

Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon

Pulmonary hypertension due to left heart diseases

Dr. Jean-Luc Vachiéry,* Dr. Yochai Adir,† Dr. Joan Albert Barberà,‡ Dr. Hunter Champion,§
Dr. John Gerard Coghlan,|| Dr. Vincent Cottin,¶ Dr. Teresa De Marco,# Dr. Nazzareno Galiè,**
Dr. Stefano Ghio,†† Dr. J. Simon R. Gibbs,‡‡ Dr. Fernando Martinez,§§ Dr. Marc Semigran,|||
Dr. Gerald Simonneau,¶¶ Dr. Athol Wells,## Dr. Werner Seeger***

*Université libre de Bruxelles, Erasme Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Brüksel, Belçika;

†Technion Teknoloji Enstitüsü, Lady Davis Carmel Tıp Merkezi, Tıp Fakültesi, Göğüs Bölümü, Hayfa, İsrail;

‡Barcelona Üniversitesi, Clínic-IDIBAPS Hastanesi, Solunum Hastalıkları Biyomedikal Araştırma Ağ (Network) Merkezi, Barcelona, İspanya;

§Pittsburgh Üniversitesi, Montefiore Hastanesi Tıp Merkezi, Pittsburgh, Pennsylvania, ABD;

¶Royal Free Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Londra, İngiltere;

¶Louis Pradel Hastanesi, Lyon Bakımevleri, Solunum Hastalıkları Bölümü, Nadir Pulmoner Hastalıklar için Ulusal Kaynak Merkezi, Ciddi Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Bölgesel Yetkinlik Merkezi; Claude Bernard Üniversitesi Lyon 1, Lyon, Fransa;

#Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Kaliforniya, ABD;

**Bologna Üniversitesi Hastanesi, Deneysel, Diyagnostik ve Özel Tıp-DIMES, Bölümü, Bologna, İtalya;

¶¶IRCCS Vakfı San Matteo Polikliniği, Kardiyoloji Bölümü, Pavia, İtalya;

††Londra İmparatorluk Koleji, Kardiyoloji Bölümü, Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi, Hammersmith Hastanesi, Londra, İngiltere;

§§Michigan Üniversitesi Tıp Merkezi, Pulmoner ve Yoğun Bakım Bölümü, Ann Arbor, Michigan, ABD;

|||Massachusetts Genel Hastanesi, MGH Kalp Yetersizliği ve Kardiyak Transplantasyon Merkezi, Boston, Massachusetts, ABD;

¶¶Bicêtre Üniversite Hastanesi (APHP), Pnömoji Bölümü, Paris-Sud Üniversitesi,

Laboratoire d'Excellence en Recherche sur le Médicament et Innovation Thérapeutique, INSERM, Le Kremlin Bicêtre, Fransa;

##Kraliyet Brompton ve Harefield NHS Foundation Trust, Londra, İngiltere;

***Giessen Üniversitesi ve Marburg Akciğer Merkezi (UGMLC), Alman Akciğer Araştırmaları Merkezi üyesi (DZL), Max-Planck Enstitüsü, Kalp ve Akciğer Araştırmaları, Giessen/Bad Nauheim, Almanya

Özet- Pulmoner hipertansiyon (PH), sol kalp hastalıklarının (SoKH) semptomları, egzersiz kapasitesini, ve sonlanımı olumsuz yönde etkileyen yaygın bir komplikasyondur. Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyonun (SoKH-PH) gerçek prevalansı tam olarak bilinmese de, bir grup hastada sol taraflı dolun basınçlarının pasif artışı ile açıklanamayacak belirgin PH ortaya çıkabilmektedir. "Orantısız" PH terimi net tanımlaması olmayan bir popülasyonu belirlemek için kullanılsa da, idealden uzaktır ve kafa karışıklığı yaratmaktadır. Bu nedenle biz SKH-PH teriminde ve tanımında bir değişiklik önermekteyiz. "Orantısız" PH terimini terk etmeyi ve diyastolik pulmoner arter basıncı ile pulmoner arter tıkalı basıncı arasındaki basınç farkını temel alarak "izole postkapiller PH'u, "prekapiller unsuru olan postkapiller PH'dan ayırmayı önermekteyiz. Her ne kadar SKH-PH için geçerli bir tedavi halen mevcut olmasa da, bu yazıyla biz uygun tedavinin kavranmasını sağlamak için, bu durumdaki tamamlanmış ve randomize çalışmaları tartışmaktayız. Son olarak, tıbbi ihtiyaçları karşılanamamış bu alanı hedefleyen yeni ajanların güvenlik ve etkinliğini belirlemek üzere gelecekteki klinik çalışmalar için öneriler sunmaktayız. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D100-8) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary- Pulmonary hypertension (PH), a common complication of left heart diseases (LHD), negatively impacts symptoms, exercise capacity, and outcome. Although the true prevalence of PH-LHD is unknown, a subset of patients might present significant PH that cannot be explained by a passive increase in left-sided filling pressures. The term "out-of-proportion" PH has been used to identify that population without a clear definition, which has been found less than ideal and created confusion. We propose a change in terminology and a new definition of PH due to LHD. We suggest to abandon "out-of-proportion" PH and to distinguish "isolated post-capillary PH" from "post-capillary PH with a pre-capillary component" on the basis of the pressure difference between diastolic pulmonary artery pressure and pulmonary artery wedge pressure. Although there is no validated treatment for PH-LHD, we provide insights into management and discuss completed and randomized trials in this condition. Finally, we provide recommendations for future clinical trials to establish safety and efficacy of novel compounds to target this area of unmet medical need. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D100-8) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 12.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Jean-Luc Vachiéry. Department of Cardiology, Erasme University Hospital, 808 Route de Lennick, 1070 Brussels, Belgium. e-posta: jvachier@ulb.ac.be.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Pulmoner hipertansiyon (PH) sol kalp hastalığının (SoKH), yaygın bir komplikasyonudur, sıklıkla altta yatan durumun bir “belirtisi” olarak ortaya çıkar^[1,2] ve genellikle hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir. SolKH-PH, korunmuş ya da düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan kalp yetersizliği (KY) hastalarında sıklıkla görülür.^[1-3] SolKH-PH varlığında, daha ciddi semptomlar, daha kötü egzersiz toleransı ile sonuçlanır ve sonlanım üzerine olumsuz etkide bulunur.^[1-3] Geçtiğimiz

10 yılda, SoKH-PH hem tanım ve ayırıcı tanı bakımından, hem de sonlanım ve tedavi üzerine etkisi açısından büyüyen bir sorun olarak görülmektedir. Özellikle, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalarında, pre- ve post-kapiller PH'nun ayırıcı tanısı sıklıkla güçtür. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile karşılaştırıldığında, SolKH-PH olan hastaları daha sık olarak daha yaşlı, kadın cinsiyette,

Kısaltmalar:

