

# Pulmoner hipertansiyon tanı ve takibinde pulmoner vazoreaktivite testi

## *Pulmonary vasoreactivity testing in diagnosis and prognosis of pulmonary hypertension*

Bülent Mutlu, Burak Hünük, Tarık Kıvrak

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Pulmoner hipertansiyon'da (PH) hem tanıyı kesinleştirmek hem de prognoz ve etiyojolojiyi belirlemek amacıyla sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılması gereklidir. SKK sırasında yapılması gereken önemli işlemlerden biri de güncel kılavuzların tanımladığı Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) alt grubunda pulmoner vazoreaktivite testini (PVT) uygulamaktır. PAH hastalarında PVT'nin uygun ve gerekli tedavi stratejisini belirlemedeki önemi büyüktür. Bu derlemenin amacı, PVT ve PVT'de kullanılan ajanların klinik özellikleri hakkında bilgi vermek, bu işlemin doğru endikasyonlar ve doğru teknikle kullanımının önemini vurgulayarak PH klinik yaklaşımına katkıda bulunmaktır.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 1; 43-9*)

**Anahtar kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon, vasodilatör ajanlar, pulmoner arter/ilaç etkileri, nitrik oksit, epoprostenol, adenosin

### ABSTRACT

Right heart catheterization (RHC) is required for confirmation of the diagnosis of pulmonary hypertension (PH) and to assess the prognosis and etiology. Pulmonary vasoreactivity testing (PVT) is one of the most crucial parts of RHC especially in the suitable patient subsets of pulmonary arterial hypertension (PAH) defined by the most recent guidelines. PVT has substantial importance in defining the most appropriate treatment modality. The aim of this review is to provide a comprehensive review of the literature about PVT and the agents used in PVT, to emphasize the importance of this procedure when done with correct indications with a correct technique and to contribute in the accurate management of PH patients.

(*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 1; 43-9*)

**Key words:** Pulmonary hypertension, vasodilator agents, pulmonary artery/drug effects, nitric oxide, epoprostenol, adenosine

### Giriş

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner vasküler dirençte (PVD) ve ortalama pulmoner arter basıncında (OPAB) ilerleyici artışa neden olan, birçok klinik durumda saptanan ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Kaliforniya Dana Point'te toplanan 4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda, sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile istirahat halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (OPAB) 25 mmHg ve daha yüksek saptanmasının tanı için yeterli görülmesi üzerinde uzlaşılmış ve bir önceki tanı kriterlerinde yer alan pulmoner vasküler direnç ve egzersiz sağ kalp kateterizasyonu (SKK) değerleri kriterlerden çıkarılmıştır (1, 2).

### Sağ kalp kateterizasyonu ve hemodinami

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) balon uçlu bir kateter yardımı ile transvenöz yoldan sağ kalp boşluklarını kateterize ederek gerekli hemodinamik kayıtları ve kan örneklerini almayı sağlayan

girişimsel bir tekniktir. Pulmoner hipertansiyona yaklaşımda, SKK sadece tanıyı kesinleştirmek amacıyla değil, aynı zamanda hemodinamik sınıflamaya (Dana Point 2009) yardımcı olmak, pulmoner venöz hipertansiyonu ve kalp içi şantları belirlemek, hemodinamik bozukluğun ciddiyetini kestirmek, prognoz ile ilgili bilgi vermek, pulmoner vazoreaktivite testini (PVT) uygulamak ve uygun tedaviyi planlamak amacıyla da yapılır (1, 2). Deneyimli merkezlerde SKK hayli düşük morbidite (%1.1) ve mortalite (%0.055) oranları ile uygulanabilir (3). SKK ve PVT uygulaması ile ilgili öneriler ve merkezimize ait bir uygulama protokolü Tablo 1'de belirtilmiştir. Tablo 2'de SKK ile saptanan değerlerin erişkin toplumdaki normal aralıkları listelenmiştir.

Sistolik, diyastolik disfonksiyon ve kalp kapak hastalıkları gibi sol kalp hastalıklarına ikincil (Dana Point Grup 2) PH tanısını (post kapiller PH) SKK ile dışlarken ortalama pulmoner kapiller uç basıncı (OPKUB) değerlerinin doğruluğundan emin olunmalıdır. Balon kateterin pulmoner arteri yetersiz tıkaması (yetersiz

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Bülent Mutlu, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 216 533 01 78 Faks: +90 216 340 15 00 E-posta: bulent.mutlu@marmara.edu.tr

© Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

doi:10.5152/akd.2010.118

**Tablo 1. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi sağ kalp kateterizasyonu laboratuvarı pulmoner vazoreaktivite test protokolü**

