

Derleme

Sol Kalp Yetersizliği veya Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Bağlı Gelişen Pulmoner Hipertansiyonda Özgül Tedavi

Dr. Hakan TAŞOLAR*, Prof.Dr. Hasan PEKDEMİR**

* Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman

** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Malatya

Özet

Son on yılda pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinin iyice anlaşılması ile birlikte tedavide oldukça gelişmeler kaydedilmiştir. Klinik çalışmalar ile pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde birçok özgül tedaviler geliştirilmiş olmasına rağmen bu tedavilerin sekonder pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkileri hala net olarak bilinmemektedir. Bu derlemede sol kalp yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda özgül tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, Sol kalp yetersizliği, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Specific Treatment of the Pulmonary Hypertension Associated with Left-Sided Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Summary

Developments have rather been achieved in the treatment of pulmonary arterial hypertension along with the thorough understanding of the pathophysiology of it during the past decade. Although many specific therapies have been developed in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the clinical trials, the effects of these treatments on the secondary pulmonary hypertension is still unclear. In this review, specific treatment options of the pulmonary hypertension due to left-sided heart failure and chronic obstructive pulmonary disease were discussed.

Key Words: Pulmonary arterial hypertension, Left-Sided heart failure, Chronic obstructive pulmonary disease

Giriş

Normal sağlıklı bireylerde ortalama pulmoner arter sistolik basıncı 25 mmHg'yi geçmez ve pulmoner vasküler direnç (PVD) ortalama 67 ± 30 dyn.sn.cm-5 olup, sistemik dolaşımın onda biri kadardır.¹ Ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahatte 25 mm Hg'nin üzerinde olması olarak tanımlanan pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ise hemodinamik ve fizyopatolojik bir durumdur ve çok sayıda klinik durumda görülebilir.² Pulmoner kapiller uç (wedge) basıncı, PVD ve kardiyak debi değerlerinin farklı kombinasyonlarını temel alan farklı hemodinamik PAH tanımlamaları mevcuttur.³ PAH için etyolojide herhangi bir neden bulu-

namadığı takdirde primer PAH, sol kalp yetersizliği (KY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik tromboembolik hastalık gibi nedenlerin varlığında ise sekonder PAH olarak tanımlanır.³ Farklı klinik gruplardaki hemodinamik parametrelerde benzer düzeylerde artış olmasına karşın, altta yatan mekanizmalar, tanısal yaklaşımlar ve bunların prognostik ve terapötik sonuçları birbirinden farklıdır. Geçtiğimiz son 10 yılda hastalığın patofizyolojisinin iyice anlaşılması ile birlikte PAH tedavisinde oldukça ilerlemeler kaydedilmiştir. Bilimsel ve klinik çalışmalar ile PAH tedavisinde birçok özgül tedaviler geliştirilmiş olmakla birlikte bu tedavilerin sekonder PAH üzerindeki etkileri hala net olarak bilinmemektedir.

Sol Kalp Yetersizliğine Bağlı Pulmoner Hipertansiyonda Tedavi

İki bin dokuz yılında güncellenen Dana Point sınıflamasına göre ikinci grupta yer alan sol kalp hastalığına bağlı PAH'deki patolojik değişiklikler pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveoler kanama ve lenf damarlarında ve lenf nodlarında genişlemedir. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis gelişebilir.⁴

Bu grupta tedavinin birinci basamağı alta yatan hastalığın optimal tedavisidir. Diüretikler, nitratlar, hidralazin, ACE inhibitörleri, β -adrenoseptör blokerleri, nesiritid, inotrop ilaçlar, sol ventrikül (SoV) destek cihazı implantasyonu, valvüler cerrahi, resenkronizasyon tedavisi ve kalp transplantasyonu uygulanan tedavi opsiyonlarıdır. Günümüzde, sol kalp hastalığına bağlı PAH'de özgül herhangi bir tedavi yoktur.

