

Senkopla Başvuran Bir Olgu Nedeniyle Primer Pulmoner Hipertansiyonlu Olguların Değerlendirilmesi

Dr. Ersan Tatlı, Dr.Erhan Karahasanoğlu, Dr.H.Mesut Kaldır*

Dr. Zihni Aktaş, Dr. Fatih Özçelik, Dr. Gültaç Özbay

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ve İç Hastalıkları *Anabilim Dalları, Edirne

Özet : Primer pulmoner hipertansiyon, oldukça nadir görülen bir tablodur. Klinik muayene ile şüphe edilir ancak, teşhisi ayrıntılı kalp ve akciğer incelemesinden ve pulmoner hipertansiyonun sekonder formlarının ekarte edilmesinden sonra kesinleşir. Prognoz, bireyden bireye değişmekle birlikte genelde kötüdür. Bu yazıda, kliniğimize senkop ile başvuran ve primer pulmoner hipertansiyon tanısı konan olgu nedeniyle konunun irdelemesi amaçlanmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg, 2002;3:231-236*)

Anahtar Kelimeler: Primer pulmoner hipertansiyon, senkop.

Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşında, 1.62 m boyunda, 76 kg ağırlığında bayan hasta kliniğimize son üç hafta içinde tekrarlayan bayılma atakları ve eforla çabuk yorulma şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde TA:100/80 mmHg, nabız:88/dk, kalp tepe atımı 5.in-terkostal aralıkta midklaviküler hat üzerindeydi. Os-kültasyonda S1 doğal, S2 pulmoner odakta sert olarak değerlendirildi. Sağ ventrikül aktivitesinde artma ve juguler venöz dolgunluğu mevcuttu. Batın muayenesinde karaciğer ve dalak büyüklüğü saptanmadı. Ekstremitelerde eser miktarda ödem vardı. Nörolojik muayenesinde ve diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar incelemelerinden tam kan tetkikinde; Hb: 17.4 gr/dl, Htk: %50.5, trombosit: 240.000/mm³, beyaz küre: 7600/mm³ idi. Diğer biyokimyasal değerleri normal olarak saptandı. EKG'de ritim sinüs, sağ aks deviasyonu, V1 de R/S oranı R lehine artmış ve sivri P dalgaları ile birlikte sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görüldü. Teleradyografide kardiyotorasik oran 0.5 in altında, sağ ana pulmoner arter belirgin ve geniş olarak saptandı. Yapılan ekokardiyografide sol kalp boşlukları normal,

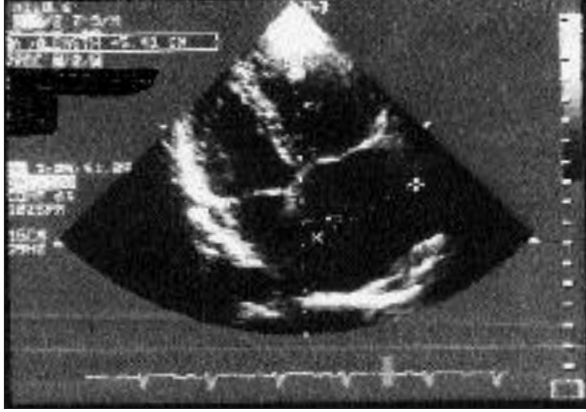
ejeksiyon fraksiyonu %74, sağ kalp boşlukları ileri derecede dilate (sağ ventrikül 51mm, sağ atriyum 54 mm), orta derece triküspid yetmezliği ve ileri derecede pulmoner hipertansiyon tespit edildi (Şekil 1). Pulmoner hipertansiyonun altındaki sebebi araştırmak üzere hastaya solunum fonksiyon testi, ekstremitte doppler incelemesi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, antinükleer antikor, antiDNA, romatoid faktör, HIV (human immündeficiency virus) dahil olmak üzere bir dizi tetkik yapıldı ancak bir patoloji bulunmadı. Doppler ultrasonografi ile abdominal görüntülemelerde portal hipertansiyon tespit edilmedi. Toraks tomografisinde ana pulmoner arter çapı 4 cm olarak saptandı ve başka ek bir patolojiye rastlanmadı. Hastaya sağ kalp kateterizasyonu uygulandı ve ortalama pulmoner kapiller kama basıncı: 10 mmHg, sağ atriyum basıncı: 10 mmHg, sağ ventrikül diyastol sonu basıncı : 20 mmHg, pulmoner arter basıncı 105/60 mmHg (ortalama: 80 mmHg) olarak ölçüldü. Kateterizasyon sırasında medikal tedavi açısından akut vazodilatatör yanıt pozitif olarak değerlendirildi. Tüm bu tetkikler sonucunda hastaya Primer Pulmoner Hipertansiyon (PPH) tanısı konarak medikal tedavi ile (Diltiazem) klinik takibe alındı.