1) Pulmoner hipertansiyon klinik ön tanısı koyulur
2) İşlem ile ilgili hastadan Aydınlatılmış Onam formu alınır
3) Hastanın EKG, periferik oksimetre ve kan basıncı monitörize edilir. Basınç monitorü usulüne uygun şekilde sıfırlanır. Transdüser bir su terazisi kullanılarak hastanın midaksiller hattı ile aynı düzeye getirilerek sabitlenir. Hastanın hemodinamik hesaplarının yapılacağı monitöre boy, kilo ve ölçümün yapılacağı balon uçlu kateterin özgül K-sabiti girilir.
4) Floroskopi altında sağ femoral vane Seldinger tekniği ile 8 French kanül yerleştirilir.
5) 7.5 F dört yollu balon uçlu Swan Ganz kateteri flöroskopi eşliğinde transvenöz olarak pulmoner artere yerleştirilir.
6) Hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken oda havasında veya O2 saturasyonu %90 üzerinde olacak şekilde O2 almakta iken sağ atriyum, sağ ventrikül, pulmoner arter (sistolik/diyastolik/ortalama) ve pulmoner kapiller uç basıncı ölçülür.
7) Termodilüsyon metodu ile kardiyak debi ölçümü yapılır*. Ayrıca Fick metodu için de uygun şekilde** heparinize enjektörlere her bölgeden en az 3 örnek toplanacak şekilde 2 cc kan gazı örneği alınır. Kardiyak İndeks ve pulmoner vasküler direnç hesaplanır.
8) Hemodinamik veriler PAH ile uyumlu ve pulmoner vazoreaktivite testi endikasyonu var ise vazoreaktivite testine geçilir.
9) Kateter pulmoner arterde iken, yüz maskesi ile %40 O2 ile (Parmak ucu oksimetresi ile saturasyon %90 ve üzerinde kalacak şekilde oksijen düzeyi artırılabilir) NO 20 ppm seviyesinde 5 dakika süre ile uygulanır (Uygulama öncesinde maskenin hava kaçırmadığından ve ekspiriyum valfinin açık olduğundan emin olunmalıdır).
10) PAB ve CO tekrar ölçülür.
11) Pulmoner basınçlarda değişim olmaz ise maksimum doza ulaşılan veya yan etkiler ortaya çıkana kadar NO dozu 10-15 ppm yükseltilecek test tekrarlanır.
12) Pulmoner vazodilatör test pozitif ise test sonlandırılır.

\*Termodilüsyon metodunda 5 kez ölçüm yapılır ve en yüksek ile en düşük değerler çıkarılarak iki ölçüm daha yapıp son beş ölçümün ortalama değerleri kaydedilir.

\*\* Ciddi triküspit yetersizliği veya sistemik-pulmoner şant mevcudiyetinde Fick metodu ile ölçüm yapılması önerilmektedir (2,3). Pulmoner kateterin distal portu ile karışık venöz kan gazı örneği, sağ atriyum kan gazı ve ayrıca arteriyel kan gazı alınır. Pulmoner-sistemik şant varlığında veya kompleks konjenital lezyonlarda gerekirse SVK, İVK ve RV kan örneklerinden de kan gazı ölçümü yapılması gerekebilir. Fick metodunda kullanılacağı için hastanın hemoglobin düzeyinin de bilinmesi gerekmektedir.

CO - kardiyak debi, İVK - inferior vena kava, NO - nitrik oksit, ppm - parts per million, PAB - pulmoner arteriyel basınç, RV - sağ ventrikül, SVK - superior vena kava, TY - triküspit yetersizliği

**Tablo 2. Sağ kalp kateterizasyonunda normal hemodinamik değerler**

Ölçüm	Normal Değerler
Santral venöz basınç	0-10 mmHg
Sağ atriyal basınç	0-10 mmHg
Sağ ventriküler basınç, sistolik	15-30 mmHg
Sağ ventriküler basınç (RVP), diyastol-sonu	0-8 mmHg
Pulmoner arter basıncı (PAB), sistolik	15-30 mmHg
Pulmoner arter basıncı(PAB), diyastolik	4-12 mmHg
Pulmoner arter basıncı, ortalama (OPAB)	9-19 mmHg
Pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB)	4-16 mmHg
Sistemik vasküler direnç (SVD)	800-1200 dyne/sn/cm <sup>-5</sup>
Sistemik vasküler direnç indeksi (SVDİ)	1600-2400 dyne/sn/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>
Pulmoner vasküler direnç (PVD)	50-150 dyne/sn/cm <sup>-5</sup>
Pulmoner vasküler direnç indeksi (PVDİ)	80-240 dyne/sn/cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>
PVDİ/SVDİ oranı	1/6-1/10
Kardiyak debi (KD), istirahat	4-7 L/dk
Kardiyak indeks (KI), istirahat <sup>2</sup>	2.8-4.2 L/dk/m <sup>2</sup>
Kalp tepe atımı (KTA), istirahat	50-80 vuru/dk

(27. ve 59. kaynaklardan uyarlanmıştır)

“wedge”) veya pulmoner arterde dilatasyon gibi nedenlerle OPKUB  $\geq 15$  mmHg saptanan hastalarda bu değer yanlış şekilde yüksek ölçülmüş olabilir. Ayrıca, PKUB değerlerinin genelde sol ventrikül diyastol sonu basıncından (bu değer sol atriyal kasılmanın sonundaki değeri yansıtmaması nedeniyle) daha düşük ölçüleceğini de akılda tutmak gerekir. Bu nedenle, hatalı tanı ihtimalini azaltmak ve hastaları yanlış tedavi protokollerinin sakıncalarından korumak için güncel kılavuzlarda sol kalp kateterizasyonu ile doğrudan sol ventrikül diyastol sonu basıncının (LVEDP) da ölçülmesinin faydalı olabileceği belirtilmektedir (1, 2). Bu öneriye uygun şekilde, yakın zamanda hemodinamik sınıflamada sadece pulmoner kapiller uç basıncına (PKUB) dayalı tekniğin etkinliğini ortaya koymak amacıyla yapılan retrospektif bir çalışmada eş zamanlı sağ ve sol kalp kateterizasyonu uygulanan 3926 PH hastasının hemodinamik verileri incelenmiş ve pulmoner venöz hipertansiyon tanısını ekarte etmek için altın standart olarak LVEDP kullanılmıştır. Çalışma sonucunda, OPKUB  $\leq 15$  mmHg bulunarak PAH tanısı koyulan 530 hastanın 310’unda (%53.5) LVEDP  $> 15$  mmHg, OPKUB  $\geq 15$  mmHg saptanan hastaların ise %5’inde LVEDP  $\leq 15$  mmHg saptanmıştır (4).

