

Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

Pulmonary hypertension caused by left heart disease

Betül Erer, Mehmet Eren

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Sol kalp hastalığına bağlı gelişen pulmoner hipertansiyonda (PH) altta yatan mekanizma pulmoner venöz akıma karşı direnç gelişmesidir. Bu durum sol ventriküler, sol atriyal ve kapak hastalıklarında ortaya çıkabilir. Sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağlı olan PH en yaygın ve iyi tanımlanmış grubudur ve kronik kalp yetersizliğiyle birlikte olan PH artmış mortalite ile ilişkilidir. Sol kalp hastalığına bağlı PH' da tedavi altta yatan hastalığa yönelik olmalıdır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 42-6*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, sol kalp hastalığı

ABSTRACT

Increased resistance to pulmonary venous drainage is the main mechanism in pulmonary hypertension (PH) developing due to left heart disease. This condition may occur as a result of various diseases affecting left ventricle, left atrium, mitral or aortic valves. Pulmonary hypertension is the common and well-recognized complication of left ventricular systolic dysfunction and pulmonary arterial hypertension accompanying chronic heart failure is related to increased mortality. Treatment should be tailored according to the underlying disease. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 42-6*)

Key words: Pulmonary hypertension, left heart disease

Giriş

Pulmoner dolaşım, düşük basınç altında yüksek kapasiteli çalışan bir sistemdir. Deniz seviyesinde, normal pulmoner arter sistolik basıncı 25 mmHg' yi geçmez ve pulmoner vasküler direnç (PVD) ortalama $67 \pm 30 \text{ dyn.sn.cm}^{-5}$ olup sistemik dolaşımın onda biri kadardır (1). Pulmoner vasküler yatağın egzersiz sırasında (2) veya pulmoner arterin ani tıkanmasında (3) basınçta önemli bir değişikliğe neden olmadan kan akımını büyük oranda artırabilme yeteneği vardır.

Pulmoner dolaşım, sağ ventrikül (SğV) ardyükünün en önemli belirleyicisi olup aynı zamanda SğV atım volümünü belirlemektedir. SğV ön yük artışlarında, SğV büyük ölçüde genişleyebilme özelliğinden dolayı gelen fazla volümün basıncını düşürerek pulmoner arter basınç artışını önler. Bunun yanı sıra akut gelişen orta düzeydeki pulmoner vasküler tonus artışları bile SğV yetersizliği ile sonuçlanabilir. Ayrıca pulmoner dolaşım sol ventriküle olan pulmoner venöz dönüşü düzenler. Böylece pulmoner dolaşımın geniş volüm kapasitesi sayesinde sol ventrikülün aşırı ön yük artışı önlenir. Kronik kalp yetersizliğine bağlı gelişen pulmoner

hipertansiyonda, artan SğV ardyüğü ve sol ventrikülün önyüğü global miyokart fonksiyonunda bozulmaya neden olmaktadır (4).

İkinci (1998 yılı) ve üçüncü (2003 yılı) dünya pulmoner hipertansiyon (PH) konferansında önerilen Evian-Venice sınıflamasında; PH saptanan klinik durumlar patolojik, fizyopatolojik ve terapötik özelliklerine göre beş gruba ayrılmaktadır (5). Farklı klinik gruplardaki pulmoner arter basıncı (PAB) ve PVD değerlerinde benzer düzeylerde artış olmasına karşın, altta yatan mekanizmalar, tanısal yaklaşımlar ve bunların prognostik ve terapötik sonuçları birbirinden farklıdır. Dördüncü (2008 yılı) dünya PH sempozyumunda Dana Point sınıflaması açıklanmış olup bu sınıflamada Evian-Venice sınıflandırmasındaki yaklaşım korunurken, özgün bazı noktalarda bu tanımları daha iyi açıklayan ve yeni bilgileri göz önünde bulunduran düzeltmeler yapılmıştır.

