

Sol Kalp Hastalıklarına Bağlı Pulmoner Hipertansiyon

Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases

Dr. Cihan ÖREM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon (PH), sol kalp hastalıklarının semptomları, egzersiz kapasitesi ve prognozunu olumsuz yönde etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Sol kalp hastalığına bağlı gelişen PH'da altta yatan mekanizma pulmoner venöz akıma karşı direnç gelişmesidir. Bir grup hastada sol taraflı dolun basınçlarının pasif artışı ile açıklanamayan orantısız, belirgin PH ortaya çıkabilmektedir. 2013 Nice kılavuzu bu grup hasta için "orantısız" PH teriminin terkedilmesini ve bunun yerine diyastolik pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter tıkkama basıncı arasındaki basınç farkını temel alarak izole postkapiller PH'u, prekapiller unsuru olan postkapiller PH'dan ayırt etmeyi önermektedir. Sol kalp hastalığına bağlı PH'da tanısız yaklaşım, pulmoner arteriyel hipertansiyona benzer. Tarama amacıyla kullanılan en iyi yöntem Doppler ekokardiyografidir. Sol kalp hastalığına bağlı PH' da tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. Spesifik pulmoner arteriyel hipertansiyona yönelik ilaçlar günümüzde tavsiye edilmemektedir. Geniş çaplı, randomize çalışmaların vede güvenlik ve etkinliği ortaya konulmuş yeni ajanların sonuçları beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, sol kalp hastalığı

SUMMARY

Pulmonary hypertension (PH), a common complication of left heart diseases, negatively impacts symptoms, exercise capacity, and outcome. Underlying mechanism at development of PH due to left heart diseases is resistance to increased pulmonary venous flow. "Out-of-proportion" and prominent PH may occur in a group patient, so that PH can not be explained by the passive increase in left-sided filling pressures. 2013 Nice guideline recommends the stop using term "out-of-proportion" and, instead, distinguishing isolated postcapillary pH from postcapillary pH with pre-capillary component based on the pressure gradient between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary artery occlusion pressure for this group of patients. The diagnostic approach to PH due to left heart disease is similar to that of pulmonary arterial hypertension. The best method for screening is Doppler echocardiography. Treatment of PH due to left heart disease should be directed to the underlying disease. Currently, specific drugs for pulmonary arterial hypertension are not recommended. The results of large-scale, randomized studies and of new agents demonstrated the safety and efficacy are expected.

Keywords: Pulmonary artery hypertension, left heart disease

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Cihan ÖREM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

e-posta: corem71@yahoo.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.041

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) sol kalp hastalığının (SoKH) yaygın bir komplikasyonu olup, genellikle hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkilidir^(1,2). SoKH'na bağlı PH (SoKH-PH), korunmuş ya da düşük ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği hastalarında sıklıkla görülür⁽¹⁻³⁾. Son yıllarda SoKH-PH, hem tanım ve ayırıcı tanı hem de sonlanım ve tedavi üzerine etkisi açısından büyüyen bir sorun olarak görülmektedir. Özellikle, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği (KEFKY) hastalarında, pre- ve post-kapiller PH ayırıcı tanısı zordur. 2013'te Nice'de gerçekleşen Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda sunulan kılavuza göre SoKH-PH, etiyolojik sınıflamada yine 2. grupta yer almış, farklı olarak bu gruba sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve kapak hastalıklarına ek olarak, konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tikanıklığı ve konjenital kardiyomiopatiler alt grubu da eklenmiştir⁽⁴⁾. NICE kılavuzu aynı zamanda SoKH-PH için yeni hemodinamik tanımlamalar, adlandırma ve tedavi yaklaşımı önerileri de sunmuştur.