Yayınlanan birçok çalışma ve analizde SKK ile elde edilen hemodinamik değişkenlerin sağ kalım ve prognozun önemli bir öngörücüsü olduğu ifade edilmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kayıtlarından yapılan bir analizde (5) özellikle 3 hemodinamik değişkenin artmış ölüm riski açısından önemi belirtilmiştir: Artmış OPAB (Odds [OO]: 1.16; %95 güven aralığı [GA]: 1.05-1.28), artmış ortalama sağ atriyal basınç (mRAP): (OO:

1.99; %95GA: 1.47-2.69) ve azalmış kardiyak indeks (Kİ) (OO: 0.62; %95 GA: 0.46-0.82). Bu veriler kullanılarak üretilen ve bahsi geçen üç değişkenin kullanıldığı ve bu şekilde sağ kalımın öngörüldüğü bir regresyon denklemi de mevcuttur. Bu çalışmanın ardından yapılan diğer çalışmalarda da sağ kalım ile bu değişkenlerin arasındaki ilişki doğrulanmış ve kalp hızındaki artış ile karışık venöz oksijen saturasyonunda (MVO2) düşüş de önemli prognoz belirteçleri olarak gösterilmiştir (6). OPAB'in ise sağ kalım ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilememiş ve bunun sebebinin de sağ ventrikül yetersizliği ilerledikçe OPAB basıncındaki nihai düşme olabileceği öne sürülmüştür (6). Mevcut verilerle, OPAB değerlerindeki sağ ventrikül yetersizliğinden etkilenme faktörünü de göz önüne alarak, OPAB, mRAP ve Kİ değerlerinin prognozu yorumlamamızda yardımcı olabilecek klinik hemodinamik değişkenler oldukları güncel kılavuzlarda da vurgulanmaktadır (1, 2).

### Pulmoner Vazoreaktivite Testi

PH fizyopatolojisinde pulmoner vasküler yatakta görülen vasküler tonus artışı, apopitozda kontrolsüz azalma, vasküler endotelial proliferasyon ve disfonksiyon ön planda olup tedavi protokolleri genelde bu etkenlerin sonuçlarını geri çevirmeye ve bu faktörleri ortadan kaldırmaya yönelik hazırlanmıştır (1, 2). SKK sırasında güncel kılavuzlar tarafından özellikle idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), kalıtsal PAH ve anoreksijen ilaç kullanımına bağlı PAH hastalarında yapılması önerilen önemli bir işlem de akut pulmoner vazodilatör yanıtının değerlendirilmesidir (1, 2). Diğer PAH alt gruplarında da daha düşük öneri düzeyi ile de olsa (sınıf IIb/C) uygulanması önerilmektedir (2). Pulmoner vazoreaktivite testi (PVT), PAH hastalarındaki geri dönüşümlü vazokonstriksiyonun kliniğe katkısını ortaya koymak amacıyla uygulanır. Bu şekilde akut vazodilatör yanıtı olan daha iyi prognozlu grup tespit edilebilir ve ucuz-güvenli bir tedavi seçeneği olan kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile tedaviye uzun dönemde daha iyi yanıt vermesi beklenen hastalar belirlenmiş olur (1, 2, 7). PVT sonucunda yanıtsız olarak değerlendirilen hastalar KKB tedavilerine yanıt vermedikleri gibi, bu tedavi ölümcül yan etkilere de sebep olabilir (1, 2). PAH hastalarında ampirik olarak KKB kullanılmasından; sistemik hipotansiyon, kalp yetersizliği kötüleşme ve ani ölüm gibi komplikasyonlara neden olabileceği için kaçınmak gerekmektedir (1, 2, 8). PVT ön planda KKB faydasını ön görme amaçlı yapılıyor olsa da, prognoz ve sağ kalım ile ilgili fikir de verebilmektedir. PVT' de akut vazodilatör yanıtının PAH' ta daha uzun bir sağ kalımı (5 yıllık sağ kalım %95 düzeylerinde bildirilmiştir) öngördüğüne dair birçok veri olmasına rağmen (9-11), daha yakın tarihte Rubenfire ve ark. (12) yaptığı özet formunda sunulan, 223 hastayı içeren tek merkezli prospektif bir çalışmada ise inhale nitrik oksit (iNO) ile yapılan PVT testine pozitif yanıtın 10 yıllık sağ kalımı öngörmediği ortaya koyulmuştur. Ayrıca PVT yanıtının KKB tedavisi dışındaki diğer tedavileri almakta olan PAH hastalarındaki prognostik değeri de tartışmalı ve net değildir. Bu konuda, uzun süreli intra venöz (IV) epoprostenol tedavisi almakta olan İPAH hastalarında IV adenozin ile yapılan PVT sonunda pulmoner vasküler direnç (PVD) değerlerindeki akut değişikliğin sağ kalım ile ilişkili olduğunu ortaya koyan bir çalışma mevcuttur (13).

Güncel veriler ve kılavuzlarda, ileri derecede sağ kalp yetersizliği, hemodinamik kararsızlığı veya farklı sebeplerle KKB teda-

visi alması düşünülmeyen/uygun olmayan hastalara PVT uygulanması önerilmemektedir (1, 2, 8).