Tartışma

Primer pulmoner hipertansiyon (PPH), pulmoner arter basıncında ve rezistansında anormal yükselme

Yazışma Adresi: Dr. Ersan Tatlı
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı 22030 Edirne
Tel: 0284-2357641/2600, E-posta: ersantatli@hotmail.com

ile karakterize bir hastalıktır. Etiolojisi bilinmemektedir. Toplum genelinde %0.001-0.002 sıklıkta görülen ve kadın/erkek oranı 1.7/1 ile 3.5/1 arasında değişen bir tablodur (1). En sık olarak 15-40 yaş arasında görülmekle birlikte, 60 yaş üzerinde de tanı konulan nadir vakalar bildirilmiştir. Pulmoner hipertansiyonun ilk semptomları spesifik değildir; bu nedenle tanı konmasında önemli bir gecikme söz konusu olabilir. Tanı genellikle ilk semptom oluşuktan yaklaşık iki yıl sonra konabilmektedir. En sık görülen semptom dispne ve hastalığın ileri evresinde tüm hastalarda gelişir. Hastaların yaklaşık yarısında niteliği ve yerleşimi anjina benzeyen göğüs ağrısı vardır. Primer pulmoner



Şekil-1 : Ekokardiyografiyle apikal dört boşluk yaklaşımda dilate olmuş sağ atriyum ve sağ ventrikül görülmektedir.

hipertansiyonlu hastaların %13'ünde senkop görülür ve genellikle olumsuz prognoza işaret eder. Pulmoner damar direncinin artması sağ ventrikülün yükünü artırarak hipertrofiye neden olur. Sağ atriyum ventrikülün diyastolik doluşunu arttırmak için güçlü kontraksiyonlar yapar, ancak tüm bu kompensasyon mekanizmalarına rağmen kalp debisi düşüktür ve eforla daha fazla düşerek serebral kan akımını azaltır ve senkoba neden olur (2). Bizim vakamız da Kanada sınıflamasına göre klas III eforla tetiklenen senkop atakları nedeniyle kliniğimize başvurmuştu. Vakaların %10'unda Raynaud fenomeni gözlenebilir ve daha nadiren öksürük, hemoptizi, sol nervus laryngeus rekürrens'in basısına bağlı ses kısıklığı (Ortner sendromu) görülebilir.

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ilk başvuru sırasında tipik olarak P2'de sertleşme saptanır. Bu bulgu pulmoner arter basıncındaki yükselmenin güvenilir bir göstergesidir. Hastaların çoğunluğunda S4 duyulur. Sağ ventrikül genişledikçe triküspid regürjantasyonuna bağlı üfürüm gelişebilir. Bazen pulmoner kapak halkasında dilatasyon oluşur ve pulmoner yetersizliğe bağlı Graham Steele üfürümü duyulabilir. Sağ ventrikül işlevi bozuldukça sağ ventriküle ait S3 duyulur ve bu bulgu olumsuz prognozla ilişkilidir. Juguler venöz dolgunluk, asit ve ödem ilerlemiş sağ kalp yetmezlikli vakalarda gözlenir. Bizim vakamızda da S2 de sertleşme, eser miktarda pretibial ödem ve juguler venöz dolgunluk mevcuttu.