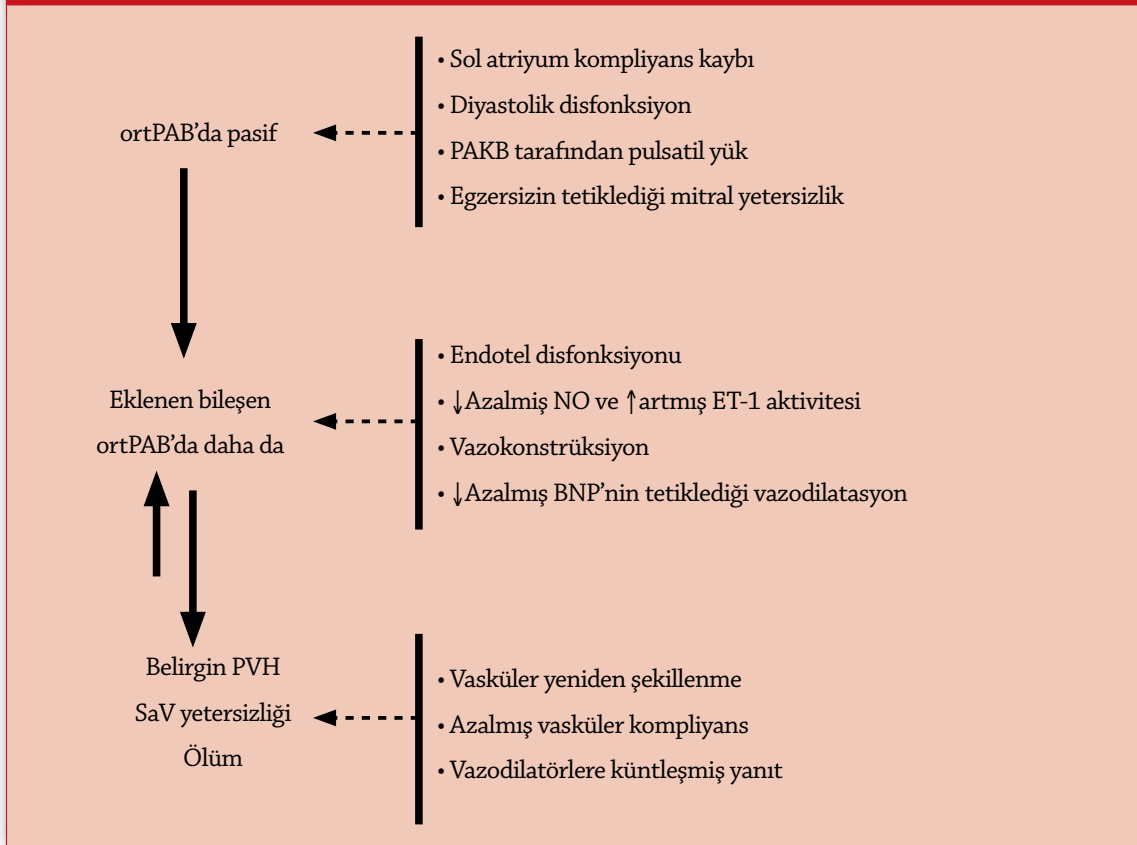
Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyonda Patofizyoloji

Sol kalp hastalığına bağlı PH; postkapiller PH olarak tanımlanmış olup ortalama pulmoner arter basıncı (ort. PAB) ≥ 25 mmHg, pulmoner arter tıkama basıncı (PATB) >15 mmHg ve kalp debisi normal ya da azalmıştır⁽⁵⁾. Bu hastalarda PAB artışından birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. PH'a yol açan ilk olay, sol ventrikül (SoV) artan dolum basıncının pasif geriye doğru iletimidir^(6, 7). PATB, sol atriyal kompliyans kaybı ile birlikte egzersizin tetiklediği mitral yetersizliğiyle artabilir⁽⁸⁾. Kronik yüksek PATB tarafından dayatılan pulsatil yük de, PH gelişiminde rol oynayabilir⁽⁹⁾. Bu etkiler ile postkapiller pasif PH gelişir. Bu olgularda transpulmoner basınç farkı (TPBF=ortalama PAB-ortalama PATB) ve pulmoner vasküler direnç (PVD) normal sınırlar içindedir⁽¹⁰⁾. Sol atriyum ve pulmoner venlerdeki gerilim reseptörlerinden kaynaklanan vazokonstriktif refleksler ve bozulan pulmoner arteriyel endotel fonksiyonuna bağlı olarak endojen vazodilatatörlerin (nitrik oksit ve prostasiklinler) sentezi azalır ve endotelin sentezi artar^(11,12). Böylece bazı hastalarda, venöz konjesyonun pasif mekanik bileşenlerine ek olarak; pulmoner vazokonstriksiyon, intimal ve mediyal hipertrofinin eşlik ettiği pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile ort. PAB daha fazla yükselebilir^(6,7). PAB artışı PATB artışından daha fazladır ve PVD de artmıştır. Bu durum reaktif (orantısız) PH olarak tanımlanır. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonun mekanizması Tablo 1'de