İPAH hastalarında, kalıtsal PAH hastalarına göre çok daha az oranda saptanan BMPR2 (kemik morfogenetik protein reseptörü tip 2) mutasyonu taşıyıcısı PAH hastalarının, mutasyonu olmayan hastalara göre, PVT yanıtlarının anlamlı şekilde daha fazla negatif bulunduğu saptanmıştır (%1.5'e %10.3) (14). Skleroderma spektrumu hastalarından PAH tanısı ile takip edilen hastalarda PVT pozitifliğinin hayli nadir görüldüğü bildirilmiştir (15). Ayrıca özellikle skleroderma spektrumu hastalarında sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda iNO ile ciddi pulmoner ödem tablosunun gelişebileceği unutulmamalıdır (1, 16). Diğer PH gruplarında PVT ile prognoz ve tedavinin planlanması ile ilgili kısıtlı ve çelişkili veriler bulunmakta, güncel kılavuzlar, önerilen gruplar dışındaki PH gruplarında PVT testi ile tedavi planlamasını önermemektedir (1, 2). Ulrich ve ark. (17) 35 PAH ve 22 kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastasında iNO ve inhale iloprost ile yaptıkları bir çalışmada her iki grubunda da PVT testine benzer hemodinamik yanıt verdiklerini göstermişler ve ortak bir vazoreaktif yanıt potansiyeline dikkat çekerek gelecekteki tedavi seçenekleri ve yaklaşım için farklı bir görüş ileri sürmüşlerdir. On KTEPH hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada da iNO ve IV sildenafil ile PVT uygulanmış ve PAH hastaları için belirlenen güncel pozitiflik kriterlerine ulaşılmasa da hemodinamik değerlerde anlamlı ve olumlu bazı değişiklikler izlenerek grup 4 PH hastalarındaki vasoreaktif mekanizmalara yeniden dikkat çekilmiştir (18). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda yapılan küçük bir klinik çalışmada da IV sildenafil ile PVT'ye pozitif yanıt alınmış ve şant oranının bazı hastalarda artacağı akıld tutularak konjenital kalp hastalıklarında görülen PH'de vasoreaktivite testinin klinik kullanımını artırmaya yönelik daha büyük çalışmaların gerekliliğine vurgu yapılmıştır (19). Kompleks konjenital kalp hastalıklarına yaklaşımda ve kalp akciğer transplantasyonu öncesinde de farklı kriterlerle ve şant oranı hesapları ile prognoz ve doğru tedavinin belirlenmesinde PVT'nin kullanıldığı küçük çaplı çalışmalar da mevcuttur ancak henüz rutin kliniğe yansiyacak veriler elde edilememiştir (20).

### Pulmoner vazoreaktivite testi pozitif test kriterleri

PVT uygulanmaya başlandıktan beri PVD, OPAB, sistemik vasküler direnç (SVD) ve kardiyak debi (KD) değişkenlerini temel alarak birbirinden farklı pozitiflik kriterleri belirlenmiştir. Son yayınlanan uluslararası kılavuzlarda önerilen pozitiflik kriterleri; kardiyak debi değişmez veya artarken, OPAB'da en az 10 mmHg veya daha fazla azalma olması ile birlikte OPAB değerinin 40 mmHg ve altına düşmesidir (1, 2, 21). Üzerinde fikir birliğine varılan yeni kriterlerle, OPAB ve PVD değerlerinde en az %20'lik düşüşü ölçüt alan eski kriterlerin (9) geçerliliğine de son verilmiştir. Bu kararın ardındaki gerekçe ise ana hatları ile eski kriterlerin KKB tedavisinden süregelen fayda gören hasta popülasyonunu ayırt etmede beklenen başarıyı gösterememeleridir (1, 2, 8). Diğer bir deyişle, eski kriterler yeni kriterlere nazaran, uzun dönemli KKB tedavisinden fayda görmeyecek PAH popülasyonunu göreceli olarak daha yüksek oranda içermektedirler (11, 22). Eski kriterlerle ilgili önemli saptamalardan biri de, PAB ve PVD değerlerinin istirahat halinde bile spontan şekilde yaklaşık olarak PAB'da ortalama %8 ve PVD' de ortalama %13'lük değişimler göstermesidir. Bu bazal değişkenlik hastalık ciddiyeti ile bir-

likte artış göstermektedir. PVT ile ilintili ilaç etkisine atfedilebilecek değişiklik kesim noktası için %95 güven aralığı içinde OPAB azalmasının en az %22 ve PVD'de azalmanın da en az %36 olması gerektiğine dair yayınlar mevcuttur (23). PVD' de %20 ve altında düşüşü temel alarak yapılan PVT'nin idiyopatik PAH hastalarında KKB kullanımı ile klinik gidişatı öngöremediği veya sağkalm üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (24). Güncel kılavuzlara göre KKB kullanımından süregelen fayda görme, "1 yıllık tedavi sonrasında hemodinamik parametrelerde düzelleme ile birlikte dispne ve fonksiyonel kapasitede New York Kalp Cemiyeti sınıf II ve daha altına inecek şekilde düzelleme" olarak tanımlanmaktadır (1).

Üzerinde uzlaşılan güncel kriterler ise Sitbon ve ark. (10) tarafından yapılan retrospektif bir analize dayanmaktadır. Eski kriterlere dayanılarak (PVD ve OPAB' DA %20 azalma) PVT uygulanmış 557 İPAH hastasının verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. IV epoprostenol veya iNO ile yapılan PVT sonunda, Rich ve ark. (9) %26.6'lık, Weir ve ark. (25) ise Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) verilerinden elde ettikleri %55'lik pozitiflik oranlarından farklı şekilde sadece çalışma popülasyonunun %12.6'sında pozitif yanıt elde edilmiştir. Daha da önemlisi, bu pozitif yanıt veren bireylerin de sadece yaklaşık yarısı (tüm popülasyonun %6.8'i) 1 yıllık takipte KKB tedavisine olumlu ve süregelen yanıt verebilmiştir. Uzun dönemli KKB kullanımından fayda görenlerin hastalık ciddiyetlerinin daha az olduğu ve OPAB ve PVD değerlerinde daha fazla düşüş saptandığı, çok büyük bir kısmında ise PVT sırasında OPAB değerlerinin 40 mmHg altına düştüğü gözlenmiştir (10). Bu şekilde yeni kriterler uygulanarak PVT sonucunda uzun dönemli KKB kullanımına yanıt alınabilecek hasta seçiminde özgüllüğün artırılması ve hastaların KKB ilişkili komplikasyonlardan korunması hedeflenmiştir. Çalışma verilerine göre PVT testinin yeni kriterlerle uygulanması durumunda KKB tedavi yanıtı açısından duyarlılığı %69, özgüllüğü %87, pozitif öngörücü değeri %78, negatif öngörücü değeri ise %81 olarak saptanmıştır (1,10).