AH	Atım hacmi
Bpk-PH	Birleşik postkapiller ve prekapiller PH
çGS	Çözünabilir guanilat siklaz
DBF	Diastolik basınç farkı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
KD	Kalp debisi
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu kalp yetersizliği
KY	Kalp yetersizliği
NO	Nitrik oksit
ortPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PAUB	Pulmoner arter uç basıncı
PDE5	Fosfodiesteraz tip 5
PH	Pulmoner hipertansiyon
PKUB	Pulmoner kapiller uç basıncı
PVH	Pulmoner vasküler hastalık
PVD	Pulmoner vasküler direnç
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SağKK	Sağ kalp kateterizasyonu
SağV	Sağ ventrikül
SolKH	Sol kalp hastalığı
SolV	Sol ventrikül
TPG	Transpulmoner gradiyent
VO2	Oksijen tüketimi

te, sistemik hipertansiyon öyküsü olan^[4] ve sıklıkla hepsi olmasa da metabolik sendrom özelliklerini taşıyan hastalardır.^[5] Kalp yetersizliğinde SoKH-PH'nın gerçek prevalansı bilinmese de, en az aşağıdakilerden birine bağlıdır: 1) güncel veri toplum tabanlı KY popülasyonlarındaki epidemiyolojik çalışmalardan^[6-8] ya da üçüncü basamak KY referans merkezlerinden elde edilmektedir;^[3] 2) PH tanımı çeşitli kestirim değerleri olan ekokardiyografik ölçümlere dayanmaktadır;^[6-8] 3) popülasyonlar belirtiler, yaş, ve KY derecesi açısından heterojendir ve 4) tek merkezli bildiriler dışında pulmoner arteriyel basınç ve sol atriyal doluluk basınç ölçümleri sağ (SağKK) ve/veya sol kalp kateterizasyonu ile değerlendirilmemiştir.^[3-5] Sonuç olarak, SolKH'de PH prevalansı çalışmalardaki hastaların %25 ile %100'ü arasında değişen aralıkta bildirilmektedir (Tablo 1). Bu yazı SoKH-PH için yeni

hemodinamik tanımlamalar, adlandırma, ve tedavi yaklaşımı önerileri sağlamaktadır.

Tanımlamalar ve adlandırma

Sol kalp hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyon için güncel hemodinamik tanımlama ortalama pulmoner arter basıncı (ortPAB) ≥ 25 mmHg, pulmoner arter tıkama basıncı (PATB) >15 mmHG ve normal veya azalmış kardiyak debi (KD) bileşimini içermektedir.^[9] Transpulmoner basınç gradiyenti (TBG) (ör: ortPAB ve PATB arasındaki fark) genellikle “pasif” PH'yi (TBG ≤ 12 mmHg) “reaktif” PH'den (TPG >12 mmHg) ayırt etmek için kullanılır. 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.

Sol kalp hastalığı bağlamında, “orantısız” PH için sade ve uygulanabilir bir tanımlama ya ihtiyaç duymamızın çeşitli nedenleri vardır.

Sol kalp hastalığı ilişkili pulmoner hipertansiyonun belirleyicilerini anlama. Sol kalp hastalığının kökeninden bağımsız olarak PH'a yol açan ilk olay, temel olarak sol ventrikül (SolV) diastolik fonksiyonu tarafından yönlendirilen doluluk basınçlarının pasif geriye doğru iletimidir.^[10,11] PAUB'da meydana gelen yükselme, sol atrial komplians kaybı ile birlikte egzersizin tetiklediği mitral yetersizliğiyle artabilir.^[12] Kronik yüksek PAUB tarafından dayatılan pulsatil yük de, PH gelişiminde rol oynayabilir.^[13]

Bazı hastalarda, venöz konjesyonun bu salt mekanik bileşenleri, pulmoner vazokonstriksiyon, kullanılabilir nitrik oksit (NO) azalması, endotelin salınımı artışı, natriüretik peptidle uyarılmış vazodilatasyona duyarsızlaşma ve vasküler yeniden şekillenme ile birleştirilerek üst üste bindirilmiş bir bileşeni tetikleyebilir.^[2,14] Bu evrede, ortPAB daha da yükselir ve bu yükselme, PAUB yükselmesinin orantısız biçimde aşmış gibi görünür.^[10,11] Son olarak, bu değişiklikler, pulmoner vasküler hastalığa, artmış sağ ventrikül (SağV) ardyüküne ve SağV yetersizliğine yol açabilir (Şekil 1).

Tanım ve adlandırmadaki heterojenite. Mekanik olanı aktif bileşenden ayırmak için, pasif karşısında reaktif, sabit karşısında dönüşümsüz, cevapsız karşısında cevap veren ve orantısız karşısında orantılı gibi farklı adlandırmalar kullanılarak pek çok meşru

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde PH prevalansı (Seçilmiş çalışmalar)

Birinci yazar (ref)	n	Tip	PH tanımı	Popülasyon	EF	Ölçülebilir		Düzeltilmiş PH prevalansı
						TYH (%)	PH prevalansı (%)	
Bursi ^{[8]*}	1,049	Ekokardiyografi	TTG+SağAB ≥35 mmHg	Epidemiyolojik		%91	%79	%72
Damy ^{[51]*}	1,380	Ekokardiyografi	TTG ≥35 mmHg	Hull KY kliniği	%26 korunmuş	%26	%25	%7
Lam ^{[7]y}	244	Ekokardiyografi	TTG+SağAB ≥35 mmHg	Olmsted County KY kayıtları	Yalnızca EF ≥%50	%83	%83	%69
Leung ^{[52]y}	455	Girişimsel	ortPAB >25 LVEF %15	Kateter laboratuvarı			%52	
Robbins ^{[5]y}	122	Girişimsel	ortPAB ≥25 PAUB >15	PH referans merkezi	Karışık	UD	%23	%20

Kaynaklar için metne bakınız. *: Tüm gelenler kalp yetersizliği (KY) hastası; y: KY/pulmoner hipertansiyon (PH) için özelleşmiş merkezlerden hastalar. EF: Ejeksiyon fraksiyonu; ort PAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; SağAB: Sağ atriyum basıncı (vena cava inferiyordan hesaplanmış); TYH: Triküspit yetersizliği jet hızı; TTG: Transtriküspit gradiyent.

girişimde bulunulmuştur.^[1] Bu, özellikle “pasif” karşısında “reaktif” PH^[9] yerine artan şekilde “orantısız” PH terimi kullanılması nedeniyle, net olmayan tanımlamalara yol açmıştır. Her ne kadar PH’nun artmış PAUB’a “orantısız” olarak geliştiği kabul edilse de, bu terim hiçbir zaman kesin bir hemodinamik kriter ile açıklanmamıştır.

