

Leczenie nadciśnienia płucnego w 2010 roku. Co nowego na Międzynarodowej Konferencji Krażenia Płucnego? Praga, 2–5 czerwca 2010 roku

Treatment of pulmonary hypertension in 2010. News from the International Conference on Pulmonary Circulation, Prague, 2nd–5th June 2010

Maria Sobczak, Jarosław D. Kasprzak

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

Od wielu wieków historyczna Praga, „miasto o stu wieżach”, „perła w cesarskiej koronie Habsburgów”, zachwyca zarówno przybyszów, jak i mieszkańców. W dniach 2–5 czerwca br. miasto to stało się na kilka dni także międzynarodowym centrum naukowym krążenia płucnego, gromadząc światową czołówkę naukowców i lekarzy zajmujących się tą problematyką. W trakcie International Conference on Pulmonary Circulation odbyło się kilkanaście sesji poświęconych tematyce krążenia płucnego, obejmujących doniesienia z zakresu nauk podstawowych, diagnostyki oraz nowoczesnych metod terapii. Rosnące w ostatnich latach zainteresowanie tematyką chorób krążenia płucnego wynika bez wątpienia z ogromnego postępu, jaki osiągnięto w farmakoterapii nadciśnienia płucnego.

Wraz z rozwojem wiedzy o tętnicznym nadciśnieniu płucnym (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) cele terapeutyczne stają się coraz bardziej ambitne, co ilustrują nowe wytyczne (Dana Point, 2008). Wielokrotnie podczas trwania Konferencji zwracano uwagę, że w 2010 roku dla lekarzy opiekujących się pacjentami z PAH celem nie jest już tylko zapobieganie progresji choroby czy pogorszeniu, ale zmniejszanie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia, a także osiąganie i utrzymywanie II lub nawet I klasy czynnościowej wg WHO. Aby poprawić rokowanie w tej grupie pacjentów, konieczne jest wczesne rozpoznawanie choroby i wczesne włączanie leczenia. Polega ono obecnie na łączeniu leków z trzech głównych grup terapeutycznych, odpowiadających głównym szlakom patofizjologicznym PAH, a w przypadku pacjentów nieodpowiadających na farmakoterapię skojarzoną — zgłoszeniu w krótkim terminie do transplantacji płuc, ewentualnie do zabiegu septostomii przedsionkowej.

Drugie ważne podejście w leczeniu PAH dyskutowane podczas trwania konferencji to konieczność stworzenia kompleksowego programu monitorowania pacjentów w ośrod-

kach referencyjnych, tak aby jak najszybciej eskalować terapię u pacjentów, którzy nie osiągają II klasy czynnościowej wg WHO. Podkreślano, że podczas regularnych kontroli chorych z PAH należy skupić się na parametrach o ustalonym znaczeniu rokowniczym, decyzje terapeutyczne zaś powinny być oparte na parametrach odzwierciedlających objawy i wydolność fizyczną. Dlatego też z dużym zainteresowaniem zostało przyjęte nowe narzędzie prognostyczne (REVEAL *risk score calculator*) zaprojektowane w celu przewidywania rocznego przeżycia u pacjentów z PAH. Według autorów daje ono szansę na precyzyjniejszą ocenę rokowania u pacjentów z PAH poprzez łączną analizę pojedynczych parametrów, m.in. klasy czynnościowej wg NYHA, dystansu w teście 6-minutowego marszu (6-MWT, *6-minute walk test*), stężenia BNP, wyniku cewnikowania prawostronnego, które mogą pomóc w przewidywaniu przeżycia w tej grupie pacjentów [1]. To predykcyjne narzędzie zostało przygotowane i ocenione na podstawie danych osób znajdujących się w największym prospektywnym rejestrze PAH — *Registry to Evaluate Early And Long-term PAH Disease Management* (REVEAL), do którego należy ok. 3500 pacjentów. Wydaje się, że może ono okazać się pomocne w klinicznej praktyce oraz stanowić cenną wskazówkę dla lekarzy, którzy na co dzień opiekują się pacjentami z PAH.