Güncel kriterler kullanılarak yapılan PVT' de idiyopatik PAH hastaları (çalışmaların büyük kısmı bu popülasyonda yapılmıştır) arasında pozitiflik oranı %10-15 düzeylerinde seyretmektedir (1, 2, 26, 27). KKB tedavisinin pulmoner vasküler yataktaki değişiklikleri intimal proliferasyon, fibrosiz ve tromboz ile birliktelik gösteren hasta alt gruplarında etkinliğinin yeterli olmamasından dolayı, pozitif yanıt verenlerin de sadece yaklaşık yarısı uzun dönemli KKB tedavisinden fayda göreceklerdir (1, 2, 10). Zimmerman ve ark. (27) yaptığı yakın tarihli özet şeklinde sunmuş bir çalışmada güncel kriterler ile PVT uygulandığında idiyopatik ve kalıtsal PAH hastalarında pozitiflik oranı %9.5 olarak saptanmıştır. Pozitif yanıt verenlerin ise çoğunlukla daha iyi hemodinamik profile sahip düşük vücut kitle indeksi olan bayan hastalar olduğu gözlenmiştir.

#### **Pulmoner vazoreaktivite testinde kullanılan ajanlar**

1958 yılında Wood ve ark. (28) 6 İPAH hastasına asetilkolin uygulayarak PAB ve PVD'de düşüşle birlikte KD'de artış saptamışlar ve PH kliniğinde kuvvetli bir vazokonstriktör faktörün mevcudiyetine dikkat çekmişlerdir. Bu çalışmadan itibaren de bu yanıtın en iyi gözlenebileceği ajanı saptamak üzere çok sayıda çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. En uygun pulmoner vazodilatör, pulmoner vasküler dolaşıma seçici şekilde etki eden; etkinlik başlama ve bitiş süresi kısa, sistemik yan etkileri az olan; OPAB

ve PVD'yi düşürürken KD ile birlikte karışık venöz oksijen saturasyonunu da artırabilen ajandır (1, 2, 8, 21, 22). Henüz tek bir pulmoner vazodilatör üzerinde fikir birliği mevcut değildir. Güncel kılavuzlar tarafından PVT için önerilen ajanlar inhale nitrik oksit (iNO), intravenöz adenosin veya epoprostenoldür (1, 2). İn hale iloprost ile ilgili de PVT'de kullanımına yönelik pek çok veri olmasına rağmen bu amaçlı kullanımı ile ilgili henüz fikir birliğine varılamamış ve son kılavuzlarda önerilmemiştir (1, 2, 29).

Bu ajanların her birinin kendine ait özel hemodinamik ve farmakodinamik mekanizmaları olduğu ve birbirleri yerine gelişigüzel kullanımlarından kaçınılması, uygun hasta profili ve endikasyonlarla kullanımlarına dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır (30). Bazı ajanlar hipotansiyon, kalp yetersizliğinde kötüleşme veya intrapulmoner şantlarda artış gibi yan etkilere neden olabilirler (30). Ayrıca, bir ajana negatif yanıt veren bir hasta başka bir ajana pozitif yanıt verebilir (31). Mesela, prostaglandin analogları ve adenosin sistemik vazodilatasyona ve refleks taşikardi ile KD ve postkapiller basıncı direk ve indirekt şekilde artırırken, iNO KD veya postkapiller basıncı değiştirmez. KD ve postkapiller basıncın etkilenmesinin OPAB değerlerini de doğrudan etkileyeceği için PVT sonuçlarının değerlendirilmesini daha da karmaşık hale getirebilir (26, 31). Seçilecek ajanla ilgili kararı hastanın ve ajanın özelliklerinden başka uygulanacak merkezde veya ülkede mevcut olup olmaması, uygun donanımın sağlanabilme imkânı ve maliyet analizleri de etkilemektedir. Güncel kılavuzlarda önerilen ajanlar ve özellikleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

#### **İnhale nitrik oksit**

iNO pulmoner arteriyel dolaşımı seçici olarak vazodilate eden ve minimal yan etkiye neden olan kokusuz bir gaz ve alveolar kapiller membrandan pulmoner arter düz kasına hızla difüze olan yağda çözünen bir moleküldür. Çözünür guanilat siklazı aktive ederek cGMP (cyclic guanosine 3'5'-monophosphate) düzeylerini artırır ve vazodilatasyona neden olur. Dolaşımdan hemoglobin tarafından hızla toplanır, bu nedenle yarı ömrü çok kısadır. Diğer ajanlarla karşılaştırıldığında KD'yi değiştirmez ancak ventilasyon-perfüzyon eşlenmesini artırır zira pulmoner kan akımının iyi havalandırılan bölgelerde artışına neden olur (32, 33). Tüm bu özellikleri nedeni ile iNO tercih edilen ve bu amaçla en sık kullanılan bir pulmoner vazodilatördür.