İnhale Nitrik Oksid

Endotel bağımlı NO guanilat siklaz aktivasyonu ile hücre içi siklik guanilat monofosfat düzeyini artırarak düz kaslarda gevşemeye ve vazodilatasyona neden olur.⁵ KY'ne bağlı PAH olan olgularda NO düzeyi düşük olabilmektedir.⁶ Pulmoner vasküler yatakta selektif vazodilatör etkilidir. Genellikle post-op veya miyokard enfarktüsü sonrası SoV disfonksiyonu sonucu gelişen PAH'da kullanılmıştır. Avantajı, ventilasyon/perfüzyon uyumunu bozmadan yalnızca alveol seviyesinde etki etmesidir. Dezavantajı ise artmış kan akımına bağlı SoV diyastol sonu ve sol atriyum basıncını artırarak pulmoner ödeme yol açabilmesidir.⁷

Parenteral pulmoner vazodilatör tedavilerin aksine, inhale NO sistemik hipotansiyon yapmadan PVD'yi düşürebilmektedir.^{8,9} Ayrıca inhale NO tedavisinin sağ ventrikül (SV) disfonksiyonu ve PAB'ı düzelterek KY hastalarında egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰ Daha önceki yapılan birkaç çalışmada orta ve ciddi KY hasta grubunda kısa dönem kullanılan inhale NO ile PVD'de anlamlı derecede azalma izlenmesine rağmen, PAB'da herhangi bir düşüş izlenmemiştir.^{11,12}

Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri

Endotelin-1 (ET-1); ETA ve ETB reseptörlerine özgül olmayan bir şekilde bağlanır. ETA, güçlü vasokonstriktör etkilidir ve özellikle pulmoner vasküler yatakta fazladır. ETB ise vazodilatör etki gösterir. Sol KY'de ET-

1 seviyeleri ile klinik semptomlar, artmış PVD, azalmış egzersiz kapasitesi, SoV dilatasyonu ile pozitif korelasyon gösterir. ETA reseptör antagonistleri akut olarak PAB ve PVD'yi azaltır, kardiyak outputu (KO) artırır, sistemik vasküler direnç (SVD) üzerine olumlu etkisi vardır. Bu etkilerini normal SoV fonksiyonlu hastalarda göstermez.¹³

Endotelin reseptör antagonisti bosentanın REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) ve ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) gibi büyük popülasyonlu çalışmalarla, bu hasta grubunda hem hemodinamik faydasının olmadığı hem de ilacı kesmeyi gerektirecek ciddi yan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen bosentan ve sitaxsentan PVD'yi azaltır ancak SVD ve hipotansiyona yol açar ayrıca KO artırmada yetersizdir. Bunun muhtemelen nedeni negatif inotropik etkisidir.^{14,15} Selektif bir ET reseptör antagonisti olan darusentan ile yapılan EARTH (Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure) çalışmasında ilacın uzun dönemli etkileri değerlendirilmiş ve hastalar 24 hafta takip edilmiş ancak darusentanın kardiyak remodeling üzerine ve klinik ve hemodinamik etki olarak herhangi bir faydası görülmemiştir.¹⁶

Epoprostenol

Bir prostasiklin analogu olan epoprostenol güçlü pulmoner vazodilatördür. Daha önce yapılmış çalışmalarla PAH'da olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır.¹⁷ Sol KY'ye ikincil PAH'de akut dönemde SVD ve PVD'de azalma, SoV doluşunda azalma, muhtemel pozitif inotropik etki ile KO'da artış yapar. FIRST (The Flolan International Randomized Survival Trial) çalışmasında epoprostenol ile fonksiyonel kapasitede, hayat kalitesinde ve yürüme mesafesinde herhangi bir düzelme sağlamaması ile birlikte kardiyak mortalitede anlamlı artış görüldüğünden dolayı, KY'ye bağlı PAH tedavisinde kullanımı kontrendike olarak bildirilmiştir.¹⁸

Prostoglandin E1

Serra ve arkadaşları potent bir vazodilatör ilaç olan prostoglandin E1 ile yaptıkları 22 hastalık bir seride, ileri derecede KY ve yüksek PAB olan hastalarda, yapılan prostoglandin E1 tedavisi ile fonksiyonel kapasitede, ventrikül kontraksiyonunda, PAB'da ve klinik verilerde anlamlı düzelme sağlanmasına karşın, morbid olaylarla ve ölüm riskiyle herhangi bir ilişkisi saptamamışlardır.¹⁹