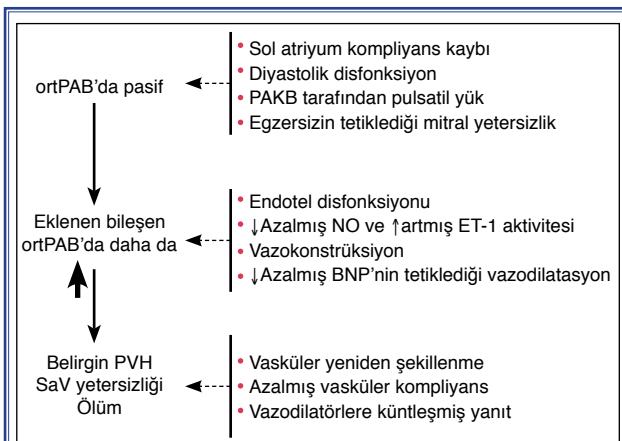
PAH/prekapiller PH ile ilgili kafa karışıklığına neden olan alanlar. “Orantısız” PH için açık bir tanımın olmayışı PAH ile ilgili kafa karışıklığına yol açmaktadır. Sonuç olarak, bu, hekimi SolKH-PH’dan muzdarip bazı hastaları kanıt olmamasına rağmen

PAH için onaylanmış tedavilerle tedavi etmesi konusunda cesaretlendirmektedir.^[9] Tam tersine, karmaşık cerrahiler (transplantasyon, SolV destek cihazı, kapak cerrahisi) belirgin PH nedeniyle çok yüksek riskli olarak düşünülebilir. Son olarak, SolKH-PH’da, vazodilatörlerin kullanıldığı ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve/veya TPG’de değişiklik olması beklenen vazoreaktivite testi, açık kılavuz önerileri olmaksızın sıklıkla uygulanmaktadır. Sonuç olarak bu, PAH spesifik ilaç tedavilerinin uygunsuz şekilde kullanılmasına neden olabilir.

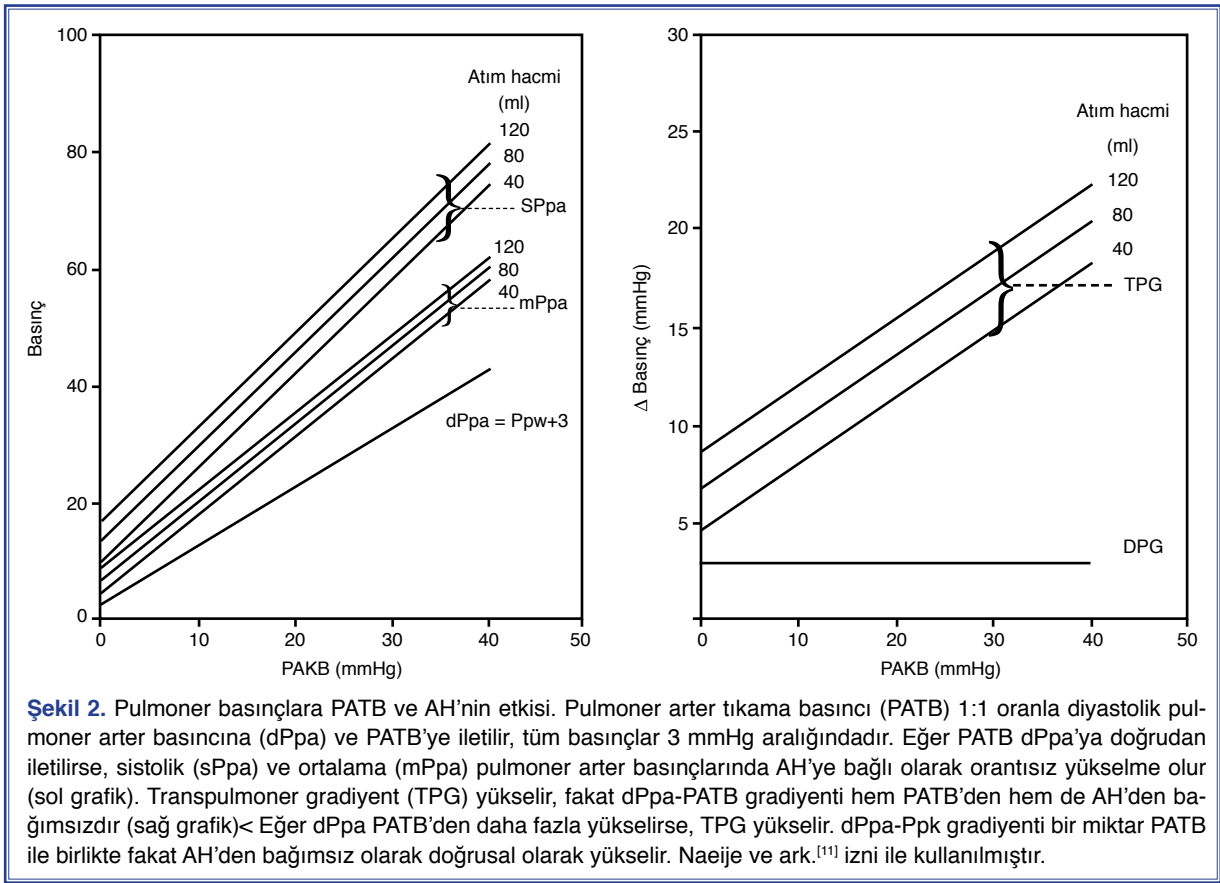
Farklı hemodinamik sunuşların tanımlanması.

Tanımlı netleştirilmenin en basit yolu, olası hemodinamik durumların basit tanımlarına güvenmektir ki bunlar: 1) yükselmiş PAUB, fakat pulmoner dolaşımda belirgin değişiklik olmaması (ör: pulmoner vasküler hastalık veya vasküler yeniden şekillenme olmaması) (PVH); 2) PVH ile birlikte yükselmiş PAUB; 3) PVH’nın devam etmesiyle birlikte önceden yüksek fakat şu anda normale gelmiş PAUB. Son olan KEF-KY, atriyal fibrilasyon ve düzeltilmiş kapak hastalığı varlığında zorlu diürez yapılmış hastalarda görülebilir.

Anahtar olan, başlangıçtaki salt pasif bir fenomenin “pulmoner vasküler hastalık” veya “prekapiller yeniden şekillenme bileşeni”nin (ve olasılıkla aynı zamanda “postkapiller remodeling bileşeni”) en iyi nasıl tanımlanacağıdır. Başka bir deyişle, pulmoner dolaşımda, PAUB’deki yükselme ile ilişkili olmayan



Şekil 1. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon mekanizması.



ve SağKK ile ölçülebilir değişikliği nasıl tanımlayacağıımızdır. Bu değişkenlerin bazı anahtar özellikleri şunlardır: 1) pulmoner dolaşımdaki değişiklikleri yansıtmalı ve PVH'nın açık bir işareti olmalıdır; 2) PAB değişikliğine daha az bağımlı olmalıdır (veya mümkün olduğunca bağımsız); 3) kan akımındaki ve atım hacmindeki (AH) değişikliklerden çok az etkilenmeli ve 4) kompliyanstaki değişiklikleri yansıtmalıdır ve pulmoner arter distensibilitesini dikkate almalıdır.