Tablo 1: 1998 Dünya Primer Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda Önerilen Pulmoner Hipertansiyon Tanı Sınıflandırması

<p>Solunum Sistemi Bozuklukları ve/veya Hipoksemi ile ilişkili PH*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akciğer parankimi hastalığı (KOA, interstiyel pulmoner fibroz ve kistik fibroz) • Kronik alveoler hipoksemi (yüksek bölgeler gibi, uzun süre düşük oksijen gerilimine maruz kalmak)
<p>Pulmoner Venöz Hipertansiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitral kapak hastalığı • Kronik sol ventrikül disfonksiyonu • Pulmoner veno-oklüzyon hastalığı
<p>Kronik Trombotik ve/veya Embolik Hastalığa Bağlı PH*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proksimal pulmoner arterin tromboembolik obstrüksiyonu • Distal pulmoner arterlerin obstrüksiyonu
<p>Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primer pulmoner hipertansiyon (sporadik, ailevi) • Kollajen vasküler hastalıklar (skleroderma, SLE, romatoid artrit, Eisenmenger sendromu, portoprimer hipertansiyon, HIV enfeksiyonu, ilaçlar, toksinler)
<p>Pulmoner Damar Sistemini Doğrudan Etkileyen Bozukluklara Bağlı PH*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enflamatuar • Pulmoner kapiller hemanjiomatöz
<p>PH * : Pulmoner hipertansiyon</p>

Primer pulmoner hipertansiyonun gelişmesiyle ilgili birkaç risk faktörü olası tetikleyici etmen olarak tanımlanmıştır. Bunlar; obesite, portal hipertansiyon, anoreksijenler, HIV, sistemik hipertansiyon, kronik artmış pulmoner kan akımı ve ailesel etmenler olarak bildirilmektedir (3). Vakaların çoğu sporadik olmasına karşın, en az %6'sında hastalık ailevidir. Hastalığın ailevi şekli otozomal dominant olarak geçer. Bu hastalıktan sorumlu gen yakın zamanlarda 2.kromozomun q33 bandında bulunmuştur (4). Anoreksijenlerin, duyarlı kişilerde PPH ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (5). Sporadik vaka bildirimlerinde PPH ile gebelik arasında ilişki tanımlanmıştır. Oral kontraseptif kullanımı pulmoner hipertansiyon semptomlarını alevlendirmesine karşın, PPH gelişme riskini artırmamaktadır (6). Metamfetamin ve kokain gibi maddelerin uzun süre kullanımı PPH ile ilişkili bulunmuştur (5). Vakamızda obezite (vücut kitle indeksi: 29 kg/m²) dışında diğer risk faktörleri bulunmamaktadır.

Pulmoner Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Geleneksel olarak pulmoner hipertansiyon "primer" ya da "sekonder" olarak sınıflandırılmaktadır. Primer pulmoner hipertansiyon nadir görülmesine karşın, sekonder pulmoner hipertansiyon belirgin biçimde daha sık görülmektedir ve amfizem, skleroderma, konjenital kalp hastalığı ya da mitral kapak hastalığı gibi heterojen bir hastalık grubuna bağlı olarak gelişmektedir (7).

Dünya PPH Sempozyumu tarafından önerilen sı-

nıflandırma sisteminde pulmoner hipertansiyon 5 ayrı kategoriye ayrılmıştır (Tablo 1). Solunum sistemi bozuklukları veya hipoksemiyle ilişkili pulmoner hipertansiyon, toraks radyografisi veya akciğer fonksiyon testleriyle kolayca farkedilebilen parankim harabiyetinden ya da ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ve kronik alveoler hipoksiden kaynaklanır. Sol atriyum basıncındaki bir artış, pulmoner venöz hipertansiyona yol açarak geriye doğru basınç yoluyla pulmoner arter basıncında artışa neden olabilir. Kronik tromboembolik hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyonda, tromboemboli, tümör parçacıkları ya da Schistosoma mansoni yumurtaları gibi çeşitli emboliler pulmoner damarlarda tıkanmaya ve pulmoner hipertansiyona yol açmaktadır (8). Pulmoner damar sistemini doğrudan etkileyen, kapiller hemanjiyomlar veya sarkoidoz gibi enflamatuvar durumlar da pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