PVT' de kullanılacak iNO konsantrasyonu (ppm-parts per million), inhalasyonun süresi ve oksijen ile en iyi dilüsyon oranı henüz standardize edilememiştir. Genel olarak çalışmalarda 15 dk'ya kadar 10-80 ppm dozunda iNO kullanılmaktadır (1, 2, 10, 34). Ancak NO vazodilatör yanıtının NO konsantrasyonuna bağlı olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur. Sitbon ve ark. (32) uygun popülasyonda maksimal vazodilatör etkinin 2 dk süreyle 10 ppm'den iNO uygulaması ile alınabildiğini saptamışlardır.

iNO ile PVT'de hemodinamik verilerin iNO inhalasyonundan 2 ila 6 dk sonra saptanması önerilmektedir (10, 11, 32, 35). Oksijen PAH hastalarında OPAB değerlerini düşürebildiği için (hipoksik vazokonstriktör uyarıcı olmasa bile)  $\Delta$ iNO uygulamasının %100 oksijen ile yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (35). 80 ppm ve daha az dozlarda yan etkiler nadiren gelişir ve bunlar methe-moglobinemi, "rebound" PAB artışı ve  $\text{NO}_2^-$  birikimidir (36). Hipoksemi ve sistemik hipotansiyon ile birlikte görülen "rebound" PAB artışı, iNO kısa süreli kullanıldığında ve hemen kesildiğinde hayli nadir görülen bir kinik durumdur (37). PVT' de iNO

**Tablo 3. Vazoreaktivite testinde kullanılan ilaçlar**

İlaç	Uygulama Şekli	İlk Doz	Maksimum Doz	Uygulama Süresi	Yarılma Süresi	Yan Etki	İlgili Çalışmalar
NO+O2	İNHALE	10ppm	80ppm	5-10dk	3dk	Rebound PAB artışı Pulmoner Ödem Pulmoner Venöz HT	Sitbon ve ark.1995 Morales ve ark. 2004 Sitbon ve ark. 2005
EPOPROSTENOL	İNTRAVENÖZ	2ng/kg/dk	12ng/kg/dk	10-15dk	4-6dk	Baş ağrısı, flushing, Çene ağrısı, bulantı, baş dönmesi, hipotansiyon, diyare	Groves ve ark. 1993 Sitbon ve ark. 1995 Morales ve ark. 2004 Sitbon ve ark. 2005
ADENOZİN	İNTRAVENÖZ	50 µg/kg/dk	500 µg/kg/dk	2dk	5-10sn	Hipotansiyon, bradikardi, AV blok, bronkospazm	Jing ve ark. 2009 Schrader ve ark. 1992
İLOPROST	İNHALE	2.5 µg/inh	5 µg/inh	30dk	20-30dk	Baş ağrısı,flushing, baş dönmesi, hipotansiyon	Jing ve ark. 2009

(2. ve 3. kaynaklardan uyarlanmıştır)

kullanımı gaz silindiri, maske ve gaz devresi gibi donanımların sağlanabildiği test açısından tecrübeli merkezlerde güvenle kullanılabilir (1 2, 20, 21, 33).

#### Adenozin

Adenozin ucuz, kararlı ve pulmoner vazodilatör özelliklere sahip olan bir moleküldür. Hücre membranındaki özgül A2 reseptörüne bağlanarak hücre içi cAMP düzeyini artırır ve bu şekilde vazodilatör özelliklerini gösterir. Yarı ömrü 5-10 saniyedir ve eritrositler ve endotel hücrelerinde bulunan adenozin deaminaz ile metabolize edilir. İntravenöz olarak uygulandığında kısa yarı ömrü, sistemik dolaşıma kıyasla pulmoner dolaşımdaki konsantrasyonunun daha fazla olmasını sağlayarak sistemik yan etkilerin gelişme olasılığını azaltır (38).

Adenozin PVD'yi düşürür ve KD'yi artırır (39). SVD'yi düşürür ancak PVD/SVD oranı da pulmoner dolaşımda seçici vazodilatasyonu yansıtabilecek şekilde düşer. Ayrıca bu ajan PKUB, sağ atriyal basınç ve sistemik arteriyel saturasyonu da artırır (40).

İntravenöz uygulandığında, adenozine 50-100 mikrogram/kg/dk dozu ile başlanır ve maksimal doz olan 200-500 mikrogram/kg/dk dozuna ulaşana veya hastada testi durdurmayı gerektirecek yan etki semptomları gelişinceye kadar her 2 dakikada bir infüzyon dozu 50 mikrogram/kg/dk artırılır (1, 2, 40). Sistemik yan etkileri azaltmak için adenozin doğrudan sağ ventrikül veya pulmoner artere de devamlı infüzyonla verilebilir (21). Adenozin infüzyonu alan hastaların yaklaşık yarısında çarpıntı ve nefes darlığı saptanır. Diğer yan etkiler yüzde kızarma (flushing), baş ağrısı, bronkospazm, hipotansiyon, bradikardi, ileri kalp blokları ve göğüs ağrısıdır (1, 2, 21, 40).

#### Epoprostenol

Epoprostenol intravenöz yoldan uygulanır ve antiproliferatif, antiagregan ve anti-inflamatuvar etkileri vardır. Vazodilatör etkinliği hücre yüzeyi prostaglandin I reseptörü aktivasyonu ile adenilat siklaz sisteminin aktive olması ve hücre içi CAMP düzeyinin artması sonucuyla gerçekleşir (41). Bu ajan pulmoner ve sistemik arteriyel basıncı azaltıp kalp hızı ve KD'yi artırır. KD ve kalp hızındaki artış pulmoner vazodilatör yanıtından bağımsızdır. Epoprostenol pulmoner vasküler yatağı dilate ettiğinde, ventilas-

yon perfüzyon eşlenmesini bozarak şant fraksiyonunda artışa ve hipoksemiye neden olabilir. Kızarma, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi sık yan etkileri vardır (1, 2, 38).

Genelde 1-2.5 ng/kg/dk dozunda başlanıp, yan etkiler gelişmediği müddetçe her 5 -15 dakikada bir 1-2.5 ng/kg/dk doz artırılarak maksimum 10-16 ng/kg/dk dozuna kadar çıkılır. Kısa yarı ömrü nedeni ile hızlı ve güvenli şekilde tolere edilen maksimal doza ulaşılabilir. Hemodinamik ölçümlerin maksimal tolere edilen doza ulaşıldıktan 10-15 dakika sonra yapılması önerilmektedir (38). Bilinen pulmoner venookluzif hastalığı veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozu olan hastalarda bu ajandan kaçınmak gerekir zira ciddi pulmoner ödem ve ölüm riski bulunmaktadır (1, 42). Sol kalp yetersizliği olan hastalarda PVT sırasında epoprostenol ilintili yaşamı tehdit eden yan etki olasılığı düşüktür ancak tedavi amacıyla uzun süreli kullanımının bu popülasyonda ölüm riskini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (43).