Pulmoner vasküler direnç, TPG ve diyastolik basınç farkı (DBF) (diyastolik PAB – ortPAB olarak tanımlanır) SağKK ile kolayca elde edilebilme avantajına sahiptirler. Bunlar, SolKH-PH'nun prekapiller bileşenini tanımlamada tamamen uygun olmayabilirler. PVD klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır. PVD, bağımsız pay ve paydalarla (akımdaki değişiklikler pulmoner dolaşımdaki basıncı etkiler) bileşik bir değişken olma dezavantajını taşımaktadır. Bu nedenle, hem akım hem de dolun basınçlarındaki değişikliklere duyarlıdır ancak istirahatte pulmoner dolaşımdaki değişiklikleri yansıtmaz.^[11,15]

Sabit bir AH'de, PAB'daki yükselmenin etkisi,

sistolik PAB ve ortPAB'da, diyastolik PAB'a göre daha anlamlıdır (Şekil 2). Hatta bu etki, AH yükseldiğinde daha da belirgindir. Sonuç olarak TPG, akım, rezistans ve sol kalp dolun basınçları dahil ortPAB'ın tüm belirleyicilerinden etkilenir.^[11,15] Tersine, diyastolik PAB, sistolik pulmoner arter basıncı ve ortPAB ile karşılaştırıldığında, damar distensibilitesine daha az duyarlı olmakla açıklanabilecek şekilde PAUB'den daha az etkilenir.^[10,11] Bu, herhangi bir seviyedeki AH'de sistolik ve ortPAB arasındaki benzer ilişki ile karşılaştırıldığında diyastolik pulmoner arter basıncı/PAB eğrisinde daha az dik bir meyil oluşması ile örneklendirilebilir (Şekil 2). Basınç değişiklikleri varlığında, DBF, PVH'ı belirlemek için gerekli en iyi yaklaşım 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 seyredir.^[11,16]

Retrospektif bir çalışmada, PVD ≥ 200 dynes.s.cm-5 olan 406 hasta, PVD < 200 dynes.s.cm-5 olan 406 hasta ile karşılaştırıldı. Hastalara; KY (n=367), kapak yeter-

Tablo 2. SoKH-PH için önerilen tanımlamalar ve sınıflama

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

Hemodinamik ölçümler istirahatte kaydedilmiştir. SOKH: Sol kalp hastalığı; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

sizliği (n=177), kapak darlığı (n=244) ve olası konstriktif/restriktif fizyoloji (n=24) için değerlendirilmek üzere kateterizasyon yapıldı.^[16] PVR <200 olan hastalarda, PABd ve PAB benzerdir ve hastaların %94'ünde DBF ≤5 mmHg kalmıştır. PVD yükseldiğinde, hastaların yaklaşık yarısında DBF >5 mmHg olmuş, ancak PAB ≤40 mmHg olması hastaların %20'sinde DBF >5 mmHg yükselmesi ile ilişkili bulunmuştur.

Bu, kalp hastalıklarında PH geliştiğinde, vakaların yarısında DBF >5 mmHg yükseldiğini ve PABd'deki bu yükselmenin bir şekilde PAUB'deki değişikliklerle ilişkili olmadığını desteklemektedir. Dolayısıyla DBF, pulmoner dolaşımdaki değişikliklerin olası bir belirteci olarak görülebilir.

DBF'nin sonlanımı öngörmedeki etkisi, PH değerlendirmesi için tek bir merkeze yönlendirilen hastalardan oluşan büyük bir kohortta yakın zamanda değerlendirilmiştir.^[17] Bu, retrospektif çalışmada, 3107 hasta, mevcut "pasif" ve "reaktif" PH tanımlarına göre, ki son zamanlarda "orantısız" PH olarak adlandırılmaktadır, iki gruba ayrıldı. Sol kalp hastalığına bağlı PH, tüm PH vakalarının %35'ini oluşturuyordu. SolKH-PH hastalarının yarısından fazlası (%55) "pasif" ve %45'i "reaktif" PH özelliğindedir. ROC (receiver-operating characteristic) analizi ile, DBF ≥7 mmHg olması, sonlanımın bağımsız bir öngördürücüsü olarak tanımlanmıştır. Yazarlar, SolKH-PH olan hastaların %16'sında saptanan "orantısız PH"u, TPG <12 mmHg ve DBF >7 mmHg olarak tanımlamıştır. Transpulmoner basınç gradiyenti >12 mmHg ve DBF ≥7 mmHg olan hastalar (78 ay), DBF <7 mmHg olan hastalara göre (101 ay) daha kötü sağkalım göstermişlerdir (p=0.010). Artmış TPG ve DBF olan hastalarda sağkalım, PAH (sınıf I) hastalar için bildirilmiş olan hastalarla benzerdir. Ek olarak, akciğer biyopsisi yapılmış küçük bir grupta, DBF'nin artmış olması, daha ileri pulmoner vasküler yeniden şekillenme ile ilişkili bulunmuştur. Ancak, bu çalışma retrospektif yapısı, negatif DBF sergileyen hasta popülasyonundaki yanlışlık ve TBG <12 mmHg fakat DBF ≥7 mmHg olan

hastaların sayısının bilinmemesi nedeniyle önemli kısıtlılıklar içermektedir.

Öneriler. "Orantısız" PH terimi, postkapiller hemodinamik durumu olan hastalarda, klinik olarak değerlendirilemeyen reaktivite, yeniden şekillenme veya pulmoner dolaşımdaki değişikliklere etkisi olmaksızın, bazı SolKH-PH vakalarındaki prekapiller bileşenin varlığını tanımlamanın önemini farkında olarak, terk edilmelidir.

Biz, DBF seviyesindeki değişikliğe göre 2 tip SoKH-PH önermekteyiz: "izole postkapiller PH" (PATB >15 mmHg ve DBF <7 mmHg) ve "birleşik postkapiller PH ve prekapiller PH" (PAUB >15 mmHg ve DBF ≥7 mmHg). Eşik değerler ve tanımlamalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kanıtlardaki boşluklar. Güçlü bir patofizyolojik mantık temeline dayanmasına rağmen TPG ve DBF'nin ilgili değerleri sonlanımı öngördürme de dahil olmak üzere daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Çok merkezli veri toplanması ve analizi, kabul edilebilir bir süre içerisinde konunun aydınlatılmasına yardımcı olabilir. International Society for Heart and Lung Transplantation (Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Uluslararası Cemiyeti) ortak girişimi yaygın bir adlandırma sistemi oluşturulmasına ve bunun kalp transplantasyonu ve SoV destek cihazı özgün bağlamında geliştirilmesinde yardımcı olacaktır. İleri dercede KY olan bu hastalarda gelişen PH'da prekapiller bileşenin olma sıklığının daha fazla olması ilgi çekici olabilir.