Tanıya Yönelik Değerlendirme

Pulmoner hipertansiyondan kuşku edilen bir hastanın tanısal değerlendirmesinde hastalar 5 ayrı kategoriden birinde sınıflandırılmak üzere ele alınır (Tablo 2). Hastaların bu yöntemle sınıflandırılması altta yatan hastalığın tedavisine yönelik doğrudan bir yaklaşımın geliştirilmesini sağlar. Toraks grafisi ve kapsamlı bir akciğer fonksiyon testleri serisi (spirometri, akciğer hacim ve difüzyon kapasitesi), pulmoner hipertansiyon nedenleri arasında bulunan akciğer parankim hastalıkları, pulmoner fibrozis, amfizem ya da toraks kafesine ilişkin anormalliklerin saptanmasına

Tablo 2: Pulmoner Hipertansiyon kuşkusu bulunan vakalara ilişkin değerlendirme

TANI TESTİ	İLİŞKİLİ DURUMLARIN TANISI
<ul style="list-style-type: none">Toraks GrafisiAkciğer Fonksiyon Testleri	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Kistik Fibrozis İnterstisyel Pulmoner Fibrozis Toraks Kafesi Anormallikleri
<ul style="list-style-type: none">Ekokardiyogram	Sol Ventrikül Disfonksiyonu Mitral Kapak Hastalığı Sol-sağ Şantlı Konjenital Kalp hastalığı
<ul style="list-style-type: none">Uyku İncelemesi	Obstrüktif Uyku Apnesi
<ul style="list-style-type: none">Ventilasyon-Perfüz. SintigrafisiPulmoner Anjiyogram	Kronik Tromboembolik Hastalık
<ul style="list-style-type: none">SPECTKan Testleri<ul style="list-style-type: none">- Serolojik (ANA,HIV) →- Kc. Fonksiyonu →	SLE, Skleroderma, Romatoid Artrit, HIV Portopulmoner Hipertansiyon
Kc.-Karaciğer	

olanak verir. Doppler ekokardiyografi ile pulmoner arter basıncı tahmini olarak hesaplanır ve pulmoner hipertansiyona neden olabilen sol ventrikül disfonksiyonu, mitral kapak hastalığı ya da konjenital kalp hastalığına ilişkin bulgular elde edilebilir.

Horlama ve hipersomnolans öyküsü olan fazla kilolu hastalarda, potansiyel olarak geri dönüştürülebilir bir pulmoner hipertansiyon nedeni olan obstruktif uyku apnesi tanısını dışlamak amacıyla uyku incelemesi yapılır (9). Pulmoner hipertansiyonu olan tüm hastalara tromboembolik hastalık olasılığını dışlamak için ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (V/P S) uygulanmalıdır. V/P S'nin sonucu anormal bulunduğu hastalığın ne derece yaygın olduğunu ve tromboendarterektominin mümkün olup olmadığını belirlemek amacıyla toraks SPECT'i (single photon emission computed tomography) uygulanmalıdır. Pulmoner hipertansiyonun nedenlerini araştırmak için antinökleer antikor, romatoid faktör ve HIV dahil olmak üzere bir dizi kan tetkiki yaptırılmalıdır. HIV enfeksiyonu %0.5 sıklıkta pulmoner hipertansiyon gelişmesiyle ilişkilidir ve bu vakaların klinik ve patolojik açıdan PPH'den ayırt edilmesi mümkün değildir (10,11).