#### Diğer potansiyel pulmoner vazodilatör ajanlar

İloprost inhalasyonu ve sildenafil gibi ajanlarla önemli boyutta pulmoner vazodilatör yanıt elde edilmiş olsa da PVT' de kullanımları için henüz yeterli klinik kanıt yoktur ve son güncel kılavuzlar henüz PVT için bu ajanları önermemektedir (1, 2, 20, 29).

İloprost intravenöz veya inhale uygulanabilen bir prostaglandin analogudur. İnhalasyon ile pulmoner seçiciliği artar ve sistemik yan etkileri, ventilasyon-perfüzyon eşlenme bozukluğu riski azalır. İnhalasyon ile alındığında pulmoner arter duvarının adventisyal tarafına etki eder (41). PVD ve OPAB düşerken; KD, sistemik arteriyel ve karışık venöz oksijen saturasyonlarını artırır. İntravenöz iloprost epoprostenol gibi davranır ancak PVT işlem süresi yarılma zamanı daha uzun olduğu için artar (44). Jing ve ark. (29) İPAH hastalarında PVT amacıyla iloprost kullanmışlardır. 74 hastanın, güncel kriterlere göre %13.5'i pozitif yanıt vermiştir. Bu hastaların daha genç ve hastalık ciddiyetlerinin daha az olduğu bildirilmiştir. Vazoreaktif hastaların yaklaşık %50'si 1 yıllık KKB tedavisine olumlu yanıt vermişlerdir. Tüm hastaların sadece %2.7'sinde inhale iloprost ile PVT sırasında öksürük ve hipotansiyon gibi yan etkiler gelişmiştir.

Sildenafil cGMP yıkımını fosfodiesteraz tip V enzimini inhibe ederek önlere ve endojen nitrik oksidin pulmoner vasküler yatak-

taki etkinliğini artırır. Gelecekte iNO'ya alternatif olması düşünülen intravenöz formları geliştirilmiş ve deneysel çalışmalar devam etmektedir (20).

Eski çalışmalarda KKB preparatları PVT amacıyla kullanılmış olsalar da (45), uzun yarı ömürleri ve yaşamı tehdit eden yan etkileri nedeni ile güncel kılavuzlar KKB preparatlarından kaçınılmasını önermektedirler (1, 2, 8, 21). Aynı şekilde önceki yıllarda PVT amacıyla kullanılmış (46) nitrat içeren preparatların da hasta güvenliği nedeni ile PVT' de kullanılmaması önerilmektedir (1, 2, 8).

## Önerilen Ajanların Karşılaştırmalı Çalışmaları

### iNO'ya karşı epoprostenol

Morales ve ark. (11) oda havasında uygulanan NO ile IV epoprostenolün PVT ile 1 yıllık KKB tedavisine klinik yanıt ile ilgili öngörücü performanslarını karşılaştırmışlardır. PVT pozitiflik kriteri bu çalışma için PVD'de %30'dan ve OPAB'da %20'den fazla düşüştür. Her iki ajan da OPAB değerlerini aynı ölçüde düşürmüşler ancak epoprostenol KD'yi daha fazla artırmış ve PVD'yi daha fazla düşürmüştür. Her iki ajanla da hastaların %15'i anlamlı pozitif yanıt vermiştir. Oral KKB tedavisine olumlu yanıt veren popülasyonda iNO ile IV epoprostenol ile olduğundan daha fazla OPAB düşüşü sergilediği saptanmış ve iNO'nun uzun dönemli KKB tedavisine yanıt verecek toplumu daha iyi belirlediği sonucuna ulaşılmıştır.

Sitbon ve ark. (32) yaptığı bir çalışmada ise 10-40 ppm dozları arasında artırılan iNO (oda havasında) epoprostenol ile karşılaştırılmıştır. PVT pozitiflik kriterinin PVD'de %30 ve daha fazla düşüş olarak belirlendiği bu çalışmaya 35 PAH hastası dâhil edilmiştir. Her iki ajanın da benzer (%37) oranda pozitif yanıt elde ettiği saptanmıştır.

10 hastanın yer aldığı ve eski PVT test kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada ise nifedipin, iNO ve epoprostenol ile uygulanan teste tüm hastaların %60'ı yanıt vermiş ancak iNO'ya göre nifedipin ve epoprostenol daha fazla yan etkiye neden olmuştur (PaO<sub>2</sub>, kan basıncı ve SVD'de düşme) (46).

### iNO'ya karşı adenzin

Brezilya'dan yapılan yeni bir çalışmada Oliveira ve ark. (47) PVT' de adenzin ile iNO kullanımını karşılaştırmışlardır. Güncel test kriterlerinin kullanıldığı çalışmada 39 PAH hastası çalışmaya dâhil edilmiştir (%82'si kadın). Her iki ajan da PVT için her hastada değişen öncelik sırası ile uygulanmışlar ve her hastada diğer ajanı kullanmadan önce tüm hemodinamik değerlerin bazal düzeylere geri dönmesi beklenmiştir. Bu hastaların %15'i iNO ile teste pozitif yanıt verirken adenzine pozitif yanıt alınamamıştır. Daha da önemlisi, hastaların %59'unda bronkospazm, göğüs ağrısı ve bradikardi gibi yan etkiler nedeni ile adenzin maksimum doza (500 mcg/kg/dk) çıkılamamıştır. Bu çalışma, adenzin ile ilgili pratik bazı sorunları vurgulaması ve PVT' de kullanımı önerisinin yeniden gözden geçirilmesi açısından önemlidir.