SolKH-PH'da vazoreaktiviteyi test etmenin standardizasyonu ve uygunluğu yeni adlandırma sistemi bağlamında ele alınabilir ve öncesinde tanımlanan önerilere dahil edilebilir. Önceki yorumlarla aynı çizgide olacak şekilde, bu başlık, kalp transplantasyonu ve mekanik dolaşım desteği bağlamında kritik önem taşımaktadır. Kardiyolojinin diğer alanları (ör: kalp kapak hastalıkları, KY yönetimi) ile olan ilgisi bilinmemektedir.

Sıvı yüklemenin ve egzersizin SolKH'na bağlı PH'nun ortaya çıkarılmasındaki önemi standardizasyon ve onaylanma gerektirir. Son gelişmeler, bu araçların PH ayırıcı tanısında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir, bu farklı bir yerde tartışılmıştır ve bu makalenin kapsamı dışındadır.

Sağ ventrikül yetersizliğinin SolKH-PH bağlamındaki önemi daha iyi araştırılmalıdır. Biz, SolKH-PH'da SağV üzerine çok az etkisi olan izole postkapiller PH'dan, SağV yetersizliğinin sonlanımın anahtar belirleyicisi olduğu ilerlemiş hastalığa kadar ilerleyen bir klinik fenotipler yelpazesi olduğuna inanmaktayız.

Tedavi yaklaşımları

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'de birincil tedavi hedefi, PH'yi tedavi etmeden önce altta yatan durumun genel yönetimini iyileştirmektir. Bu kalp kapak hastalığının tedavisini ve sistolik fonksiyonları azalmış KY için agresif tedaviyi içermektedir.^[18] Bazı hastalar aynı zamanda nitrat ve hidralazin gibi, bu yöntemi destekleyen kanıtlar kısıtlı olsa da, PAH özgün olmayan vazodilatörlere cevap verebilir.^[18] Ciddi KY'de, volüm durumunu optimize etmek kritik önem taşır ve girişimsel monitorizasyon gerektirir.^[19] Ek olarak, bir SolV destek cihazı implantasyonu, implantasyon sonrası SağV yetersizliği riskini arttırmaksızın SoV boşaltılması ile pulmoner basıncı düşürdüğü gösterilmiştir.^[20,21] Kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom kontrol altına alınmalıdır.^[18] Pulmoner hipertansiyona neden olabilecek eşlik eden kronik obstrüktif akciğer hastalığı, uyku apne sendromu ve pulmoner emboli gibi bozukluklar tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. Aksine, KEF-KY tedavisi için kanıta dayalı güçlü bir tedavi önerisi bulunmamaktadır.^[18]

PAH tedavilerinin SolKH-PH'da olası kullanımı sağlam bir patobiyolojik gerekçeye dayanır. Kalp yetersizliği hastalarında, artmış endotelin 1 aktivitesi^[22,23] ve bozulmuş NO bağımlı vazodilatasyon^[24] ile desteklenen endotel disfonksiyonu PH nedenidir; bu nedenle de tedavi için bir hedef olarak öne sürülmektedir.^[14] Ek olarak, SolKH-PH'da doğrudan SolV etkisi daha önemli olabilir. Örnek olarak, endotelin 1'in miyokarda, reseptör antagonistleri ile etkisi bloke edilebilen, pozitif inotropik ve lusitropik etkisi bulunmaktadır. Aksine, fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibisyonu SolV yeniden şekillenmesini azaltır ve vasküler, renal ve nöroendokrin fonksiyonları iyileştirir.^[25-27]

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da PAH tedavilerinin

kullanımına ilişkin gerekçeler prostanoidlerin, endotelin reseptör antagonistlerinin ve PDE5 inhibitörlerinin kullanıldığı akut veya kısa dönem çalışmalarla desteklenmektedir. Bu çalışmaların çoğu sürekli olarak hemodinamik durumda, egzersiz kapasitesinde ve semptomlarda iyileşme bildirmektedir.^[28] Ancak, yöntem (küçük örneklem büyüklüğü, tek merkezli olma, net olmayan ya da olmayan randomizasyon süreci) hastalığın klinik yönetiminde bu ilaçların kullanılmasını destekleyen yeterli kanıtı sağlamamaktadır.

Prostanoidler ve endotelin 1 antagonistleri ile yapılmış klinik çalışmalar. Pek çok randomize kontrollü çalışma (RKÇ) (Tablo 3), PAH için onaylı tedavilerle (bosentan,^[29,30] epoprostenol^[31]) veya PH gelişimindeki yolaklar üzerinde etkili ilaçlar (darusentan^[32,33]) ile yapılmıştır. Bu çalışmalar genellikle şunları içermektedir: 1) hemen hemen tüm çalışmalar hayal kırıklığına neden olan sonuçlara yol açan sistolik disfonksiyonu olan KY'de yapılmıştır; 2) tedaviye başlamadan önce çok az hastada volüm durumu optimizasyonu yapılmıştır ki bu da ilacın indüklediği yan etkilere yol açmıştır; 3) kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır; ve 4) Çalışmaların hiçbirinde, bazılarının hemodinamik durumları raporlanmış olsa da, hastalar PH varlığına göre sınıflandırılmamıştır.^[31,33] Kalp yetersizliğindeki bu çalışmaların hepsinin sonucu negatiftir (Tablo 3). İki RKÇ (epoprostenol^[31] ve yüksek doz bosentan^[29]) tedavi grubunda gözlenen yüksek mortalite hızı^[31] ve artmış yan etkiler^[29] nedeniyle zamanından önce sonlandırılmıştır.

İki RKÇ sistolik disfonksiyonu olan hastalarda bosentanın güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendirmiştir.^[29,30] REACH 1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure-Kronik kalp yetersizliğinde endotelin antagonizması üzerine çalışma) çalışması^[29] çalışmada kullanılan yüksek doz bosentan (500 mg bid) bağlı olabilecek karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik sıklığının artması üzerine erken sonlandırılmıştır. İkinci çalışma ölüm ve hastaneye yatışta yarar göstermede başarısız olmuştur.^[30]

İki RKÇ, sistolik disfonksiyonun olduğu KY'de darusentanın girişimsel hemodinamik durumda^[33] ve sonlanımda^[32] etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmiştir. Çalışma ilacı pulmoner kapiller uç basıncını (PKUB) arttırmaksızın KD'yi arttırıyor görünse de,^[33] klinik olayları azaltma ve manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen SolV fonksiyon indekslerini

Tablo 3. Kalp yetersizliğinde prostanoid ve endotelin reseptör antagonistleri kullanılarak yapılmış tamamlanmış RKC'ler