Portal hipertansiyon pulmoner hipertansiyon gelişmesiyle ilişkilidir ve bu durum portopulmoner hipertansiyon olarak bilinir (12). Portal hipertansiyon varlığı Doppler ultrasonografi ile abdominal görüntüleme yapılarak ya da kateterizasyon sırasında hepatik kama basıncı elde edilerek gösterilebilir.

Sonuçta pulmoner hipertansiyona sebep olacak altta yatan herhangi bir hastalık yoksa, tablo PPH olarak kabul edilir. Yapılan tetkikler sonucunda sekonder pulmoner hipertansiyona yol açacak bir patoloji saptayamadığımızdan olgumuzu PPH olarak kabul ettik.

Primer pulmoner hipertansiyonlu vakalarda kesin tanı sağ kalp kateterizasyonu ve pulmoner anjiyografiyle konulur. Sağ kalp kateterizasyonu çok önemli üç bilgi verir. Birincisi, pulmoner kapiller kama basıncının (≤ 15 mmHg) normal olduğunu göstererek pulmoner venöz hipertansiyonun bulunmadığını doğrular. İkincisi, hemodinamik ölçümlerle PPH'li vakalarda sağkalım hakkında bir tahminde bulunulabilir (13). Sağ atriyum basıncı 20 mmHg'dan yüksek olan vakalarda, tedavisiz ortalama yaşam süresi 4 haftadır. Benzer şekilde kardiyak indeks 2 L/dk'dan düşük olduğunda ortalama yaşam süresi 1 yıldır. Bu bilgiler sağ atriyum basıncı, kardiyak indeks ve ortalama pulmoner arter basıncını bir araya getirerek hastaların yaşam süresini tahmin eden bir formülün türetilmesinde kullanılmıştır (13).

Tedavi Yaklaşımı

Sağ kalp kateterizasyonu, vazodilatör denemesi ile birlikte uygulandığında hasta için en uygun tedavinin belirlenmesine yardımcı olur. Vazodilatör denemesinde güvenli ve kısa etkili ajan kullanılmalıdır. Bu amaç için en uygun vazodilatör inhale nitrik oksittir. Nitrik oksit pulmoner vasküler yatağa özgü etki gösterir ve sistemik dolaşımı etkilemez (14). Kalp debisinde bir değişiklik olmadan ortalama pulmoner arter basıncında 10 mmHg'dan fazla düşüş ya da pulmoner vasküler dirençte %20'den fazla azalma pozitif yanıt olarak kabul edilir ve pozitif yanıt alınan hastalara kalsiyum kanal blokerleriyle (amlodipin, diltiazem ya da nifedipin) uzun dönemli oral vazodilatör tedavi başlanabilir (15). Tedaviye düşük dozda başlanır ve hasta tolere edebildiği sürece doz artırılır.

New York Kalp Birliği'nin sınıflandırmasına göre klas III veya IV semptomları olan ve vazodilatör denemeye yanıt vermeyen hastalarda, bir prostasiklin analogu olan epoprostenol tedavisi düşünülür. Epoprostenol tedavisiyle PPH'li vakalarda sağkalımda ve hemodinamik parametrelerde düzelleme sağlanır (16). Bu ilaç cilt altına yerleştirilen bir infüzyon pompası aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde verilir. Pulmoner venöz hipertansiyon vakalarında epoprostenol uygulanırken akut pulmoner ödem gelişebilir. Bu nedenle pulmoner kapiller kama basıncı yüksek olanlarda (>15 mmHg) epoprostenol kontrendikedir. Sonuç olarak epoprostenol, sadece akciğer parankimi ve sol kalp işlevi normal bulunan hastalara uygulanmalıdır. Epoprostenol tedavisi, başlangıçta akciğer transplantasyonuna geçiş tedavisi olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, bir çok hastanın bu ilaçtan yarar sağladığı ve çoğu vakada transplantasyon gereksiniminin ortadan kalktığı rapor edilmiştir (17).

Primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, küçük pulmoner arterlerde trombüs oluşumu sık olarak gözlemlendiğinden genellikle kronik antikoagülan kullanımı önerilmekte ise de antikoagülan tedavi konusu tartışmalıdır. Ancak yapılan birkaç çalışmanın sonuçları doğrultusunda antikoagülasyonun sağkalım süresini uzattığı gözlenmektedir (18,19). Kontrendikasyon bulunmadığı sürece hastalara uluslararası normalize oran (INR) yaklaşık 2.0 olacak şekilde ayarlanan dozlarda warfarinle antikoagülasyon uygulanmalıdır. Sağ ventrikül yetersizliği gelişen hastalarda diüretikler ve kardiyak glikozidler yarar sağlayabilir.

Maksimum medikal tedaviye rağmen tekrarlayan senkop atakları ve dirençli asit bulunan hastalarda at-

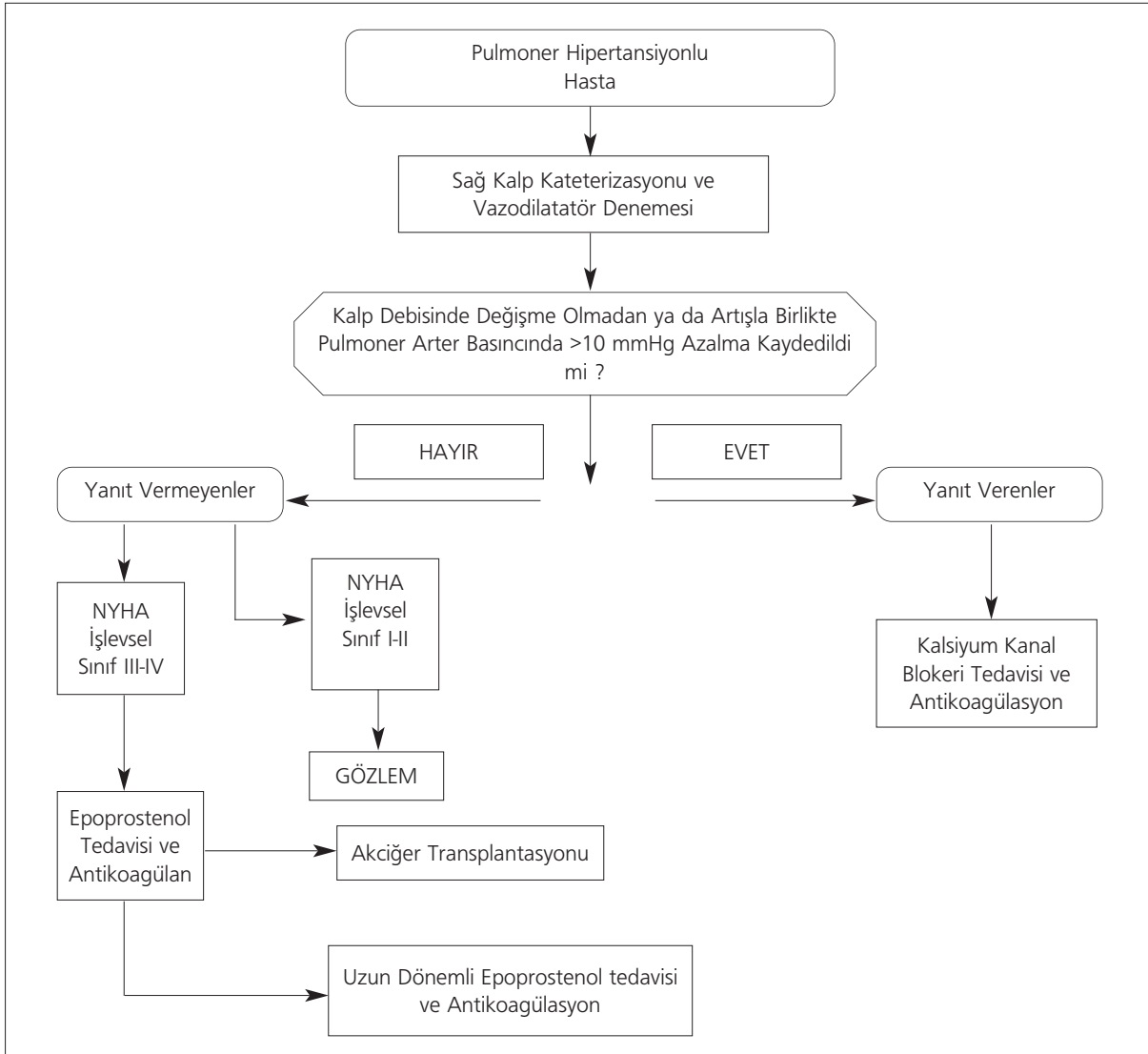
riyal septostomi uygulanır. Atriyal septostomide, sağ ve sol atriyum arasında bir delik oluşturularak sağ kalbin dekompresyonu sağlanır, böylece sol ventrikülün daha iyi dolmasına olanak tanınarak kalp debisi arttırılır (20).