Ponieważ twardzina układowa (SSc, *systemic sclerosis*) jest główną chorobą tkanki łącznej kojarzoną z PAH, to aż 2 sesje konferencyjne poświęcono tej chorobie. Dla populacji, w których istnieje podwyższone ryzyko rozwoju PAH (np. chorych z twardziną, toczeniem trzewnym, HIV) badania przesiewowe odgrywają ważną rolę we wczesnej identyfikacji choroby. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [2] zaleca się coroczne przesiewowe badania echokardiograficzne u osób bez objawów, u których stwierdza się

Adres do korespondencji:

lek. Maria Sobczak, II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, tel: +48 42 251 60 15, e-mail: maria.sobczak@wp.pl

chorobę z kręgu skleroderмии. Dotychczas jednak nie ustalono efektywności kosztów takiej strategii skriningu zależnego od objawów. Badania wskazują, że stężenie NT-proBNP jest znacząco wyższe u pacjentów SSz z PAH, w porównaniu z pacjentami SSz, u których nie występuje PAH, a jednocześnie podwyższone stężenie NT-proBNP koreluje z gorszą prognozą [3]. Stąd toczące się aktualnie badanie *Early, Simple and Reliable Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis* (DETECT) mające na celu ocenę znaczenia stężenia NT-proBNP wspólnie z elektrokardiograficznymi i echokardiograficznymi parametrami ma szansę pomóc w opracowaniu kompleksowego nieinwazyjnego badania przesiewowego w kierunku PAH dla pacjentów z SSz.

Podczas Konferencji dyskutowano także na temat występowania i leczenia zaburzeń rytmu u pacjentów z PAH. Mimo wielu lat badań nad PAH wiedza o występowaniu, leczeniu i prewencji zaburzeń rytmu w tej grupie pacjentów jest nadal niewielka. Dotychczasowe badania wskazują, że w zaawansowanej chorobie mogą występować nadkomorowe zaburzenia rytmu, zwłaszcza trzepotanie, ale także migotanie przedsionków. Zaobserwowano, że utrwalone migotanie przedsionków wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu, a występowanie częstoskurczów nadkomorowych u pacjentów z PAH skutkuje niemal zawsze klinicznym pogorszeniem [4]. Dlatego też w trakcie dyskusji zwracano uwagę na konieczność zaprojektowania badań dotyczących występowania groźnych dla życia arytmii w tej grupie pacjentów, które z jednej strony ujawniłyby częstość występowania zjawiska, a z drugiej jego kliniczne znaczenie, a także przyczyniłyby się do wypracowania strategii leczenia i prewencji nagłej śmierci z przyczyn sercowych u pacjentów z PAH. Obecnie eksperci uważają, że kontrolne wykonywanie 24-godzinnego monitorowania holterowskiego może przyczynić się do wczesnego rozpoznawania zaburzeń rytmu i szybkiego włączenia odpowiedniej farmakoterapii.

Problemem, z którym coraz częściej spotykają się ośrodki referencyjne opiekujące się pacjentami z nadciśnieniem płucnym, jest chęć posiadania potomstwa przez pacjentów. Badania wskazują, że ciąża wiąże się z 25–38-procentową śmiertelnością u pacjentek PAH, z czego aż 78% zgonów występuje w 1. miesiącu po porodzie [5]. Podkreślano konieczność informowania pacjentek będących w ciąży o wysokim ryzyku w przypadku jej kontynuacji oraz możliwościach jej przerwania. Wskazywano także na konieczność objęcia szczególną opieką pacjentek, które zdecydują się kontynuować ciążę przez zespół składający się z kardiologa, pulmonologa, anestezjologa, ginekologa i psychologa.