İlaç/yazar yılı	Çalışma kısaltmaları (ref)	Hastalar	Dizayn	Birincil son nokta	Sonuçlar
Epoprostenol Califf 1996	FIRST (31)	n=471 Ciddi KY	1:1 randomizasyon Olay güdümlü Ortalama doz 4 ng/kg/min	Sağkalım	Erken sonlanım (tedavi grubunda azalmış sağkalım trendi)
Bosentan Packer	REACH-1 (29)	n=174 Ciddi KY	2:1 randomizasyon 26-hafta süre 500 mg bid	Klinik durumda değişiklikler	Erken sonlanım (tedavi grubunda ilacın tetiklediği sıvı retansiyonu)
Kalra 2002	ENABLE (30)	n=1613 Ciddi KY	1:1 randomizasyon 18-ay süre 125 mg bid	Mortalite+ hastane yatışı	Etki yok
Darusentan Lüscher 2002	HEAT (33)	n=179 NYHA III	3:1 randomizasyon 3-hafta süre 30, 100,300 mg dozlarda	Hemodinamik (PAUB/KD'de değişiklikler)	KD'de yükselme PAUB'de değişiklik yok
Anand 2004	EARTH (32)	n=642 NYH II-III	5:1 randomizasyon 6-ay süre 10, 25, 50,100, 300 mg dozlarda	MRG ile SolV değişiklikleri + klinik olaylar	Etki yok

Kaynaklar için metne bakınız. KB: Kardiyak debi; KY: Kalp yetersizliği; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; SolV: Sol ventrikül; PAUB: Pulmoner arter uç basıncı; RKC: Randomize kontrollü çalışma.

iyileştirme birincil sonlanım noktasına ulaşmada başarısız olmuştur.^[32]

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ile yapılmış çalışmalar. Kalp yetersizliği tedavisi rejimlerinin bir parçası olarak kullanımlarından önce, PDE5 inhibitörleri cesaret verici güvenlik profili ile erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmaktaydı.^[34] Akut olarak, 25-50 mg sildenafil ile transplant öncesi durumda PVR'de azalma,^[35-37] istirahat^[34,38] ve egzersizde^[38] hemodinamik değişkenlerde iyileşme ve zirve oksijen tüketiminde (VO₂) iyileşme gösterilmiştir.^[34,38-40] Sildenafil'in vazodilatör kapasitesi, prostaglandin E1'e üstün görünmektedir. Vaka kontrollü prospektif bir çalışmada, PVR >200 dynes.s.cm⁻⁵ olan tek doz 40 mg sildenafil almış 22 hasta, 24 seçilmiş kontrol ile karşılaştırılmıştır.^[41] Sildenafil'in akut uygulanması prostaglandin E1 ile karşılaştırıldığında, PVD ve kompliyansa çok daha büyük iyileşme ile ilişkilidir. Aynı zamanda sil-

denafilin kronik uygulanmasının da transplantasyon öncesi pulmoner hemodinamik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir.^[37]

Düşük SolVEF olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, 25-75 mg günde 3 kez dozunda 12 hafta sonrasında, sildenafilin hemodinamik durumu ve egzersiz toleransını iyileştirdiği gösterilmiştir.^[38] ortPAB değişmezken, PVD'de %20 azalma, çoğu zaman KD'de iyileşme ile açıklanmıştır. Egzersiz toleransındaki benzer iyileşmeler, günde 3 kez 50 mg sildenafil ile 6 aya kadar devam etmektedir.^[42]

Bu sonuçlar ümit verici olsa da, bu RKC'lerin sonuçları dikkatle ele alınmalıdır, çünkü çalışmalar tek merkezlidir ve PAH tedavisinde onaylanandan daha yüksek olan geniş doz aralığı (25 mg'dan 75 mg'a kadar) kullanılmıştır.

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da sildenafil (NCT01616381)^[43] ve tadalafil (NCT01910389) ile

Yapılan iki çok merkezli çalışma şu anda devam etmektedir (Tablo 4). Bu çalışmalara sistolik KY'ye bağlı PH olan iyi tanımlanmış bir popülasyonu dahil edilmesi planlansa da, PH'nun kanıtı olarak SağKK'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 uyarır.^[44] Vazodilatör etkileri antifibrotik, antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri ile ilişkili olabilir.^[44] Riosiguatın PAH'da^[45] ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda^[46] 6 dakika yürüme mesafesini artırdığı yakın zamanda gösterilmiştir.

Çok merkezli, plasebo kontrollü bir çalışmada,^[47] sistolik KY'ye 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 ortPAB'da değişiklik) bir fark saptanmamıştır.

Diyastolik disfonksiyon ile ilişkili PH olan hasta-

larda riosiguatın etkisini test etmek için yapılan bir kavram kanıtı çalışması (NCT01172756) yeni tamamlanmıştır, ancak sonuçları henüz ulaşılabilir değildir (Tablo 4).

Korunmuş EF'li KY. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) PH'nun yaygın bir nedenidir^[1,2,7,9] ve daha kötü sonlanım ile ilişkilidir.^[7] Sistolik KY'nin aksine, KEF-KY hastalarının vazodilatörlere maruziyeti, sistolik kan basıncında daha fazla azalma, KD'de orta düzeyde bir yükselme ve AH'de düşmeye daha fazla yatkınlık ile ilişkilidir.^[48] Bundan dolayı, 2 KY fenotipinde temel farklılıklar mevcuttur ve bu durumlarda daha fazla patofizyolojik hedefli tedavileri gerektirdiğini düşündürmektedir. Buna bağlı olarak, diğer KY biçimleri ile karşılaştırıldığında KEF-KY'de PAH özgün tedavilerin farklı etkilerinin olması beklenmektedir.

Pulmoner hipertansiyon ile birlikte ya da birlikte olmayan KEF-KY bağlamında, PAH tedavilerinin kullanımına ilişkin veri kısıtlıdır.

Sildenafilin egzersiz kapasitesi ve klinik durum üzerindeki etkileri yakın zamanda yayınlanmış bir faz

Tablo 4. SoKH-PH'da güncel faz II/III plasebo kontrollü randomize çalışmalar

İlaç	n	Başlama	Bitiş	Süre	Birincil son nokta	İkincil son noktalar
Çalışma (ref)						
Çalışma numarası						
Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği						
Riociguat LEPHT (47) (BAY63-2521)	201	Yayımlandı (50)		16 hafta	Ortalama PAB	OO, FK, PVR, NT-pro BNP
Tadalafil PITCH-HF (NCT01910389)	2102			54 aya kadar	KV ölüm ya da ilk hastane yatışına dek geçen süre	Biyobelirteçler, egzersiz kapasitesi, HK
Sildenafil Sil-HF (43) (NCT01616381)	210	9/2012	6/2014	24 hafta	Hasta genel değerlendirmesi ve 6DYT	HK, Kansas City Anketi, TO
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği						
Riociguat DILATE (BAY63-2521)	48	Hasta alımı tamamlandı		16 hafta	ortPAB	TO, FK, PVR, NT-pro BNP

ClinicalTrials.gov adresinden elde edilebilir; 27 Temmuz 2013'de ulaşılmıştır.