Milrinon

Bir fosfodiesteraz tip-3 inhibitörü olan milrinon siklik adenozin monofosfat ilişkili yol aracılığıyla hücre içi kalsiyumu yükselterek pozitif inotropik etki ile birlikte sistemik ve pulmoner vazodilatasyon yapar. Sol KY'ye ikincil olarak gelişen PAH'da KO'yu artırır ve PAB'ı azaltır.^{20,21} Özellikle kalp transplantasyonu adaylarında kardiyak hemodinamiyi düzeltmek için kullanılır.²² Ayrıca yapılan bir çalışmada ise bolus olarak yapılan milrinonun akut olarak PVD'de azalmaya neden olduğu ve bu yüzden kalp transplantasyonuna gidecek hastalarda PAH reversibilitesinde kullanılabileceği gösterilmiştir.²⁰ Yapılan 329 hastalık bir seride akut dekompanze KY hastalarında dobutamin tabanlı tedavi ile milrinon tabanlı tedavi karşılaştırılmış ve iki tedavi arasında klinik düzelme ve mortalite açısından anlamlı fark izlenmemiş olup, milrinon tedavisinin daha yüksek ekonomik yüke neden olduğu gözlenmiştir.²³

Nesiritid

Güçlü sistemik ve pulmoner arteriyel vazodilatör etkisi olan nesiritid, İnsan Rekombinant B tipi Natriüretik Peptid'dir. Sol KY'ne ikincil olarak gelişen PAH'de, SoV doluş basınçlarını azaltır, PAB'ı düşürür, KO'yu artırır²⁴ ve ayrıca pulmoner arteriyel kanda NO biyoyararlanımını artırır.²⁵ Sackner-Bernstein ve ark'nın yaptığı çalışmalar ile akut dekompanze KY hastalarına akut dönemde uygulanan nesiritide tedavisi ile renal fonksiyonlarda bozulma ile birlikte mortalitede de artma izlenmiştir.^{26,27} İleri evre 911 KY hastası ile yapılmış geniş çaplı bir çalışmada da uygulanan nesiritide tedavisinin dekompanze sol KY hastalarında renal fonksiyonları bozmadığı ancak klinik herhangi bir iyileşmeye de katkısının olmadığı gösterilmiştir.²⁸

Sildenafil

Özgül bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan sildenafil hücre içi cGMP'yi yükselterek düz kaslarda gevşemeye neden olur. Ayrıca protein ilişkili protein fosforilasyonu yapan protein kinaz G'yi aktive eder. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda overdoz sildenafilin revers kardiyak hipertrofiyi ve intertisyel fibrozisiyi önlediği gösterilmiştir.²⁹ Ayrıca sildenafil KY hastalarında PVD'yi azaltır, KO'yu artırır, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini artırır ve hospitalizasyonu azaltır. Lewis ve ark. KY hastalarında yaptıkları sildenafilin akut etkisini değerlendirmek istedikleri çalışmada, verilen 12 haftalık tedavi ile hastaların egzersiz

kapasitelerinin ve yaşam kalitelerinin düzeldiğini tespit ettiler.³⁰ Yakın zamanda açıklanan 45 hasta ile yapılan çalışmanın 1 yıllık verilerinde, KY hastalarında sildenafil ile uygulanan tedavi sonrasında SoV ejeksiyon fraksiyonunda progresif artış, egzersiz kapasitesinde belirgin düzelme, SoV doluş basınçlarında azalma ile birlikte NT-Pro BNP seviyelerinde ve PAB düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Sildenafil bu etkiyi sol atriyum ve SoV geometrisini değiştirerek yaptığı vurgulanmıştır. Nadir yan etkilerinin ise baş ağrısı, flashing ve diyare olduğu belirtilmiştir.³¹ Ayrıca korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan KY hastalarında sildenafil ile yapılan çalışmada, sildenafil grubunda plasebo grubuna nazaran ortalama PAB, SV fonksiyonlarında ve sağ atriyum basıncında belirgin düzelmeler tespit edilmiştir.³¹

