrazione di efficacia che sarebbe inaccettabile come standard nella ricerca su animali. Non è noto se le terapie approvate per la PAH abbiano un effetto diretto sulla vascolarizzazione polmonare dei pazienti con PAH. Per quanto ne sappiamo, il miglioramento della distanza percorsa durante il test del cammino di 6 minuti dipende da un effetto transitorio sulla gittata cardiaca durante l'esercizio.

COME DOVREMMO VALUTARE LE TERAPIE PER LA PAH?

La terapia con epoprostenolo e.v. è stata studiata approfonditamente a seguito della sua approvazione nel 1995. Ci sono pochi dubbi che tale terapia produca benefici a lungo-termini in pazienti con PAH avanzata; tuttavia, il suo meccanismo d'azione resta un mistero. È stato caratterizzato come un vasodilatatore,^{20,21} un isotropo,²² un anticoagulante²³ e un inibitore di fattori di crescita,²⁴ ma non esistono dati istopatologici riguardanti i suoi effetti sul circolo vascolare polmonare in soggetti umani con PAH. Peraltro, conosciamo ancora meno sugli effetti di altre terapie usate in soggetti umani affetti da PAH.

Considerando terapie combinate, terapie alternative e trattamenti più recenti, è tempo per i clinici che si occupano di ipertensione polmonare di focalizzare di nuovo l'attenzione su che cosa rappresenta un trattamento efficace di questa patologia. È chiaro

Tabella 2—Effetto delle terapie per la PAH sulla pressione arteriosa polmonare in pazienti che ricevevano una terapia attiva in studi clinici randomizzati*

Terapia	Caduta del valore medio di pressione arteriosa polmonare, mm Hg	Caduta dal valore basale
Epoprostenolo		
PPH ¹⁰	4,8	9
SSD ¹¹	5,0	9
Treprostinil ¹²	2,3	4
Iloprost ¹³	4,6	9
Bosentan ¹⁴	1,6	2
Sildenafil ¹⁵	2,7	5

*Vedere Tabella 1 per le abbreviazioni non usate nel testo.

che per l'approvazione dei farmaci è necessario negoziare con l'autorità di controllo una costellazione di obiettivi da usare nella valutazione di efficacia dei farmaci stessi. In ogni caso, gli studi clinici non dovrebbero essere condotti per raggiungere il minimo beneficio accettabile con il minimo numero di test. Piuttosto, è necessario pretendere che tali studi tentino di concentrarsi sul meccanismo d'azione, di definire la popolazione che potrebbe trarre beneficio dal farmaco e che siano in grado di caratterizzare come il farmaco abbia influenzato lo stato di malattia. Se il test del cammino 6 minuti deve essere usato come obiettivo primario, ci si dovrebbe chiedere se qualunque studio clinico sul trattamento della PAH sia valido se condotto per una durata inferiore a 12 mesi. La mortalità rimane un obiettivo inequivocabile che può essere valutato solo in una modalità prospettica, randomizzata condotta per un periodo di tempo adeguato.

Negli ultimi anni si è osservato un marcato chiarimento riguardo i possibili meccanismi biologici della IPAH o primitiva compresa la scoperta della base genetica per la PAH familiare.²⁵ L'ipertrofia delle cellule muscolari lisce del tessuto vascolare polmonare,²⁶ la mancanza di una normale apoptosi delle linee cellulari muscolari lisce²⁷ ed endoteliali,²⁸ l'emergere di un fenotipo di cellule endoteliali resistenti all'apoptosi monoclonale²⁹ e l'eccessiva espressione di fattori di crescita vascolari, inclusi la serotonina,³⁰ il fattore basico di crescita dei fibroblasti,³¹ il fattore di crescita dell'endotelio vascolare,³² il fattore di crescita derivato dalle piastrine³³ e l'angiopoietina,³⁴ sono tutti fattori che testimoniano la presenza di anomalie nelle normali cascate di regolazione che controllano la crescita vascolare polmonare. È verosimile che diversi meccanismi biologici emergeranno come cause della PAH, la qual cosa potrebbe spiegare le differenze nella modalità di presentazione dei pazienti, nel loro decorso clinico e il perché alcuni pazienti rispondono alla terapia ed altri no. Data la disponibilità di moderne tecniche di genomica e proteomica, è tempo per la valutazione delle terapie della PAH di entrare nell'era della biologia molecolare. Gli obiettivi degli studi clinici devono includere ciò che può fornire informazioni importanti riguardanti il processo della malattia e andare oltre le richieste limitate delle autorità di controllo.

A mio parere, studi clinici randomizzati a lungo termine saranno essenziali se vogliamo capire che come questi trattamenti agiscono o non agiscono. Come studiosi clinici noi possiamo e dovremmo insistere sul fatto che gli studi clinici futuri sulla PAH si sforzino di includere i seguenti:

- Un obiettivo sull'esercizio per determinare come il trattamento influisca sulla tolleranza all'esercizio. C'è stata un'eccezionale resistenza a considerare

qualunque altro test oltre al test del cammino di 6 minuti per la PAH; tuttavia, i dati suggeriscono che altri tipi di test, anche se più complessi o meno comunemente usati, potrebbero essere più rappresentativi.^{35,36} Questa area ha bisogno di essere sviluppata.