FK: Farmakokinetik; HK: Hayat kalitesi; KV: Kardiyovasküler; NT-proBNP: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; OO: Olumsuz olay; 6DYT: 6 dakika yürüme testi; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

II çalışmada araştırılmıştır.^[49] Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY olan toplam 216 hasta, 12 hafta boyunca günde 3 kez 30 mg ve sonraki 12 hafta boyunca 3 kez 60 mg oral sildenafil (n=113) veya plasebo (n=103) almak üzere randomize edilmiştir. Azalmış EF'ye bağlı KY ile yapılan önceki çalışmalar ile aynı çizgide olacak şekilde, PH için bir sınıflama yapılmamıştır. 24 haftalık tedavi sonrasında, zirve VO₂'de değişiklik olarak tanımlanan birincil sonlanım noktası açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ek olarak, sonlanım ölçütlerini içeren diğer ilişkili ikincil sonlanım noktalarında da farklılık tespit edilmemiştir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu-KY'nin indüklediği PH hastalarında yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 3 kez 50 mg sildenafil 6 ay sonunda egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu düzeltmiş ve yararlı etkileri 1 yıla kadar devam etmiştir.^[50]

Öneriler. Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da, PKUB >15 mmHg olan hastalarda, artmış PKUB ve pulmoner ödem riski nedeniyle vazoreaktivite testi seçici pulmoner vazodilatörler (ör: i.v. prostasiklin) ile yapılmamalıdır. Vazoreaktivite testinin rolünün, daha ileri çalışmalarla araştırılması gerekliliği devam etmektedir.

Sol kalp hastalığı ilişkili PH'da, hastaları PH için özel olarak sınıflayan ve/veya bu özel durumu hedefleyen çalışmaların bulunmayışına bağlı olarak PAH özgün tedavilerin kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır.

Sol kalp hastalığına bağlı PH'da RKÇ'ler. Sol kalp hastalığı ilişkili PH'yi tedavi etmek üzere yapılan çalışmaların tarihi, klinik etkinlikte çok az kanıt sağlamıştır. Ek olarak, ulaşılabilen kanıtların çoğu (PAH için etkili olan bir çok ilacın başarısız olduğu) sadece KY de geçerlidir ve SolKH-PH olan hasta alt grubuna (verilerin kısıtlı olduğu) özel olarak odaklanılmamıştır. Bu alanın niçin durgun olduğunu pek çok neden açıklayabilir. İlk olarak, KY popülasyonu PAH popülasyonuna göre daha heterojendir ve daha fazla erkek cinsiyet, daha fazla ileri yaş hastalar ve karmaşık bir polifarmasi ile sonuçlanan geniş bir tedavi arka planı mevcuttur. İkinci olarak, hedef popülasyon uygun şekilde tanımlanmamıştır. Eğer SolKH-PH tanımını karşılayan tüm hastalar bir çalışmaya dahil edilebilselerdi, izole postkapiller PH ve prekapiller bileşen ile birlikte, postkapiller PH olan hastaların karıştırılması ile heterojenite daha da artacaktı. Bu popülasyon,

gelecekteki çalışmalar için ilgi altındaki popülasyon olarak düşünülmektedir. Son olarak, SolKH-PH'da herhangi bir girişimi değerlendirmede en uygun son nokta sorusu, kritiktir. Kavram kanıtı çalışmalarında ölçülebilir klinik, egzersiz kapasitesi ve/veya yalnızca hemodinamik iyileşme üzerinde etkinlik işareti kanıtı ile birlikte öncelikle güvenliğin değerlendirilmesi, kabul edilebilir ve gereklidir. Bu, daha geniş ve daha güçlü son noktaları olan olaya dayalı RKÇ'lerin onay almasını tetikleyebilir.

Randomize kontrollü çalışmalar için öneriler. Popülasyon. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH ve azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH hastaları ayrı ayrı çalışılmalıdır. Düzeltilmemiş kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmalıdır. Düzeltilmiş kalp kapak hastalığı olan hastalar da çalışılabilir.

Hastalar randomizasyon öncesi KY için optimal tedaviyi alıyor olmalıdır ve sıvı dengesi sağlanmış olmalıdır.

Birleşik postkapiller ve prekapiller PH nu olan hastalar hedef popülasyon olmalıdır. Ekokardiyografi ile öncesinde değerlendirme yapılması düşünülebilirse de çalışmaya dahil olmada SağKK temel alınmalıdır.

Son nokta. Plasebo kolu da dahil olmak üzere, bir kavram kanıtı çalışması, öncelikle güvenilirliğin değerlendirilmesi ve bir etkinlik işareti yakalamak (tercihen hemodinamik ve/veya egzersiz kapasitesi değerlendirmesi) üzerine kurulmalıdır. Daha sonrasında, DBF'de ve/veya VO₂'de bir değişiklik veya solunum verimliliği ve/veya 6 dakika yürüme mesafesinde artma değerlendirilmelidir.

Kavram kanıtı çalışmalarında ve faz III çalışmalarda bu yaklaşım zor olsa da, popülasyon ideal olarak benzer olmalıdır (ör: optimize edilmiş ve sabit bir tedavi rejimindeki aynı klinik durumdaki hastalarda yapılan, girişimsel hemodinamik durum ile tanımlanmış).

Daha sonra bir sonlanım çalışması düzenlenmeli ve bir birleşik sonlanım noktası düşünülmelidir (kardiyovasküler mortalite, kötüleşen KY nedeniyle hastane yatışı ve/veya PH birleşimi).

Zorluklar. Bu çalışmalarda dahil edilme için girişimsel yaklaşımın kullanılması güçtür, çünkü pek çok KY hastası PH için özelleşmiş merkezlerde değerlendirilmemektedir. Bu girişimden en çok faydayı göre-

cek hastaların uygun şekilde tanımlanmasında kritik önem taşımaktadır.

Ek olarak, girişimsel hemodinamik değerlendirme, EF'den bağımsız olarak, KY'nin standart bakımının bir parçası değildir ve SaKK özellikle cesaretlendirilmemektedir.^[18,19]

Çalışmalara dahil edilme, PDE5 inhibitörlerinin artan endikasyon dışı kullanımı ile, PH ve KY merkezleri arasında işbirliği yapılmasındaki güçlükler nedeniyle ve hastaların olası ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle çalışma dışı bırakılmaları sebebiyle güçleşmektedir.