Lepore ve arkadaşları konjestif KY hastalarında sildenafilin sistemik ve pulmoner hemodinamik etkilerini araştırmak istedikleri çalışmada, tek başına sildenafil ya da NO ile kombine şekilde tedavi edilen hastalarda, sildenafilin pulmoner ve sistemik vazodilatasyon arasında denge kurarak KO'yu arttırdığı ve NO nun hemodinamik etkisini arttırdığını ve uzattığını tespit etmişlerdir. İn hale NO, PVD'yi azaltır, KO'yu artırır ama sistemik kan basıncını değiştirmezken inhale NO+sildenafil kombinasyonu sistemik kan basıncını değiştirmeden inhale NO'nun hemodinamik etkilerini artırarak uzatır.³² 3 hasta ile yapılan başka bir bildiride kombine oral nitrat ve sildenafil tedavisi ile hastalarda sistemik kan basıncında ciddi düşme olmaksızın PVD'de anlamlı düzelme görülmüştür. Ancak Amerikan Kalp Cemiyeti Kılavuzu sildenafil ve oral nitratların kombine kullanımını faydası riskinden fazla olmadığı kontrendike olarak bildirmiştir³³ ve sildenafilden 24 saat, tadalafilde de 48 saat önce oral nitratlar kullanılmamasını önerir. Bu gözlem sonucu yazarlar her ne kadar plasebo kontrollü ve büyük bir hasta grubunu içermese de oral nitratlar ile PDE5 inhibitörlerinin güvenle kullanılabileceğini speküle etmişlerdir.³⁴

Sol KY'e ikincil PAH'de hem pulsativ hem de devamlı akımlı SoV yardımcı cihazlar (SoVYC) maksimal vazodilatör tedaviye cevap vermeyen hastalarda hemodinamik parametreleri düzeltir. Sabit PAH vakalarında tranplantasyon öncesi köprü tedavisi olarak kullanılır. SoVYC ile PVD'si azaltılmış hastalarda post-op sonuçlar daha iyidir. Direkt karşılaştırmalı çalışma olmamasına rağmen SoVYC takılan ya da takılmayan

transplantasyonlu hastalarda hayatta kalma oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Tedford ve ark. 138 hastalık kalp transplantasyonuna aday olan hastalarda SoVYC'a ek olarak verilen sildenafil tedavisinin etkisini değerlendirdikleri çalışmada, tedavi ile KO ve SV kontraktilite indeksinde belirgin artış ve PVD'de belirgin azalma tespit etmişlerdir.³⁵ PAH hastalarının ortalama PAB, pulmoner kapiller uç basıncı ve PVD değerlerinin SoVYC takılmasından sonra ilk 6 ay içinde azaldığı ancak 6. aydan sonra ek faydasının olmadığı gösterilmiştir.³⁶

Özet olarak ileri KY'ne ikincil olarak gelişen PAH kötü prognozu gösterir. Kronik KY'de azalmış PAH'nin mortaliteyi azaltmada katkısının olup olmadığına dair veri azdır ve daha çok veriye ihtiyaç vardır. Yalnızca fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kalıcı fonksiyonel ve hemodinamik faydaları çok küçük çalışmalarla gösterilmiştir ve mortalite üzerine etkileri halen bilinmemektedir. Bu ilaçların güvenli ve mortaliteyi azalttığını gösteren büyük popülasyonlu çalışmalar devam etmektedir (RELAX trial gibi).³⁷ Sol kalp hastalığına bağlı PAH bulunan hastalarda altta yatan sol kalp hastalığının optimum tedavisi tavsiye edilmektedir. Sol kalp hastalığıyla bağlantılı "orantısız" PAH başta olmak üzere bu alana yönelik uzun dönemli çalışmalarda güçlü veriler elde edilene kadar, özgül PAH ilaçlarının kullanılması tavsiye edilmemektedir.³

KOAH'a Bağlı Gelişen Pulmoner Hipertansiyon Tedavisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı artan prevalansı ile dünya genelinde son yıllarda önde gelen bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.³⁸ KOAH'nın en bilinen komplikasyonlarından biri olan PAH akciğer hastalıklarının sıklıkla ileri evrelerinde ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir. Özellikle hava akımı kısıtlılığı şiddetli olduğu zamanlarda görülen PAH'nin başlıca patofizyolojik mekanizmaları arasında distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal obstrüktif proliferasyona ikincil olarak gelişen kronik hipoksi yer almaktadır.^{4,39}