gösterilmiştir. Reaktif PH' ye yol açan faktörlerin ne olduğu ve neden bazı hastalarda geri döndürülebilir vazokonstriktif ya da sabit obstrüktif bileşenler olurken, neden bir bölümünde de bunların ikisinin birlikte geliştiği yeterince bilinmemektedir. Sol kalp yetersizliğine bağlı PH' un pasif mi ya da reaktif mi olduğunu ayırmada TPBF yardımcı olur. Eğer TPBF ≤ 12 mmHg ise pasif, >12 mmHg ise reaktif PH olarak değerlendirilir⁽⁵⁾. Ne var ki, bu tanımlama ve buna bağlı adlandırma yetersiz olduğundan, pulmoner dolaşımda belirgin değişiklikleri olan hasta grubunu tanımlamak için "orantısız" SoKH-PH adlandırması sıklıkla kullanılmıştır.

"Orantısız" PH için açık bir tanımın olmayışı PAH ile ilgili kafa karışıklığına yol açmaktadır. Bu durum SoKH-PH'u olan bazı hastalarda kanıt olmamasına rağmen PAH spesifik ilaç tedavilerinin uygunsuz şekilde kullanılmasına neden olmaktadır⁽⁵⁾. Yine, ileri sol kalp hastalıklarında cerrahi riski artıran orantısız PH'u tanımak, karmaşık cerrahilere (transplantasyon, SoV destek cihazı, kapakcerrahisi) karar vermede büyük öneme sahiptir. Nice kılavuzunda orantısız PH tanımı üzerinde ayrıntılı durulmuştur. SoKH-PH'da ana sorun başlangıçtaki salt pasif bileşenin, pulmoner vasküler hastalık bileşeninden nasıl ayrılacağıdır. Bunun için PATB, kan akımı ve atım hacmindeki değişikliklerden bağımsız, pulmoner dolaşımdaki ve kompliyanstaki değişiklikleri yansıtan ölçülebilir bir değişken bulunmalıdır. PVD, TPBF ve diyastolik basınç farkı (DBF) (diyastolik PAB - ort. PATB olarak tanımlanır) sağ kalp kateterizasyonu (SaKK) ile kolayca elde edilebilme avantajına sahiptirler⁽¹³⁾. PVD klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır, fakat akım ve dolum basınçlarındaki değişikliklere duyarlıdır^(6, 14). Sabit bir atım hacminde, PATB'daki yükselmenin, sistolik PAB ve ort. PAB üzerine etkisi, diyastolik PAB'a göre daha belirgindir. Hatta bu etki, atım hacmi yükseldiğinde daha da belirgindir. Sonuç olarak TPBF; akım, direnç ve sol kalp dolum basınçları dahil ort. PAB'nın tüm belirleyicilerinden etkilenir^(6, 14). Tersine, diyastolik PAB, sistolik PAB ve ort. PAB ile karşılaştırıldığında, damar distensibilitesine daha az duyarlıdır ve PATB'den daha az etkilenir^(5, 6). Basınç değişiklikleri varlığında DBF, pulmoner vasküler hastalığı belirlemek için kullanılabilir en iyi parametre olarak görülmektedir. Normal bireylerde, DBF 1 mmHg ile 3 mmHg aralığındadır ve kardiyak hastalıklar (şantlar hariç) için değerlendirilen hastaların pek çoğunda DBF ≤ 5 mmHg olarak seyreder^(6, 15).

Yapılan çeşitli araştırmalar sonucunda 2013 kılavuzu önermiştir ki; "orantısız" PH terimi terkedilmeli ve DBF seviyesindeki değişikliğe göre 2 tip SoKH-PH belirlenmelidir "izole postkapiller PH" (PATB >15 mmHg ve DBF <7 mmHg) ve "birleşik postkapiller

Tablo 1. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonun mekanizması⁽¹³⁾.**Tablo 2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon için önerilen tanımlamalar ve sınıflama⁽¹³⁾.**

Adlandırma	PATB	Diyastolik PAB-PATB
İzole postkapiller PH	>15 mmHg	<7 mmHg
Birleşik postkapiller ve prekapiller PH	>15 mmHg	≥7 mmHg

PH ve prekapiller PH" (PATB >15 mmHg ve DBF ≥7 mmHg)⁽¹³⁾. Eşik değerler ve tanımlamalar Tablo 2'de gösterilmiştir. Güçlü bir patofizyolojik mantık temeline dayanmasına rağmen TPBF ve DBF eşik değerleri ve öngördürücü etkileri daha ileri araştırılmalıdır.

Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyonda Patoloji

Sol kalp hastalığına bağlı PH'daki patolojik değişiklikler pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveoler kanama ve lenf damarlarında genişlemedir. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis gelişebilir.

Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyonda Epidemiyoloji

Kalp yetersizliğinde SoKH-PH'nın gerçek prevalansı bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda PH prevalansı %25 ile %100 arasında değişen aralıkta bildirilmektedir⁽¹³⁾. Ciddi SoV sistolik disfonksiyonu olan hastaların %60 ve izole diyastolik disfonksiyonu olan hastalarında %70'e varan bir kısmı PH ile başvurabilir⁽³⁾. Şiddetli semptomatik mitral kapak hastalığı bulunan hastaların neredeyse tamamında ve semptomatik aort darlığı bulunan hastaların %60'a yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir^(9, 16, 17). SoKH-PH'da zamanla, pulmoner vasküler hastalığa sekonder sağ ventrikül (SaV) ardyükü artar ve SaV yetersizliği gelişir.

Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyonda Tanı

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen pulmoner venöz hipertansiyon, SoV sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen PH'a göre daha az ilgi görmekte ve sıklıkla yanlışlıkla idiyopatik PAH olarak tanı almaktadır. KEFKY'de PH gelişimi daha kötü sonlanım ile ilişkilidir⁽¹⁸⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile karşılaştırıldığında, SoKH-PH

olan hastalar sıklıkla daha yaşlı, kadın, sistemik hipertansiyonu olan veya metabolik sendrom özelliklerini taşıyan hastalardır^(19, 20). Atriyal fibrilasyon idiyopatik PAH'da nadir görülür ve varlığı pulmoner venöz hipertansiyon şüphesini güçlendirir. Pulmoner venöz hipertansiyon bulunanlarda elektrokardiyografide sağ aks deviasyonu sıklıkla bulunmaz⁽²¹⁾. Sol kalp hastalığına bağlı PH'da tanısal yaklaşım PAH'a benzer. Tarama amacıyla kullanılan en iyi yöntem Doppler ekokardiyografidir. Ekokardiyografide dilate sol atriyum ve atriyal fibrilasyon varlığı, SoV hipertrofisi olması; mitral akım dalgalarında, pulmoner ven akımlarında ve mitral anüler doku Doppler bulgularında karakteristik değişiklikler varsa, SoV diyastolik fonksiyon bozukluğundan şüphelenilir^(22, 23). Mitral kapak erken akış hızının (E dalgası), doku Doppler incelemesindeki erken diyastolik uzama hızına (Em) bölünmesini ifade eden E/Em oranının, SoV dolun basınçlarıyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. E/Em oranı 15' in üzerine çıktığında SoV dolun basınçları yükselmekte, bu oran 8' in altına indiğinde ise SoV dolun basınçları düşmektedir. Aradaki değerlerde ($15 > E/Em > 8$) invaziv olmayan ek değerlendirilmenin yapılması gerekir⁽²³⁾. SoV dolun basınçları Doppler ekokardiyografi ile hesaplanabilmesine rağmen, bazı hastalarda dolun basınçlarının (PATB ya da SoV diyastol sonu basıncı) invaziv olarak ölçülmesi gerekebilir^(22, 24). Bazı hastalarda (özellikle diüretik tedavisi alanlarda) PATB ve SoV diyastol sonu basıncı normal olabilir. Bu yalancı normal durumlarda volüm yüklenmesi veya egzersiz ile bu basınçlardaki artışlar gösterilebilir. PATB sınırda ($15-18$ mmHg) olan hastalarda SoV fonksiyon bozukluğuna bağlı PH'yi idiyopatik PAH'dan ayırmak zor olabilir. Bu durumda, TPBF'nin 12 mmHg'nin üzerinde hesaplanması idiyopatik PAH lehinedir. Her iki durumda B-tipi natriüretik peptid yükselebildiği için ayırıcı tanıda yeri yoktur. Sol kalp hastalığına bağlı PH' da farmakolojik testlerin yeri, anlamı ve yapılma şartları yeterince aydınlatılmamıştır. Ancak transplantasyon sonrası erken dönemde gelişebilecek akut SaV yetersizliğini tahmin etmede yararlı olabilirler⁽²⁵⁾. Kalp transplantasyonu adaylarında, PVD > 2.5 Wood unitesi ve/veya TPBF > 15 mmHg düzeyinde ısrar eden durumlar sağ V yetersizliği ve transplantasyon sonrası erken mortalitede 3 kat artışla ilişkilidir⁽²⁶⁾. Pulmoner vasküler direncin farmakolojik yoldan (örn. i.v nitroprusid ile) düşürülmesi durumunda, bu risk azaltılabilir⁽²⁷⁾.