Sol kalp hastalığına bağlı PH bu sınıflamaya göre 2. grupta yer almaktadır. Bu grup içerisinde sol ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun yanı sıra sol taraf kapak hastalıklarında görülen PH yer alır (6). Sol atriyal miksoma veya cor triatriatum'a bağlı gelişen pulmoner venöz akıma direnç artışını takip eden PH da bu grup içinde yer alan nadir durumlardır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Eren, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel: + 90 216 542 44 89 Faks: +90 216 550 44 33 E-posta: meseren@hotmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.130

Sol kalp hastalığına bağlı PH' da patofizyoloji

Sol kalp hastalığına bağlı PH; postkapiller PH olarak tanımlanmış olup ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) ≥ 25 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB) >15 mmHg ve kalp debisi normal ya da azalmıştır. Bu hastalarda PAB artışından birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar arasında basınç artışının pasif geri iletimi de bulunmaktadır ve bu durumda postkapiller pasif PH' dan söz edilir. Bu olgularda transpulmoner basınç farkı (TPBF; ortalama PAB-ortalama PKUB) ve PVD normal sınırlar içindedir (7). Diğer bazı durumlarda sol kalp yetersizliğinde oluşan PH'nun sadece sol ventrikül yetersizliğine bağlı geriye göllenme sonucu olmayıp, pulmoner damar yatağının endotel fonksiyonundaki bozulmanın da katkısı vardır (4). Bu hastalarda PAB' daki yükselme PKUB artışından daha fazladır (yani TPBF artar) ve PVD artışı da gözlenmektedir. Bu hastalar reaktif (orantısız) PH olarak tanımlanır. Sol kalp yetersizliğine bağlı PH' nun pasif mi ya da reaktif mi olduğunu ayırmada TPBF yardımcı olur. Eğer TPBF ≤ 12 mmHg ise pasif, >12 mmHg ise reaktif PH olarak değerlendirilir.

Sol kalp hastalıklarına bağlı reaktif PH'da PVD artışı, pulmoner arterlerdeki vazomotor tonus artışına ve/veya pulmoner dolaşımda direnç oluşturan damarlardaki yapısal değişikliklere bağlıdır (8). Pulmoner damar yatağı tonus ve yapısındaki değişiklikler sol atriyum ve pulmoner venlerdeki gerilim reseptörlerinden kaynaklanan vazokonstriktif refleksler ve bozulan pulmoner arteriyel endotel fonksiyonuna bağlı azalan endojen vazodilatatörlerin (nitrik oksit ve prostasiklinler) sentezinin yanı sıra artan endotelin sentezi tarafından tetiklenir (4, 8). Reaktif PH bileşenlerinden birincisi akut farmakolojik test sırasında geri dönüşümlü olmasına rağmen pulmoner arteriyollerin mediyal hipertrofi ve intimal proliferasyonu ile karakterize olan ikinci bileşen ise, vazoreaktif testlere cevap vermez (7). Reaktif PH' ye yol açan faktörlerin ne olduğu ve neden bazı hastalarda geri döndürülebilir vazokonstriktif ya da sabit obstrüktif bileşenler olurken, neden bir bölümünde de bunların ikisinin birlikte geliştiği yeterince bilinmemektedir.

Kalp transplant adayı hastalarda PVD'deki ikincil prekapiller artış klinik açıdan büyük öneme sahiptir. Alıcıya takılan sağlıklı donör kalbinin artmış SğV ardyükünü devamlı olarak kompanse etmesi gerekirken, genellikle bu duruma adapte olamamaktadır (9, 10). Eğer kompensasyon başarısız ise, ekstrakorporeal dolaşım durdurulduğunda akut sağ kalp yetersizliği gelişmektedir (11). Alıcıda transplantasyon öncesi SğV fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunan PH, ortotopik kalp transplantasyonunda halen erken ölümlerin %19' undan sorumludur (12).

Sol kalp hastalıklarında gelişen PH'da PAB başlangıçta konjesiyon ve sonrasında PVD' de reaktif bir artış ile sağlanır. Daha sonra PAB, SğV performansına bağlı olarak değişir. Sağ ventrikülün normal olduğu PH'da pik sistolik PAB'nın sadece 45-50 mmHg'sını SğV oluşturabilirken, PH' nun yavaş geliştiği ve SğV hipertrofinin bulunduğu durumlarda daha yüksek basınçlar görülebilir. Tersine, SğV yetersizliği gelişenlerde artmış PVD'ye rağmen PAB nisbeten düşük olabilir (4). Ayrıca aşırı diüretik tedavisi alanlarda da PAB yeterince yüksek olmayabilir. Bu yüzden sol kalp hastalığına bağlı PH' lu hastalarda PAB hafif yükseklik gösteriyorsa reaktif bileşenin göz ardı edilmemesi için PVD ve TPBF bakılması gerekir.