Wiele uwagi poświęcono dopiero co zakończonym lub kontynuowanym obecnie badaniom lekowym, ale największe zainteresowanie wzbudzały nowe leki, które mogą w zasadniczy sposób zmienić standardy postępowania. Biorąc pod uwagę konieczność regularnego stosowania farmakoterapii, połączenie 2 leków w postaci doustnej jest opcją najbardziej komfortową dla pacjenta. Wyniki ogłoszonego w 2007 roku

badania COMPASS-1 wykazały 15,2-procentowy spadek naczyńowego oporu płucnego w ostrym teście hemodynamicznym z 25 mg sildenafilu, wykonywanym u pacjentów leczonych już bosentanem. Sukces tego badania zachęcił do zaprojektowania 2 randomizowanych i zaślepionych badań COMPASS-2 i COMPASS-3, które miały zbadać skuteczność i bezpieczeństwo łącznego leczenia bosentanem i sildenafilem. Wyników badania COMPASS-2, do którego trwa nadal rekrutacja (n = 350 pacjentów; połączenie bosentanu z sildenafilem v. sildenafil w monoterapii) można się spodziewać dopiero w roku 2011//2012. Do badania COMPASS-3, którego wstępne wyniki właśnie ogłoszono, włączono 100 pacjentów, którzy otrzymywali bosentan przez 16 tygodni. Pod koniec 16. tygodnia, w zależności od dystansu 6-MWT, pacjenci kontynuowali monoterapię, gdy ich dystans był większy niż 380 m, lub dołączano do terapii sildenafil w dawce 20 mg 3 razy dziennie, jeśli dystans w 6-MWT był mniejszy niż 380 m. Pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania był dystans w 6-MWT. W trakcie dyskusji podkreślano, że najważniejszą informacją z tego badania jest to, że 16 tygodni to zbyt długi okres obserwacji, aby czekać na decyzję o eskalacji terapii. Analiza danych wyraźnie wskazuje, że odpowiedź pacjentów na terapię istotnie się różni już w 4. tygodniu [6].

Duże nadzieje budzi riociguat, lek o podwójnym mechanizmie działania na rozpuszczalną cyklazę guanylową (sGC, *soluble guanylate cyclase*), będącą mediatorem działania dla tlenu azotu. Z jednej strony stymuluje on aktywność sGC w sytuacji braku bądź zmniejszonego stężenia tlenu azotu, a z drugiej strony uwalnia sGC na endogenne tlenki azotu. Przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej obserwacji nad riociguatem, które były prezentowane po raz pierwszy w maju br. podczas American Thoracic Society Congress, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tego leku u pacjentów z PAH i przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH, *chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension*). Do badań II fazy włączono 42 pacjentów z CTEPH i 33 z PAH w II/III klasie czynnościowej wg WHO. W trakcie 12-tygodniowego badania pacjenci otrzymywali doustnie riociguat w dawce 1,0–2,5 mg, w zależności od wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Bezobjawowa hipotonia tętnicza (SBP < 90 mm Hg) wystąpiła u 11 osób, ale u 9 pacjentów nastąpiła normalizacja wartości ciśnienia bez konieczności modyfikacji dawki, u 2 chorych zaś po zmniejszeniu dawki leku. Mediana dystansu 6-MWT wzrosła znacząco u pacjentów z CTEPH [+55,0 m v. wartość wyjściowa (390 m); p < 0,0001] i u pacjentów z PAH [+57,0 m v. wartość wyjściowa (337 m); p < 0,0001]. Wskaźnik naczyńowego oporu płucnego (PVRI, *pulmonary vascular resistance index*) został znacząco zmniejszony o 215 dyn/sec/cm⁵ w stosunku do wyjściowego (709 dyn/sec/cm⁵; p ≤ 0,0001). U 42 (56%) pacjentów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków (w tym 96% miało charakter łagodny lub umiarkowany). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były dyspepsja, bóle głowy

wy i hipotonia. Te wstępne badania wykazały dużą skuteczność riociguatu w obu grupach pacjentów, jeśli chodzi o poprawę tolerancji wysiłku fizycznego mierzoną zmianą dystansu w 6-MWT, poprawę klasy czynnościowej oraz istotne zmiany parametrów hemodynamicznych i echokardiograficznych. Odnotowano także spadek stężenia NT-proBNP w surowicy, co przybliży wprowadzenie tego leku do standardowej terapii [7]. Obecnie trwają duże, wieloośrodkowe badania III fazy oceniające skuteczność riociguatu u pacjentów z PAH (PATENT) i CTEPH (CHEST).