Vazoreaktivite testi ile ilişkili olarak 2013 Nice kılavuzu; sol kalp hastalığı ilişkili PH'da, PATB > 15 mmHg olan hastalarda, PATB artışı ve pulmoner ödem riski nedeniyle testin seçici pulmoner vazodilatörler (ör: i.v. prostasiklin) ile yapılmamasını önermektedir. Bu hasta grubunda vazoreaktivite testinin rolünün, daha ileri çalışmalarla araştırılması gerekliliği devam etmektedir.

Sol Kalp Hastalığına Bağlı Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi

Sol kalp hastalığına bağlı PH tedavisinde kapak hastalıkları ve kalp yetersizliği gibi altta yatan hastalıkların optimum tedavisi hedeflenmelidir⁽²⁸⁾. Destekleyen kanıtlar kısıtlı olsa da, nitrat ve hidralazin gibi PAH'a özgün olmayan vazodilatörler faydalı olabilir⁽²⁸⁾. Pulmoner hipertansiyon nedeniyle kontrendike olan bir kalp yetersizliği ilacı yoktur⁽²²⁾. Ciddi KY'de, volüm durumunu optimize etmek kritik önem taşır ve invaziv monitorizasyon gerektirir⁽²⁹⁾. Ek olarak, SoV destek cihazlarının implantasyonunun, SaV yetersizliği riskini arttırmaksızın SoV boşaltılması ile pulmoner basıncı düşürdüğü gösterilmiştir^(30,31). Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom kontrol altına alınmalıdır⁽²⁸⁾. Pulmoner hipertansiyona neden olabilecek kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apne sendromu ve pulmoner emboli gibi bozukluklar tedavi edilmelidir. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda tedavi önerileri Tablo 3'te gösterilmiştir. Spesifik PAH tedavilerinin SoKH-PH'da olası kullanımı sağlam bir patobiyolojik gerekçeye dayanır. Tedavinin bundan sonraki bölümünde PAH tedavileri ile ilgili çalışmaların sonuçlarından bahsedilecektir.

Endotelin Reseptör Antagonistleri ve Prostanoidler

Kalp yetersizliği hastalarında, artmış endotelin 1 aktivitesi^(32,33) ve bozulmuş NO bağımlı vazodilatasyon⁽³⁴⁾ ile desteklenen endotel disfonksiyonu PH nedenidir. Endotelin 1'in miyokarda, reseptör antagonistleri ile etkisi bloke edilebilen, pozitif inotropik ve lusitropik etkisi bulunmaktadır. Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da PAH tedavilerinin kullanımına ilişkin gerekçeler prostanoidlerin, endotelin reseptör antagonistlerinin ve fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörlerinin kullanıldığı akut veya kısa dönem çalışmalarla desteklenmektedir. Ancak ilerlemiş kalp yetersizliğinde uzun süreli epoprostenol ve bosentan kullanımını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar, bu ilaçların standart tedaviye göre mortalitede artışa yol açmaları ve yan etkileri nedeni ile erken sonlandırılmıştır⁽³⁵⁻³⁷⁾. Bazı çalışmalarda inhale prostasiklin analoglarının ya da nitrik oksitin kardiyak cerrahi hastalarında veya kalp transplant adaylarında PVD'yi azaltarak mikst venöz oksijen saturasyonunu artırabileceklerine dair ümit verici sonuçlar bildirilmiştir^(38, 39).

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

PDE-5 inhibisyonu SoV yeniden şekillenmesini azaltır ve vasküler, renal ve nöroendokrin fonksiyonları iyileştirir^(40, 41). Sildenafille yapılan çalışmalarda onaylandıktan daha yüksek olan geniş doz aralığı (25 mg'dan 75 mg'a kadar günde 3 kez) kullanılmıştır. Sildenafil

Tablo 3. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda tedavi önerileri⁽⁵⁾.