Sol kalp hastalığına bağlı PH' da patoloji

Çeşitli klinik PH grupları, farklı patolojik özellikleriyle birbirinden ayrılır (13, 14). Sol kalp hastalığına bağlı PH'daki patolojik

değişiklikler pulmoner venlerde genişleme ve kalınlaşma, pulmoner kapiller dilatasyon, interstisyel ödem, alveoler kanama ve lenf damarlarında genişlemedir. Distal pulmoner arterlerde mediyal hipertrofi ve intimal fibrozis gelişebilir.

Sol kalp hastalığına bağlı PH' da epidemiyoloji

Bu grupta PH gelişmesinde bünyesel faktörlerin bir payı olsa da, genetik bir köken bulunamamıştır (7). Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda, fonksiyonel sınıfı arttıkça PH prevalansı artmaktadır. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların %60 ve izole diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastaların da %70' e varan bir kısmı PH ile başvurabilir (15). Sol taraftaki valvüler hastalıklarda, defektin ve semptomların şiddeti arttıkça PH prevalansı da artmaktadır. Şiddetli semptomatik mitral kapak hastalığı bulunan hastaların neredeyse tamamında ve semptomatik aort darlığı bulunan hastaların %6' ya yakın bir bölümünde PH saptanabilmektedir (7, 16, 17).

Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda PH olumsuz bir prognoza sebep olmaktadır (18). Bir çalışmada 28 aylık izlemeden sonra mortalite orta şiddette PH hastalarında % 57 iken, PH bulunmayan hastalarda %17 olmuştur. Ayrıca, PVD değeri 6-8 Wood üniteyi ($480-640$ dyn.sn.cm⁻⁵) geçen hastalarda kalp transplantasyonunun ardından postoperatif SğV yetersizliği riski daha yüksektir.

Tanı

Pulmoner hipertansiyon, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun sık ve iyi bilinen bir komplikasyonudur. Sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve PH da sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda sağkalımın bağımsız belirleyicilerindedir (15).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen pulmoner venöz hipertansiyon, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen PH'na göre daha az ilgi görmek ve sıklıkla yanlış olarak idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak tanı almaktadır. Atriyal fibrilasyon idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonda nadir görülür ve varlığı pulmoner venöz hipertansiyon şüphesini güçlendirir. Pulmoner venöz hipertansiyon bulunanlarda elektrokardiyografide sağ aks deviasyonu sıklıkla bulunmaz (19).

Sol kalp hastalığına bağlı PH'da tanısız yaklaşım pulmoner arteriyel hipertansiyona benzer. Tarama amacıyla kullanılan en iyi yöntem Doppler ekokardiyografidir. Ekokardiyografi de dilate sol atriyum ve atriyal fibrilasyon varlığı, sol ventrikül hipertrofisi olması; mitral akım dalgalarında, pulmoner ven akımlarında ve mitral anüler doku Doppler bulgularında karakteristik değişiklikler varsa, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğundan şüphelenilir (20, 21). Mitral kapak erken akış hızının (E dalgası), doku Doppler incelemesindeki erken diyastolik uzama hızına (Em) bölünmesini ifade eden E/Em oranının, sol ventrikül dolum basınçlarıyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Şekil 1'de verilen bir algoritma E/Em oranına dayalı olarak diyastolik doluş şekillerini ortaya koymaktadır. Buna göre E/Em oranına 15' in üzerine çıktığında sol ventrikül dolum basınçları yükselmekte, bu oran 8' in altına indiğinde ise sol ventrikül dolum basınçları düşmektedir. Aradaki değerlerde ($15 > E/Em > 8$) invazif olmayan ek değerlendirmenin yapılması gerekir (21). Tablo 1' de sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu

ile bağlantılı PH' nin ayırt edilmesinde yardımcı olacak klinik ve ekokardiyografik özellikler verilmektedir (22).

Sol ventrikül doluş basınçları Doppler ekokardiyografi ile hesaplanabilmesine rağmen (20, 23), bazı hastalarda doluş basınçlarının (PKUB ya da sol ventrikül diyastol sonu basıncı) invazif olarak ölçülmesi gerekebilir (20). Bazı hastalarda (özellikle diüretik tedavisi alanlarda) PKUB ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal olabilir. Bu yalancı normal durumlarda volüm yüklenmesi veya egzersiz ile bu basınçlardaki artışlar gösterilebilir. Pulmoner kapiller uç basıncı sınırda (15-18 mmHg) olan hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna bağlı PH' nu idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyondan ayırmak zor olabilir. Bu durumda, TPBF'nin 12 mmHg' nin üzerinde hesaplanması idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon lehinedir. Her iki durumda B-tipi natriüretik peptit yükselebildiği için ayırıcı tanıda yeri yoktur.