Przedstawiono wstępne wyniki badania klinicznego II fazy oceniające skuteczność imatinibu. Imatinib, stosowany m.in. w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, należy do leków przeciwproliferacyjnych z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych. Blokując on receptor płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet derived growth factor*), który stymuluje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich ścian naczyń tętnicznych i którego nieprawidłową ekspresję wykazano u pacjentów z PAH. Do trwającego 24 tygodnie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania, kontrolowanego placebo włączono pacjentów z PAH w II–IV klasie wg NYHA. Pacjenci otrzymywali doustnie dawkę 200 mg imatinibu dziennie (lub placebo). Dawka była zwiększana do 400 mg, jeśli początkowa dawka była dobrze tolerowana. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było bezpieczeństwo i zmiana dystansu w 6-MWT. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hemodynamiczne parametry i klasę czynnościową; 59 pacjentów włączono do badania [imatinib ($n = 28$); placebo ($n = 31$)]; 42 zaś ukończyło badanie. W analizie wyników, w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znaczącej zmiany w zakresie dystansu w 6-MWT w grupie przyjmującej imatinib w porównaniu z grupą placebo. Obserwowano jednak znaczące zmniejszenie PVRI i wzrost pojemności minutowej serca (imatinib $+0,6 \pm 1,2$ v. placebo $0,1 \pm 0,9$ l/min; $p = 0,02$). Poważne działania niepożądane polekowe wystąpiły u 11 (39%) pacjentów przyjmujących imatinib i u 7 (23%) osób stosujących placebo, 3 zgony nastąpiły w każdej z wyodrębnionych podgrup. Analiza *post-hoc* w wyodrębnionych podgrupach wskazuje, że pacjenci z większym upośledzeniem parametrów hemodynamicznych odnoszą większe korzyści z leczenia imatinibem [8]. Dane z II fazy badania potwierdzają, że imatinib jest dobrze tolerowany u pacjentów z PAH i stanowi punkt wyjścia dla zaprojektowania przyszłych badań oceniających jego bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność w dużych grupach pacjentów z PAH.

Jednym z ciągle kluczowych pytań w leczeniu pacjentów z PAH jest ocena skuteczności skojarzonej terapii w porównaniu z monoterapią jako leczenia pierwszego rzutu. Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie — *AMBRIsentan and Tadalafil in subjects with pulmonary arterial hypertension* (AMBITION), które właśnie się rozpoczęło, a do którego planuje się włączyć ok. 300 pacjentów z PAH, ma pomóc w jego rozstrzygnięciu. Chorzy będą otrzymywać jako leczenie

pierwszego rzutu skojarzoną terapię ambrisentanem i tadalafillem lub monoterapię (ambrisentan lub tadalafil). Tak duże, pierwsze randomizowane badanie oceniające skuteczność skojarzonej terapii jako leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z monoterapią ma szansę stać się badaniem przełomowym, choć na jego wyniki przyjdzie nam poczekać do początku 2011 roku.

Rozpoczęło się także wieloośrodkowe, randomizowane badanie IV fazy ATHENA-1, dotyczące skojarzonej terapii ambrisentanem i sildenafilem u pacjentów z PAH, u których występuje nieoptymalna odpowiedź na sildenafil. Pierwszorzędowym punktem końcowym będzie ocena zmiany parametrów hemodynamicznych po dodaniu ambrisentanu (10 mg) lub placebo do stabilnej dawki leczenia podstawowego sildenafilem (3×20 mg).

Trwają badania nad kolejnymi lekami, zarówno z już dostępnych grup, jak też oddziałujących na inne szlaki metaboliczne. Kierunki poszukiwań nowych leków dotyczą blokowania kinazy-Rho (fasudil), inhibitora receptora dla endoteliny (macitentan) czy leków wpływających na metabolizm serotoniny. Spośród tych ostatnich wymienia się tergurid będący antagonistą receptorów serotoniny 5-HT_{2B} i 5-HT_{2A} i częściowym antagonistą receptorów D₂ dla dopaminy, a wykazujący działanie antyproliferacyjne, przeciwnakrzepowe i miorelaksacyjne.