Sol kalp hastalığında PH'nın tedavisi, kanıta dayalı tedavi önerilerinin yokluğu nedeniyle, karşılanamayan bir medikal ihtiyaçtır. Bizler, adlandırılmada gözden geçirilmiş tanımlamaların klinisyenlere, bu özel ilgi gerektiren ve büyüyen bu hasta popülasyonunu daha iyi tanımda yardımcı olacağına inanıyoruz. Halen geçici olsa da, önerilen tanımlama, klinik kayıt çalışmalarının yapılması ile geçerlilik kazanacaktır. Günümüzde SolKH'ye bağlı PH için kabul edilmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Yine de, araştırmacılara, yakın gelecekte PH alanında gelişmelere neden olabilecek klinik çalışmalara yönelmek için yardımcı olabilecek fikirler önermekteyiz.

Dr. Vachiéry, Actelion Pharmaceuticals, Bayer-Schering, Eli Lilly, Merck ve GlaxoSmithKline'in danışmanı olup, Bayer Schering ve GlaxoSmithKline'dan konuşmacı ücreti, Actelion'dan araştırma destek fonu almıştır. Dr. Barberà, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline ve Pfizer'den hizmet bedeli ve danışmanlık ücreti, kurumu da Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis ve Pfizer'dan araştırma fonları almıştır. Dr. Champion, Bayer, Gilead ve Pfizer'e danışmanlık hizmeti vermiş, Aires Pharmaceuticals'dan araştırma fonu almıştır. Dr. Coghlan, Actelion, GlaxoSmithKline, Bayer, GenenTech ve United Therapeutics'den danışmanlık, konferans ücretleri ve huzur hakkı, Actelion'dan donanım desteği almıştır. Dr. Cottin, Actelion, GlaxoSmithKline ve Pfizer'dan konuşmaları, danışmanlık kurulları, toplantılar ve klinik çalışmaları için ücret almış, United Therapeutics, Novartis ve Pfizer'dan araştırma destek fonları temin etmiştir. Dr. De Marco Actelion ve Gilead'den hizmet bedelleri ve danışmanlık ücretleri, United Therapeutics, Novartis ve Pfizer'den araştırma destek fonları sağlamıştır. Dr. Galiè, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmith-

Kline ve Novartis danışma kurullarında çalışmış, Eli Lilly and Company, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline konuşmacı ücretleri almış, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'den kurumsal destek fonu temin etmiştir. Dr. Ghio, Actelion ve Pfizer'e danışmanlık yapmıştır. Dr. Gibbs, Gilead, Novartis ve Actelion'dan danışmanlık ücreti almış, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics danışma kurullarında görev üstlenmiş ve United Therapeutics'den araştırma destek fonu temin etmiştir. Dr. Martinez, Amgen, Boehringer Ingelheim, Carden Jennings, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Ikaria, Janssens, MedImmune, Merck, Nycomed/Takeda, Pfizer ve Vertex'in danışma, Centocor, Forest, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssens, Nycomed/Takeda ve Stromedix'in yürütme, veri ve güvenliğini izlem kurulları ve Amerikan Araştırma Enstitüsü (American Institute for Research). Axon, Grey Healthcare, and Sudler and Hennessey'in organize ettiği telekonferanslarda görev almıştır. Ayrıca, Bayer, Forest, GlaxoSmithKline, Nycomed/Takeda CME programları for CME Incite, Hasta Bakımını İyileştirme Vakfı (Foundation for Improving Patient Care) Inova Health System, MedScape/WebMD, Ulusal Kolejer ve İş verenler Birliği (National Association of Colleges and Employers), Tıp Eğitimi, Meslektaş Görüşü, Bilgi Edinim Projeleri Ulusal Konferansı (National Conference on Medical Education, Peer Voice, Projects in Knowledge), St. John's Hastanesi, St. Mary's Hastanesi, Illinois Üniversitesi/Chicago, Texas Güneybatı Üniversitesi, UpToDate ve Wayne Eyalet Üniversitesinden yaptığı konuşmalar için ücret ve Informa'dan telif hakkı almıştır. Dr. Simonneau'nun Eli Lilly, Actelion, Bayer, Novartis, Pfizer ve GlaxoSmithKline ile bağlantıları vardır. Dr. Wells, Actelion'dan danışmanlık hizmetleri ve verdiği konferanslar için ücret almıştır. Dr. Seeger, Bayer Pharma AG'nin danışmanı olup Pfizer ve Bayer HealthCare'den konuşmaları için ücret almıştır. Diğer yazarların hepsi bu makalenin içeriğiyle ilgili açıklayacakları herhangi bir bağlantıları olmadığını bildirmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adultda 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;126:975–90.
3. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, 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. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257–65.
5. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31–6.
6. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663–70.
7. 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.
8. Bursi F, McNallan SM, Redfield MM, et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol* 2012;17:222–31.
9. Galiè N, Hoeser MM, Humbert M, 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.
10. Harvey RM, Enson Y, Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971;59:82–94.
11. 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.
12. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010;122:33–41.
13. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289–97.
14. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation* 2000;102:1718–23.
15. Provencher S, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Chemla D. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:393–8.
16. Rapp AH, Lange RA, MD, Cigarroa JE, Keeley CK, Hillis DL. 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.
17. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758–66.
18. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, 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.
19. 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.
20. Patel ND, Weiss ES, Schaffer J, 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, discussion 832–40.
21. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:195–200.
22. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:2922–7.
23. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, 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.
24. Porter TR, Taylor DO, Cysan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1418–24.
25. 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.
26. Pokreisz P, Vandenwijngaert S, Bito V, 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.
27. Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* 2009;122:216–38.
28. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin* 2012;8:447–59.

29. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12–20.
30. Kalra P, Moons 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? *Intl J Cardiol* 2002;85:195–7.
31. 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.
32. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al., EARTH investigators. Longterm effects of darusentan on left-ventricular remodeling 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.
33. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al., Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation* 2002;106:2666–72.
34. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Bellotti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebocontrolled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation* 2002;106:1097–103.
35. Gomez-Sanchez MA, de la Calzada CS, Subias PE, 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.
36. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, 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.
37. 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.
38. 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.
39. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007;115:59–66.
40. 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.
41. Melenovsky V, Al-Hiti H, Kazdova L, et al. Transpulmonary B-type natriuretic peptide uptake and cyclic guanosine monophosphate release in heart failure and pulmonary hypertension: the effects of sildenafil. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:595–600.
42. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2136–44.
43. Cooper TJ, Guazzi M, Al-Mohammad A, 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.
44. Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation* 2011;123:2263–73.
45. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al., PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–40.
46. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al., CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
47. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, 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, placebocontrolled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013;128:502–11.
48. Schwartzberg S, Redfield MA, From AA, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:442–51.
49. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, 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.
50. 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.
51. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:2280–90.
52. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010;106:284–6.

Anahtar sözcükler: Kalp yetersizliği; klinik çalışmalar; pulmoner hipertansiyon; pulmoner vasküler hastalık.

Key words: Heart failure; clinical trials; pulmonary hypertension; pulmonary vascular disease.