Sol kalp hastalığına bağlı PH' da farmakolojik testlerin yeri, anlamı ve yapılma şartları yeterince aydınlatılmamıştır. Ancak transplantasyon sonrası erken dönemde gelişebilecek akut SğV yetersizliğini tahmin etmede yararlı olabilirler (24). Kalp transplantasyonu adaylarında, PVD >2.5 Wood ünitesi ve/veya TPBF >15 mmHg düzeyinde ısrar eden durumlar SğV yetersizliği ve transplantasyon sonrası erken mortalitede 3 kat artışla ilişkilidir (25). Pulmoner vasküler direncin farmakolojik yoldan (örn. i.v nitroprusid ile) düşürülmesi durumunda, bu risk azaltılabilir (26).

Tedavi: Günümüzde, sol kalp hastalığına bağlı PH' da spesifik herhangi bir tedavi yoktur. Kalp yetersizliğinde kullandığımız ilaç veya cihaz tedavileri ile sol taraftaki dolum basınçları düşürülerek PAB hızlı ya da yavaş bir şekilde azaltılabilir (11). Dolayısıyla sol kalp hastalığına bağlı PH tedavisinde altta yatan hastalığın optimum tedavisi hedeflenmelidir. Pulmoner hipertansiyon nede niyle kontrendike olan bir kalp yetersizliği ilacı yoktur (21). Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu tedavi etmek zordur (23). Bu hastalarda gelişen pulmoner venöz hipertansiyon tedavisi için, agresif sistemik kan basıncı kontrolü önerilmektedir. Genellikle kan basıncının 110/60 mmHg altına düşürülmesi hedeflenmelidir. Şişmanlık, diyabet ve obstrüktif uyku apnesi gibi eşlik eden durumlar varsa tedavi edilmelidir.

Mitral darlığın bir sonucu olarak gelişen pulmoner hipertansiyon mitral darlığın etkin tedavisi ile zaman içerisinde gerileyebilmektedir. Bazı olgularda PH ciddi aort darlığına bağlı gelişmektedir ve bu kötü prognozla ilişkilidir (27). Bu hastalarda ciddi PH' nun perioperatif mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bildirilmekle birlikte, aortik kapak replasmanı ile PAB' da azalma ve NYHA fonksiyonel sınıfında düzelleme sağlanmaktadır. Pulmoner hipertansiyon mitral kapak hastalarında cerrahi girişim için bir risk faktörü oluştursa da, opere edilen hastaların çoğunda birkaç hafta veya birkaç ay içerisinde PH' de kalıcı bir azalma sağlayabilir (17, 28).

Bu grup hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon için tavsiye edilen ilaçların rolü çok az çalışmada araştırılmıştır. İlerlemiş kalp yetersizliğinde uzun süreli eprostenol (29) ve bosentan (30, 31) kullanımını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar, bu ilaçların standart tedaviye göre mortalitede artışa yol açmaları nedeni ile erken sonlandırılmıştır. Yeni yapılan küçük kapsamlı bir çalışmada sol kalp hastalığına bağlı PH hastalarında sildenafil ile egzersiz kapasitesinin ve yaşam kalitesinin düzelebileceğini düşündürülen sonuçlar alınmıştır (32). Bazı çalışmalarda inhale prostasiklin analoglarının ya da nitrik oksitin kardiyak cer-