Tavsiye	Sınıf	Düzye
Sol kalp hastalığına bağlı PH bulunan hastalarda altta yatan sol kalp hastalığının optimum tedavisi tavsiye edilmektedir.	I	C
Sol kalp hastalığına bağlı reaktif PH bulunan hastalar spesifik PH ilaç tedavilerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmelidir.	IIa	C
Doppler ekokardiyografi ile sol tarafta doluş basınçlarındaki artış hesaplanabilir.	IIb	C
Sol kalp hastalığına bağlı PH tanısının doğrulanması için invaziv PKUB ya da sol ventrikül diyastol sonu basıncı ölçümleri gerekli olabilir.	IIb	C
Sol kalp hastalığına bağlı şiddetli PH'ı düşündüren ekokardiyografik bulgular saptanan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu düşünülebilir.	IIb	C
Sol kalp hastalığına bağlı PH bulunan hastalarda spesifik PAH ilaç tedavisi tavsiye edilmemektedir.	III	C

ile PVR'de azalma^(42, 43) istirahat ve egzersiz toleransında^(44, 45) hemodinamik değişkenlerde iyileşme ve zirve oksijen tüketiminde (VO_2) iyileşme gösterilmiştir⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Egzersiz toleransındaki benzer iyileşmeler, 50 mg tid sildenafil ile 6 aya kadar devam etmektedir⁽⁴⁶⁾. Bu sonuçlar ümit verici olsa da, randomize kontrollü çalışmaların sonuçları dikkatle ele alınmalıdır, çünkü çalışmalar tek merkezlidir. Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da sildenafil (NCT01616381)⁽⁴⁹⁾ ve tadalafil (NCT01910389) ile yapılan iki çok merkezli çalışma şu anda devam etmektedir. Bu çalışmalara sistolik KY'ne bağlı PH olan iyi tanımlanmış bir popülasyonun dahil edilmesi planlansa da, PH'un kanıtı olarak SaKK'nın yapılmamış olması belirgin bir sınırlılık oluşturabilir.

Guanilat Siklaz Uyarıcıları

Riosiguat, yeni bir çözünebilir guanilat siklaz (çGS) uyarıcısıdır; çGS'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirir ve çGS'yi NO'dan bağımsız olarak uyandır⁽⁵⁰⁾. Vazodilatör etkileri antifibrotik, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri ile ilişkili olabilir⁽⁵⁰⁾. Riosiguatın PAH'da ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda 6 dakika yürüme mesafesini arttırdığı yakın zamanda gösterilmiştir⁽⁵¹⁾. Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada sistolik kalp yetmezliğine bağlı PH olan 201 hasta, 16 hafta boyunca 3 farklı doz (0,5, 1 ve 2 mg günde 3 kez) riosiguatı plasebo ile karşılaştırmak için 4 kola ayrılmıştır. Tüm riosiguat dozları plaseboyla karşılaştırıldığında, birincil sonlanım noktasında (16 hafta sonra ort. PAB'da değişiklik) bir fark saptanmamıştır⁽⁵²⁾.

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Sistolik kalp yetersizliğinin aksine, KEF-KY hastalarının vazodilatörlere maruziyeti, sistolik kan basın-

cında ve atım hacminde daha belirgin azalma, kalp debisinde orta düzeyde bir yükselmeye ilişkilidir⁽⁵³⁾. Bundan dolayı daha fazla patofizyolojik hedefli tedavileri gerektirmektedir. KEF-KY hastalarında PAH tedavilerinin kullanımına ilişkin veri kısıtlıdır. Sildenafille yapılmış bir çalışmada 24 haftalık tedavi sonrasında, zirve VO_2 'de gruplar arasında fark saptanmamıştır⁽⁵⁴⁾. 50 mg günde 3 kez alınan sildenafil ile yapılan başka bir çalışmada 6 ay sonunda egzersiz kapasitesi ve hemodinamik durum düzelmiş ve yararlı etkiler 1 yıl kadar devam etmiştir⁽⁵⁵⁾. Diyastolik disfonksiyon ile ilişkili PH olan hastalarda riosiguatın etkisini test etmek için yapılan bir çalışma (NCT01172756) yeni tamamlanmıştır, ancak sonuçları henüz ulaşılabılır değildir⁽¹³⁾.