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına ikincil olarak gelişen PAH tedavisi PAH tedavisinden farklıdır. KOAH'da, PAH genellikle hafif-orta derecededir. KOAH'ta PAH tedavisinin ana amacı PAB'ı düşürmek, gaz alışverişini düzenlemek ve semptomları azaltmanın yanı sıra altta yatan akciğer hastalığını tedavi edil-

mektir. Bu hastalık grubunda PAH tedavisi, oksijen terapisi temelinde geliştirilmeye çalışılmış olup, tedavide en önemli basamaklardan birisi PAH'nin ilerleyişini stabilize eden, azaltan ve/veya tersine çeviren uzun süreli oksijen tedavisi olmuştur.^{40,41} Hastaların az bir kısmında uzun süreli O₂ tedavisine rağmen şiddetli PAH mevcuttur. Bu hastalarda KOAH dışında tedavi edilebilir başka bir PAH nedeni araştırılmalıdır. PAH için başka bir neden saptanamadığında, bu hastalar sıklıkla "orantısız" PAH olarak isimlendirilen idyopatik PAH gibi diğer pulmoner vaskülopatiler ile benzerlik taşıyan farklı bir klinik patern sergilemektedir. PAH'da endikasyonu bulunan ilaçların potansiyel olumlu etkileri göz önüne alındığında, KOAH zemininde gelişen orantısız PAH hastalarında da randomize ve kontrollü çalışmalarla test edilmesi gerekmektedir.⁴²

Halen KOAH ya da interstisyel akciğer hastalıklarıyla bağlantılı PAH için özgül herhangi bir tedavi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bu tedaviyle PAB ender olarak normal değerlere inmekte ve pulmoner damarlardaki yapısal anormallikler değiştirilememektedir. Ortalama PAB değeri <40 mmHg olan hastalarda hedefli özgül PAH tedavisi önerilmemektedir. Özgül PAH ilaç tedavisine ilişkin yayımlanmış deneyimler azdır ve akut etkileri değerlendiren çalışmalarda ve kontrol uygulanmayan küçük serilerle sınırlıdır.

Stolz ve arkadaşları tarafından yapılan küçük çaplı randomize bir çalışmada orta dereceli PAH'li KOAH hastalarına 12 haftalık oral bosentan tedavisi verilmiş ve plasebo grubu ile karşılaştırılmıştır. Ancak hastaların hayat kalitesinde, "pik oksijen uptake"inde ve egzersiz kapasitesinde düzelme olmadığı gibi, anlamlı derecede de hastaların oksijenizasyonunda bozulmaya yol açmıştır.⁴³ Dernaika ve ark. 10 hasta ile yaptıkları seride KOAH hastalarında ilioprost tedavisinin akut etkilerini değerlendirmek istemişler ve 2 doz inhale ilioprost uygulanımı sonrası başlangıç, 1 ve 2. doz ve 2 saat sonra ölçümler yapmışlar ve hastaların V/Q oranında ve egzersiz toleransında anlamlı derecede düzelme olduğunu tespit etmişlerdir.⁴⁴

Holverda ve arkadaşları orta derecede istirahat ve egzersizle ortaya çıkan çok küçük PAH'li 18 KOAH hastasında, submaksimal egzersiz esnasında tek doz sildenafilin atım volümü ve KO'da değişiklik olmadan ortalama PAB'da azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.⁴⁵ Blanco ve ark. 20 PAH'li KOAH hastası ile

yaptıkları çalışma ile 20 mg ya da 40 mg tek doz sildenafil tedavisinin (11 hastaya 20 mg, 9 hastaya 40 mg) PAB'da azalma ile birlikte, istirahat ve egzersiz hemodinamisinde düzelme yaparken, egzersizde değil de istirahatte gaz alış verişini bozarak oksijenasyonu kötüleştirdiğini tespit etmişlerdir. Buna dayanarak da KOAH'a ikincil olarak gelişen PAH'de tek doz sildenafilin yakın kan gazı takibi ile kullanılabilirliğini öne sürmüşlerdir.⁴⁶ 15 KOAH hastası ile yapılan bir diğer çalışmada ise 3 ay boyunca günde 2 kez 50 mg verilen sildenafil tedavisi ile istirahat ve egzersiz esnasın-

da atım volümü ve egzersiz kapasitesinde herhangi bir düzelme olmadığı gösterilmiştir. Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri bu tedavide kullanılmak isteniyorsa hipoksiyi ağırlaştırabileceği göz önüne alınarak çok yakın takip edilerek kullanılmalıdır.⁴⁷

Özetle hipoksik hastalarda en temel tedavi uzun süreli oksijen tedavisi olmakla birlikte ortalama PAB değeri 40 mmHg'nın altında olan hastalarda özgül PAH tedavisi uygun değildir. Sonuç olarak PAH'a hitap eden ilaçların çalışmalar dışında günlük pratikte KOAH'lı hastalarda kullanılmaları önerilmemektedir.