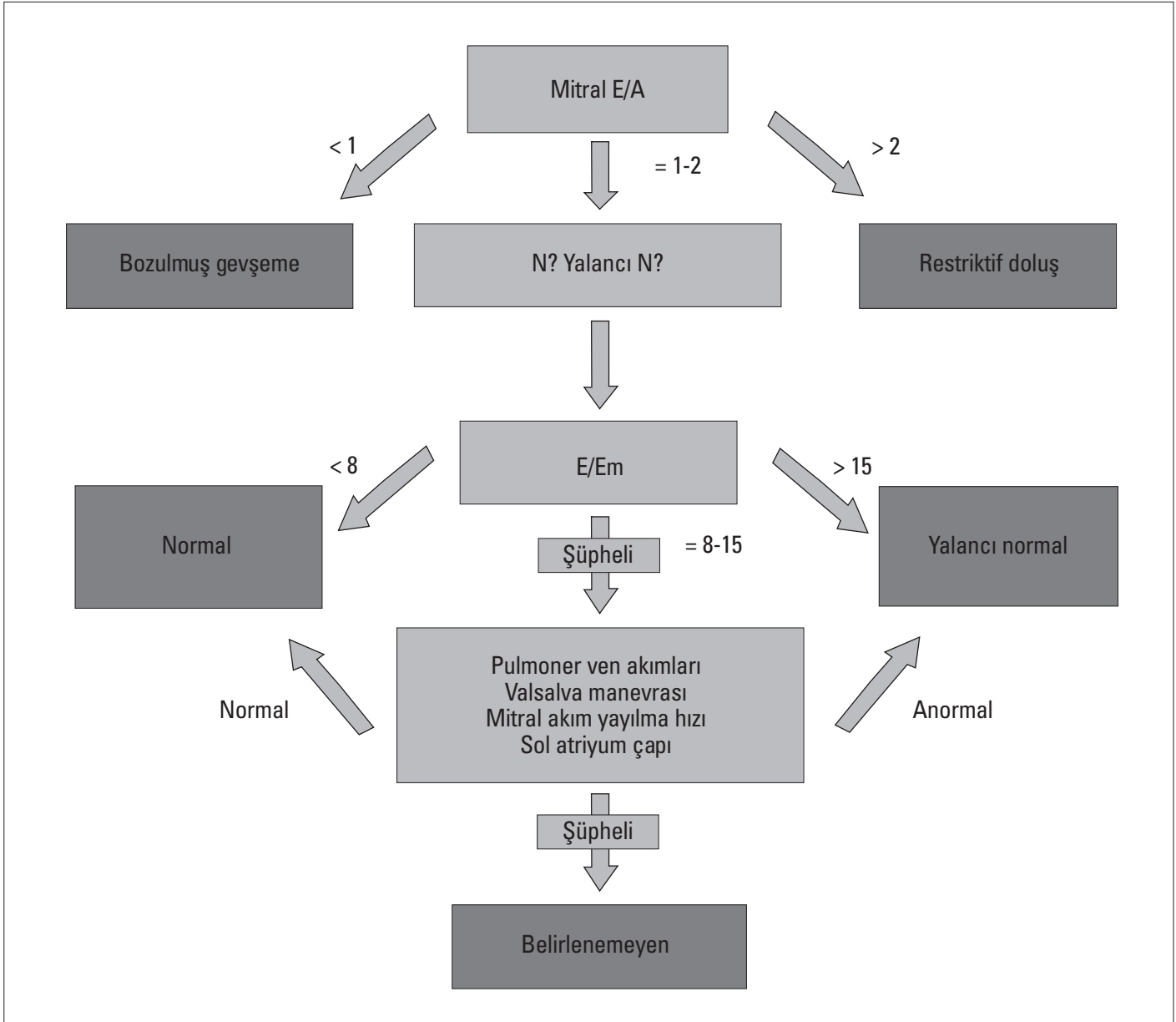
rahi hastalarında veya kalp transplant adaylarında PVD'yi azaltarak mikst venöz oksijen saturasyonunu artırabileceklerine dair ümit verici sonuçlar bildirilmiştir (33-35). Sonuçta, sol kalp hastalığıyla bağlantılı reaktif PH başta olmak üzere, bu alana yönelik uzun dönemli çalışmalarda güçlü veriler elde edilene kadar, spesifik PAH ilaçlarının kullanılması tavsiye edilmemektedir (Tablo 2) (36).

Tablo 1. Doppler ekokardiyografisinde pulmoner hipertansiyon saptanması durumunda sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu tanısını düşündürülen faktörler

Klinik özellikler
Yaş >65
Yüksek sistolik kan basıncı
Yüksek nabız basıncı
Obezite, metabolik sendrom
Hipertansiyon
Koroner arter hastalığı
Diyabetes mellitus
Atriyal fibrilasyon
Ekokardiyografi
Sol atriyal genişleme
Sol ventrikülde konsantrik yeniden biçimlenme
Sol ventrikül hipertrofisi
Sol ventrikül diyastolik doluş anormallikleri (evre II-IV)
Ara değerlendirme (ekokardiyografi sonrası)
Diüretiklere semptomatik yanıt
Egzersiz sırasında sistolik kan basıncında aşırı artış
Kalp yetersizliği ile uyumlu toraks grafisinin yeniden değerlendirilmesi
(37. kaynaktan uyarlanmıştır)

Tablo 2. Sol kalp hastalığına bağlı PH'nın tedavisi ile ilgili tavsiyeler

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



Şekil 1. Sol ventrikül diyastolik doluş şekillerinin belirlenmesinde ekokardiyografik göstergeleri kullanan bir algoritma görülmektedir