Spesifik tedavilerle yapılan çalışmalara bakıldığında; sol kalp hastalığı ilişkili PH'da, hastaları PH için özel olarak sınıflayan ve/veya bu özel durumu hedefleyen çalışmalar bulunmamaktadır. Aynı zamanda çalışmaların yöntemlerindeki kısıtlılıklar (küçük örneklem büyüklüğü, tek merkezli olma, randomizasyonun olmayışı veya net olmayan randomizasyon süreci) nedeniyle bu ilaçların kullanılmasını destekleyen yeterli kanıt sağlanamamıştır. Sonuçta, sol kalp hastalığıyla bağlantılı reaktif PH başta olmak üzere, bu alana yönelik uzun dönemli çalışmalarda güçlü veriler elde edilene kadar, spesifik PAH ilaçlarının kullanılması tavsiye edilmemektedir^(5, 13, 56).

KAYNAKLAR

1. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 913-33.

2. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012; 126: 75-90.
3. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 25.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
6. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971; 59: 82-94.
7. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; 41: 217-23.
8. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 122: 33-41.
9. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012; 125: 289-97.
10. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-41.
11. Moraes DL, Colucci WS, Givertz M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 1718-23.
12. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011-6.
13. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 25.
14. Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D, et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 393-8.
15. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 88: 823-4.
16. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 55-6.
17. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
18. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119-26.
19. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 257-65.
20. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009; 136: 31-6.
21. Rich S, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension. In: Libby P, Bonow RO, Mann DD, Zipes DP, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1904.
22. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
23. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-42.
24. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Eng J Med* 2004; 351: 1097-105.
25. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3593-612.
26. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 998-1007.
27. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of

- pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 48-54.
28. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
 29. Khush KK, Tasissa G, Butler J, McGlothlin D, De Marco T, ESCAPE Investigators. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J* 2009; 157: 1026-34.
 30. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, Ullrich SL, Rivard DC, Shah AS, et al. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the Pulsatile HeartMate I and Axial-Flow HeartMate II devices. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 832-40.
 31. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 195-200.
 32. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, Gottlieb SS, Hare JM, Slawsky MT, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2922-7.
 33. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, Pacher R, Schulze MR, Muntwyler J, et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 101: 2945-52.
 34. Porter TR, Taylor DO, Cysan A, Fields J, Bagley CW, Pandian NG, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1418-24.
 35. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghide M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44-54.
 36. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe congestive heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11: 12-20.
 37. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195-7.
 38. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten S. The additive pulmonary vasodilator effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension. *Anesth Analg* 2001; 93: 1439-45.
 39. Sablotzki A, Czeslick E, Schubert S, Friedrich I, Mühlhng J, Dehne MG, et al. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Can J Anaesth* 2002; 49: 1076-80.
 40. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845-51.
 41. Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, Van den Bergh A, Lenaerts I, Busch C, et al. Ventricular phosphodiesterase-5 expression is increased in patients with advanced heart failure and contributes to adverse ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2009; 119: 408-16.
 42. Angel Gómez-Sánchez M, Saenz De La Calzada C, Escribano Subías P, Francisco Delgado Jiménez J, Lázaro Salvador M, Albarrán González A, et al. Pilot assessment of the response of several pulmonary hemodynamic variables to sublingual sildenafil in candidates for heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 615-7.
 43. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 90: 677-80.
 44. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Macdonald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 674-7.
 45. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, Ginns LC, Dec GW, Zapol WM, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-62.
 46. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, Lepore JJ, Shin J, Martinovic ME, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 59-66.
 47. Guazzi M, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2339-48.
 48. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2136-44.
 49. Cooper TJ, Guazzi M, Al-Mohammad A, Amir O, Bengal T, Cleland JG, et al. Sildenafil in Heart failure (SilHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 119-22.
 50. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011; 123: 2263-73.

51. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-40.
52. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michalakis E, Mitrovic V, et al. On behalf of the LEft ventricular systolic dysfunction associated with Pulmonary Hypertension riociguat Trial (LEPHT) study group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension due to systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128: 502-11.
53. Schwartzberg S, Redfield MA, From AA, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction: implication of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 442-51.
54. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268-77.
55. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164-74.
56. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCHF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.