Kaynaklar

- Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
- Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-63.
- Tuder RM, Abman SH, Braun T, et al. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S3-9.
- Moraes D, Colucci W, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718-23.
- Cooper CJ, Jevnikar FW, Walsh T, Dickinson J, Mouhaffel A, Selwyn AP. The influence of basal nitric oxide activity on pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:609-14.
- Lunn RJ. Inhaled nitric oxide therapy. *Mayo Clin Proc* 1995;70:247-55.
- Lepore JJ, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1950-6.
- Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:982-8.
- Koelling T, Kirmse M, Di Salvo TG, Dec GW, Zapol WM, Semigran MJ. Inhaled nitric oxide improves exercise capacity in patients with severe heart failure and right ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1998;81:1494-7.
- Loh E, Stamler JS, Hare JM, Loscalzo J, Colucci WS. Cardiovascular effects of inhaled nitric oxide in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;90:2780-5.
- Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:366-75.
- Ohmae M. Endothelin-1 levels in chronic congestive heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123(23-24):714-7. doi: 10.1007/s00508-011-0097-6.
- Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Cardio.net Editorial Team. Eur J Heart Fail* 1999;1:197-200.
- 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.
- Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:347-54.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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.
- Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, 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.
19. Serra W, Musiari L, Ardissino D, Gherli T, Montanari A. Benefit of prostaglandin infusion in severe heart failure: preliminary clinical experience of repetitive administration. *Int J Cardiol* 2011;146:10-5.
 20. Givertz MM, Hare JM, Loh E, Gauthier DF, Colucci WS. Effects of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe ventricular dysfunction: a rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1775-80.
 21. Pamboukian S, Carere RG, Webb JG, et al. The use of milrinone in pre-transplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:367-71.
 22. Mehra MR, Ventura HO, Kapoor C, Stapleton DD, Zimmerman D, Smart FW. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:61-4.
 23. Yamani MH, Haji SA, Starling RC, et al. Comparison of dobutamine-based and milrinone-based therapy for advanced decompensated congestive heart failure: Hemodynamic efficacy, clinical outcome, and economic impact. *Am Heart J* 2001;142:998-1002.
 24. O'Dell K, Kalus JS, Kucukarslan S, Czerska B. Nesiritide for secondary pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure. *Am J Health Syst PAHarm* 2005;62:606-9.
 25. Khush KK, De Marco T, Vakharia KT, et al. Nesiritide acutely increases pulmonary and systemic levels of nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *J Card Fail* 2006;12:507-13.
 26. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis from randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:1900-5.
 27. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005;111:1487-91.
 28. Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the second follow-up serial infusions of nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail* 2008;1:9-16.
 29. Xie YP, Chen B, Sanders P, et al. Sildenafil prevents and reverses transverse-tubule remodeling and Ca²⁺ handling dysfunction in right ventricle failure induced by pulmonary artery hypertension. *Hypertension* 2012;59:355-62.
 30. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, 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.
 31. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail* 2011;4:8-17.
 32. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005;127:1647-53.
 33. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-28.
 34. Stehlik J, Movsesian MA. Combined use of PDE5 inhibitors and nitrates in the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with heart failure. *J Card Fail* 2009;15:31-4.
 35. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail* 2008;1:213-9.
 36. Kalogeropoulos AP, Vega JD, Smith AL, Georgiopoulou VV. Pulmonary hypertension and right ventricular function in advanced heart failure. *Congest Heart Fail* 2011;17(4):189-98.doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00234.x
 37. Redfield MM, Borlaug BA, Lewis GD, et al. For the Heart Failure Clinical Research Network. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) Trial: Rationale and Design. *Circ Heart Fail* 2012;5:653-9.
 38. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
 39. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
 40. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
 41. Stuart-Harris C, Flenley DC, Bishop JM, Howard P, Oldham PD. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
 42. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
 43. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled

trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J 2008; 32:619-28.

44. Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2010;79:377-82.
45. Holverda S, Rietema H, Bogaard HJ, et al. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. Pulm PAHarmacol Ther 2008;21:558-64.
46. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic

obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:270-8.

47. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. Eur Respir J 2008;31:759-64.

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 11.07.2012

Kabul Tarih: 23.10.2012

Yazışma Adresi: Hakan Taşolar, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Bina, Adıyaman

e-posta: hakantasolar@gmail.com