Wiele uwagi poświęcono zastosowaniu nowych biomarkerów w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z zatorowością płucną. Obecnie ocena rokowania u pacjentów z ostrą zatorowością płucną (APE, *acute pulmonary embolism*) obejmuje ocenę stanu klinicznego, parametry przeciążenia prawej komory i stężenie troponiny. W prospektywnym badaniu kohortowym obserwowano 220 pacjentów (86 mężczyzn i 134 kobiety) z APE potwierdzoną spiralną tomografią komputerową. Średni wiek badanej grupy wynosił 64 ± 18 lat. Przy przyjęciu do szpitala wykonywano badanie echokardiograficzne i pobierano krew w celu oznaczenia stężenia troponiny i kreatyniny. Oceniany współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) różnił się znacząco między 81 pacjentami niskiego, 131 pacjentami umiarkowanego i 8 pacjentami wysokiego ryzyka APE [71 (19–181) v. 55 (9–153) v. 41 (14–68) ml/min; $p < 0,0001$]. W trakcie 30-dniowej obserwacji zmarło 23 pacjentów. Co istotne, GFR był niższy u pacjentów, którzy zmarli, w porównaniu z tymi, którzy przeżyli [35 (9–92) v. 63 (14–181) ml/min; $p < 0,0001$]. W wieloczynnikowej analizie niezależnymi czynnikami śmiertelności było GFR, stężenie troponiny, częstość akcji serca i wywiad w kierunku przewlekłej niewydolności serca. U pacjentów troponino-dodatnich z $GFR \leq 35$ ml/min stwierdzono 48-procentową 30-dniową śmiertelność, podczas gdy u troponino-dodatnich pacjentów z $GFR > 35$ ml/min — 11-procentową. Chorzy troponino-negatywni z $GFR > 35$ ml/min charakteryzowali się dobrym rokowaniem ($p < 0,0001$). Podsumowując, upośledzona czynność nerek występująca aż u 47% osób z zatorowością płucną wiąże się

ze śmiertelnością z wszystkich przyczyn. U początkowo normotensyjnych pacjentów GFR < 35 ml/min przewiduje zwiększoną 30-dniową śmiertelność. Ponadto ocena GFR może poprawić opartą na troponinie stratyfikację ryzyka u pacjentów z APE [9].

Mimo że występowanie hiponatremii jest negatywnym wskaźnikiem w chorobach sercowo-płucnych, to prognostyczna wartość hiponatremii w APE dotychczas nie była wyjaśniona. Aby zbadać związek między występowaniem hiponatremii oraz wskaźnikiem śmiertelności i ponownych przyjęć do szpitala wśród pacjentów APE oceniono 13 728 chorych wypisanych ze szpitala z główną diagnozą PE. Hiponatremia (Na < 135 mmol/l) wystąpiła u 2907 osób (21,1%). U chorych odpowiednio ze stężeniem sodu > 135 mmol/l, 130–135 mmol/l i < 130 mmol/l skumulowany wskaźnik śmiertelności wynosił 8,0%; 13,6% i 28,5% ($p < 0,001$), a częstość ponownej hospitalizacji odpowiednio 11,8%; 15,6% i 19,3% ($p < 0,001$). W porównaniu z pacjentami, u których stężenie sodu wynosiło > 135 mmol/l, skorygowany współczynnik śmiertelności był znacząco większy u osób ze stężeniem sodu 130–135 mmol/l (OR 1,53; 95% CI 1,33–1,76) i odpowiednio < 130 mmol/l (OR 3,26; 95% CI 2,48–4,29). Skorygowany współczynnik ponownych przyjęć wzrastał u pacjentów ze stężeniem sodu 130–135 mmol/l (OR 1,28; 95% CI 1,12–1,46) i odpowiednio < 130 mmol/l (OR 1,44; 95% CI 1,02–2,02). Podsumowując, hiponatremia często występuje u osób z APE i jest niezależnym wskaźnikiem przewidującym krótkoterminową śmiertelność oraz konieczność ponownego przyjęcia do szpitala [10].