Sonuç

Sol kalp hastalıkları pulmoner venöz akıma karşı geliştirdikleri direncin sonucunda pulmoner arteriyel hipertansiyona yol açarlar. Sol kalp hastalıklarında mekanizma olarak iki türlü pulmoner hipertansiyon söz konusudur. Birincisi basınç artışının pasif geri iletimine bağlı postkapiller pasif pulmoner hipertansiyondur. İkincisi ise reaktif pulmoner hipertansiyondur ve artmış pulmoner arteriyel vazomotor tonusun ve/veya pulmoner damarlardaki yapısal değişikliklerin yol açtığı pulmoner vasküler dirençteki artışın sonucudur. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonda tanınal yaklaşım, pulmoner arteriyel hipertansiyona benzer. Tarama amacıyla kullanılan en iyi yöntem Doppler ekokardiyografidir. Sol kalp yetersizliğine bağlı pulmoner hipertansiyonun pasif mi, ya da reaktif mi olduğunu ayırmada transpulmoner basınç farkı yardımcı olur.

Eğer bu basınç farkı ≤ 12 mmHg ise pasif, >12 mmHg ise reaktif pulmoner hipertansiyon olarak değerlendirilir. Tedavi alttaki sol kalp hastalığına yöneliktir. Spesifik pulmoner arteriyel hipertansiyona yönelik ilaçlar günümüzde tavsiye edilmemektedir.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Grossman W. Clinical measurement of vascular resistance and assessment of vasodilator drugs. In: Grossman W, Baim DS, editors. Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1991: 143-51.
2. Harris P, Segel N, Bishop J. The relationship between pressure and flow in the pulmonary circulation in normal subjects and in patients with chronic bronchitis and mitral stenosis. Cardiovasc Res 1968; 1: 73-82.

3. Charms BL, Brofman BL, Elder JC, Kohn PM. Unilateral pulmonary artery occlusion in man: studies in patients with chronic pulmonary disease. *J Thorac Surg* 1958; 35: 316-31.
4. Moraes DL, Colucci WS, Givertz M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 1718-23.
5. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5-S12.
6. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-S54.
7. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-41.
8. Delgado JF, Conde E, Sanchez V, Lopez-Rios F, Gomez-Sanchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1011-6.
9. Anguita M, Arizon JM, Valles F, Montero JA, Sancho M, Bueno G, et al. Influence on survival after heart transplantation of contraindications seen in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 708-15.
10. Kirklin JK, Nafeh DC, McGiffin, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 917-24.
11. Braun S, Schrötter H, Schmeisser A, Strasser RH. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. *Int J Cardiol* 2007; 115: 67-72.
12. Hosenpud J, Bennett L, Keck B, Boucek M, Novick R. The registry of the international society for heart and lung transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 909-30.
13. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S25-S32.
14. Tudor RM, Abman SH, Braun T, Capron F, Stevens T, Thistlethwaite PA, et al. Pulmonary circulation: development and pathology. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S3-S9.
15. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-8.
16. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-S6.
17. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-68.
18. Grigioni F, Potena L, Galiè N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1241-6.
19. Rich S, McLaughlin VV. Pulmonary hypertension. In: Libby P, Bonow RO, Mann DD, Zipes DP, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1904.
20. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 2539-50.
21. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-42.
22. Hoeper M, Barbera JA, Channick R, Hassoun PM, Lang I, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85-S96.
23. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Eng J Med* 2004; 351: 1097-105.
24. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 3593-612.
25. Chang PP, Longenecker JC, Wang NY, Baughman KL, Conte JV, Hare JM, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 998-1007.
26. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 48-54.
27. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Chandrasekaran K, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: Clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 789-95.
28. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 816-22.
29. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, Gheorghiadu 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.
30. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe congestive heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005; 11: 12-20.
31. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195-7.
32. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1115-562.
33. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten S. The additive pulmonary vasodilator effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension. *Anesth Analg* 2001; 93: 1439-45.
34. Sablotzki A, Czeslick E, Schubert S, Friedrich I, Mühling J, Dehne MG, et al. Iloprost improves hemodynamics in patients with severe chronic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Can J Anaesth* 2002; 49: 1076-80.
35. Sablotzki A, Hentschel T, Gruenig E, Schubert S, Friedrich I, Mühling J, et al. Hemodynamics effects of inhaled aerosolized iloprost and inhaled nitric oxide in heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 746-52.
36. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
37. Authors/Task Force Members, Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, 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.