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen PPH'li vakalarda tek ya da iki taraflı akciğer transplantasyonu uygulanır. Kalp-akciğer transplantasyonu ise sadece önemli derecede sol kalp yetersizliği olan veya konjenital kalp hastalığı ile ilişkili yapısal anormalliklerin bulunduğu vakalara uygulanır. Akciğer transplantasyonundan sonra 5 yıllık sağkalım oranı %45-%50 arasındadır (21).

Tüm bu tedavi yöntemlerine rağmen semptomatik PPH'li hastalarda klinik seyir hızla kötüye doğru gi-

der. Kimi hastalarda ani ölüm görülürken, bazıları da şiddetli sağ ventrikül yetmezliği ve kalp debisindeki azalmaya dayanamaz ve hayatını kaybeder. Semptomlar belirdikten sonra 1-3 yıl içinde hastalar hayatlarını kaybetmektedir, fakat 10 yıldan fazla yaşayan vakalar da bildirilmiştir (22). PPH için tedavi yaklaşımı Şekil 2'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak PPH; nadir görülen, tanı aşamasında geç kalınan ve tedaviye rağmen prognozu kötü seyreden bir hastalıktır. Bu hastalığa spesifik bir semptom yoktur, bu nedenle hastanın anamnezi ve fizik muayenesi detaylıca değerlendirilip klinik şüphe duyulduğunda, tanı aşamasında yaşanan gecikme engellenmiş olur.



Şekil 2: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon için Tedavi Algoritması

Kaynaklar

1. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
2. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 374-7.
3. Abenheim L, Moride Y, Rich S, et al. The International Primary Pulmonary Hypertension Study. *Chest* 1994; 105: 375.
4. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-44.
5. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. For the international Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
6. Kleiger R, Boxer M, Inghaim RE, Harrison DC. Pulmonary hypertension in patients using oral contraceptives. A report of six cases. *Chest* 1976; 69: 143-7.
7. Rubin L. Primary pulmonary hypertension: ACCP consensus statement. *Chest* 1993; 104: 236-50.
8. Moser KM, Daily PO, Peterson K, et al. Thromboendarterectomy for chronic, major vessel thromboembolic pulmonary hypertension: immediate and long term results in 42 patients. *Ann Intern Med* 1987; 107: 560-5.
9. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Day time pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 345-9.
10. Martos A, Carratala J, Cabellos C, Rodriguez P. AIDS and primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993; 125: 1819.
11. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russ EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268-71.
12. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 980-6.
13. D'Alonzo G, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
14. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, 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.
15. 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.
16. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
17. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 675-85.
18. Rich S, Levy PS. Characteristics of surviving and non-surviving patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1984; 76: 573-8.
19. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
20. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, Hardof AF, Gersony WM, Barst RJ. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-35.
21. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 691-712.
22. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.