- Un obiettivo emodinamico per comprendere gli effetti delle terapie sulla pressione arteriosa polmonare e sul flusso ematico. Dal momento che il fine emodinamico è quello di riportare la pressione arteriosa polmonare alla normalità, una valutazione del successo nell'ottenere questo scopo deve far parte degli studi clinici.
- Un obiettivo anatomico per caratterizzare quali effetti le terapie hanno direttamente sul sistema vascolare (es. rimodellamento). Notevoli progressi nelle tecniche di imaging vascolare^{37,38} ora ci danno la straordinaria opportunità di ottenere informazioni riguardo all'istopatologia che prima potevano essere ottenute solo con la biopsia a cielo aperto.
- Un obiettivo biologico per capire i meccanismi attraverso i quali il trattamento potrebbe influenzare il processo patologico. Sarebbe istruttivo vedere se un farmaco efficace produce una riduzione sostenuta nei livelli dei fattori di crescita che sono stati considerati in grado di perpetuare il processo patologico.³⁹
- Un obiettivo sulla sopravvivenza per essere sicuri che i benefici a breve termine non siano controbalanciati da un'augmentata mortalità a lungo termine. I dati sui benefici riguardo alla sopravvivenza ottenuti da studi in aperto basati sui database del National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension non sono adeguati.^{40,41}

Nonostante le raccomandazioni¹⁹ basate sul consenso degli esperti, non sappiamo realmente come valutare nel modo migliore la risposta alla terapia, a che punto un paziente necessita di cambiare terapia o se dovremmo aggiungere o sostituire i farmaci. Quando uno studio clinico è completato, dobbiamo essere in grado di sapere che la terapia sta facendo di più che aumentare la distanza media percorsa durante sei minuti di cammino, il che può essere statisticamente significativo ma di scarsa rilevanza clinica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rich S, Dantzker R, Ayres S, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-223
- 2 D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-349

- 3 Felker GM, O'Connor CM. Inotropic therapy for heart failure: an evidence-based approach. *Am Heart J* 2001; 142:393–401
- 4 Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76:135–141
- 5 Rich S, Kaufman E, Levy P. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76–81
- 6 Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111:3105–3111
- 7 Levey N, Liapis H, Eisenberg P, et al. Pathologic regression of primary pulmonary hypertension in left native lung following right single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:381–384
- 8 O'Blenes S, Fischer S, McIntyre B, et al. Hemodynamic unloading leads to regression of pulmonary vascular disease in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:279–289
- 9 Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Draulans-Noe Y. Reversibility of plexogenic pulmonary arteriopathy following banding of the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 876–886
- 10 Barst R, Rubin L, Long W, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334:296–301
- 11 Badesch D, Tanson V, McGoan M, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000; 132:425–434
- 12 Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:800–804
- 13 Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322–329
- 14 Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- 15 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157
- 16 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384–1387
- 17 Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:301–306
- 18 Barst R, McGoan M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2119–2125
- 19 Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(suppl):35S–62S
- 20 Rubin I, Groves B, Reeves J, et al. Prostacyclin-induced pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66:334–338
- 21 Jones K, Higenbottam T, Wallwork J. Pulmonary vasodilation with prostacyclin in primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 1989; 96:784–789
- 22 Rich S, McLaughlin V. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1184–1187
- 23 Sim A, McCraw A, Cleland M, et al. Effects of a stable prostacyclin analogue on platelet function and experimentally-induced thrombosis in the microcirculation [in German]. *Arzneimittelforschung* 1985; 35:1816–1818
- 24 Li RC, Cindrova-Davies T, Skepper JN, et al. Prostacyclin induces apoptosis of vascular smooth muscle cells by a cAMP-mediated inhibition of extracellular signal-regulated kinase activity and can counteract the mitogenic activity of endothelin-1 or basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 2004; 94:759–767
- 25 Morse J, Jones A, Barst R, et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31–q32. *Circulation* 1997; 95:2603–2606
- 26 Yuan J, Aldinger A, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98:1400–1406
- 27 Zhang S, Fantozzi I, Tigno DD, et al. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285:L740–L754
- 28 Tuder R, Groves B, Badesch D, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144:275–285
- 29 Lee S, Shroyer K, Markham N, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101:927–934
- 30 Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108:1141–1150
- 31 Benisty JI, McLaughlin VV, Landzberg MJ, et al. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126:1255–1261
- 32 Lassus P, Turanlahti M, Heikkila P, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1981–1987
- 33 Barst RJ. PDGF signaling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2005; 115:2691–2694
- 34 Du L, Sullivan C, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:500–509
- 35 Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 97:123–126
- 36 Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, et al. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:213–222
- 37 Bressollete E, Dupuis J, Bonan R, et al. Intravascular ultrasound assessment of pulmonary vascular disease in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:809–815
- 38 Ritman EL. Micro-computed tomography of the lungs and pulmonary vascular system. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:477–480, 501
- 39 Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:1412–1413
- 40 Barst RJ, Rubin LJ, McGoan MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121:409–415
- 41 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244–249
- 42 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119–1123