### Adenzine karşı epoprostenol

10 İPAH hastasında yapılan bir çalışmada IV adenzin ve IV epoprostenol karşılaştırılmıştır. Her iki ajan da en yüksek tolere edilebilen dozlarına çıkılmasına rağmen OPAB'da herhangi bir değişiklik olmazken KD artmış ve PVD azalmıştır. Her iki ajanın da hemodinamik etkinliği benzer bulunmuştur (39).

## Sonuç

PH tanısında sadece noninvazif yöntemlerle hastaları yüksek olasılıklı gruba ayırmak yeterli olmayıp tanıyı kesinleştirmek için deneyimli merkezlerde mutlaka SKK yapmak gerekmektedir. Güncel kılavuzlar İPAH, anoreksijen ilaç kullanımına ikincil PAH ve kalıtsal PAH hastalarında ayrıca PVT uygulanmasını da yüksek kanıt düzeyi ile önermektedirler. Bu şekilde özellikle İPAH hastalarında %10-15 düzeyinde saptanan PVT pozitif popülasyonun; ucuz, etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olan KKB tedavisi şansına sahip olması sağlanabilir. PVT pozitif sonuçlanan PAH hastalarında yapılan çalışmalarda yaklaşık %50 oranında bildirilen uzun süreli KKB tedavi yanıtının, geniş PAH popülasyonu düşünüldüğünde önemi büyüktür. İn hale iloprost gibi alternatif ajanlarla yapılan PVT ile ilgili prognostik uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca diğer PH gruplarında da PVT'nin prognostik ve tedavi planındaki önemini vurgulayan dar kapsamlı çalışmalar mevcut olsa da, rutin pratiğe girmesi için gereken geniş kapsamlı randomize klinik çalışmalar beklenmektedir. PVT ajanlarının ülkemizdeki tedarik sorunu bu işlemin yaygınlaşması önündeki büyük engellerden biridir. Ayrıca son kılavuzlar ve güncel veriler tüm PH hastalarında tedavide ve PVT' de ampirik KKB kullanımının ölümcül sakıncalarına dikkat çekmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. 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.
3. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-52.
4. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end diastolic pressure. *Chest* 2009; 136: 37-43.
5. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
6. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Beltrán M, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.
7. Groves BM, Badesch DB, Turkevich D, et al. Correlation of acute prostacyclin response in primary (unexplained) pulmonary hypertension with efficacy of treatment with calcium channel blockers and survival. In: Weir K, editor. *Influx in Pulmonary Vascular Control*. New York: Plenum Press;1993. 317-30.

8. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78-S84.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
10. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
11. Morales-Blanhir J, Santos S, de Jover L, Sala E, Paré C, Roca J, et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225-34.
12. Rubenfire M, Krishnan S, Montgomery D. Response to inhaled nitric oxide (iNO) does not predict long term mortality in pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 Meeting Abstracts: A2668.
13. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
14. Sztymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jaïs X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1377-83.
15. Klings ES, Hill NS, leong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2638-45.
16. Strange C, Bolster M, Mazur J, Taylor M, Gossage JR, Silver R. Hemodynamic effects of epoprostenol in patients with systemic sclerosis and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1077-82.
17. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest* 2006; 130: 841-6.
18. Suntharalingam J, Hughes RJ, Goldsmith K, Doughty N, George P, Toshner M, et al. Acute hemodynamic responses to inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Vascul Pharmacol* 2007; 46: 449-55.
19. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hübner M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1: II167-73.
20. Oliveira EC, Amaral CF, Moura MA, Campos FT, Pauperio HM. Testing pulmonary vasoreactivity. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 838-44.
21. 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.
22. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1527-38.
23. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker DR, Levy PS. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 159-63.
24. Rich S, Brundage BH, Levy PS. The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1985; 71: 1191-6.
25. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1623-30.
26. Ghofrani HA, Wilkins MW, Rich S. Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 1195-201.
27. Zimmerman P, Brown L, Schmidt J, Glissmeyer E, Wojciechowski B, Liou T, et al. Pulmonary arterial hypertension: is there a vasoreactive phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 Meeting Abstracts: A2650.
28. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958; 20: 557-70.
29. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, Xu XQ, Wang Y, Wu Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354-60.
30. Packer M. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. Limitations and hazards. *Ann Intern Med* 1985; 103: 258-70.
31. Hoepfer MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 176-82.
32. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 384-9.
33. Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004; 109: 3106-11.
34. Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1068-73.
35. Atz AM, Adatia I, Lock JE, Wessel DL. Combined effects of nitric oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator testing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 813-9.
36. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999; 91: 1090-121.
37. Pearl JM, Nelson DP, Raake JL, Manning PB, Schwartz SM, Koons L, et al. Inhaled nitric oxide increases endothelin-1 levels: a potential cause of rebound pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002; 30: 89-93.
38. Reeves JT, Groves BM, Weir EK. Adenosine and selective reduction of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1991; 84: 1437-9.
39. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995; 107: 54-7.
40. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1991; 84: 1145-9.
41. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 891-901.
42. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
43. 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.
44. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarczyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003; 24: 356-65.
45. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1323-7.
46. Jolliet P, Bulpa P, Thorens JB, Ritz M, Chevrolet JC. Nitric oxide and prostacyclin as test agents of vasoreactivity in severe precapillary pulmonary hypertension: predictive ability and consequences on haemodynamics and gas exchange. *Thorax* 1997; 52: 369-72.
47. Oliveira EC, Ribeiro AL, Amaral CF. Adenosine for vasoreactivity testing in pulmonary hypertension: a head-to-head comparison with inhaled nitric oxide. *Respir Med* 2010; 104: 606-11.