Dotychczas opublikowano niewiele doniesień dotyczących wartości prognostycznej innych niż troponiny biomarkerów uszkodzenia miokardium w APE. Ostatnio donosząco o przewadze sercowego białka wiążącego kwasy tłuszczowe (H-FABP, *heart-type fatty acid binding protein*). Wyniki badań dotyczące 126 normotensyjnych pacjentów z potwierdzoną zatorowością płucną wykazały, że podczas pierwszych 30 dni obserwacji u 9 (7%) osób obserwowano powikłania definiowane jako: śmierć, resuscytacja, intubacja lub stosowanie katecholamin. U tych pacjentów występowało podwyższone H-FABP [mediana 11,2 ng/ml (przedział międzykwartylowy 8,0–36,8 ng/ml)] w porównaniu z chorymi, u których nie występowały powikłania [3,4 ng/ml (2,1–4,9 ng/ml); $p < 0,001$]. W wyniku analizy statystycznej za wartość punktu odcięcia przyjęto 6 ng/ml. U 8 z 29 pacjentów (28%) z podwyższonym stężeniem H-FABP wystąpiły powikłania w stosunku do 1 z 97 pacjentów z niskim stężeniem H-FABP (negatywna wartość predykcyjna; 99%; $p < 0,001$). W modelu regresji logistycznej podwyższony (≥ 6 ng/ml) H-FABP wiązał się z 36,6-krotnym wzrostem ryzyka śmierci bądź powikłań. Połączenie 2 parametrów — stężenia H-FABP z tachykardią — było szczególnie użytecznym wskaźnikiem prognostycznym. W przyszłości H-FABP może stać się pożytecznym biomarkerem w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z zatorowością płucną z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego [11].

Niewątpliwie tegoroczna Konferencja przyniosła wiele nowych informacji z zakresu patogenezy i biologii molekularnej chorób krążenia płucnego, ale przede wszystkim wiele praktycznych wskazówek i klinicznie użytecznych wiadomości związanych z wytycznymi z Dana Point. Mimo że zostały one opublikowane w 2008 roku to nadal pozostają aktualne.

Należy przyznać, że tegoroczne spotkanie w Pradze nie przyniosło przełomu w leczeniu chorób krążenia płucnego, a jedynie ugruntowało dotychczasowe standardy postępowania. Chociaż aktualnie obowiązujące metody postępowania nie odpowiadają na wszystkie pytania dotyczące terapii pacjentów z nadciśnieniem płucnym, to na podstawie dostępnych wyników najnowszych randomizowanych badań klinicznych i wymiany doświadczeń między ośrodkami referencyjnym możliwa jest realizacja coraz ambitniejszych celów stawianych przed zespołami terapeutycznymi opiekującymi się tą grupą pacjentów. Jednocześnie pozostaje nam czekać na rozstrzygnięcia toczących się wielu badań oraz spodziewać się zaprojektowania nowych, także w obszarze terapii genowej i terapii komórkami macierzystymi.

Piśmiennictwo

1. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M et al. Use of the REVEAL pulmonary arterial hypertension risk score calculator in newly diagnosed patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: A2510.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493–2537.
3. Sweiss NJ, Hushaw L, Thenappan T et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Reports*, 2010; 12: 8–18.
4. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 2007; 153: 27–32.
5. 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: 256–265.
6. Benza RL, Gupta H, Soto F et al. Clinical worsening of pulmonary arterial hypertension: the COMPASS-3 Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 181: A2512.
7. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: first long-term extension data from a phase II Study. *American Thoracic Society Congress*, May 17th, 2010 (abstract).
8. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010 [in press].
9. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 651–658.
10. Scherz N, Labarère J, Méan M et al. Prognostic importance of hyponatremia in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010 [in press].
11. Dellas C, Puls M, Lankeit M et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2150–2157.