

Kronik akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon

Pulmonary hypertension in chronic lung diseases

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

*Giessen ve Marburg Akciğer Merkezi Üniversitesi (UGMLC), German Center for Lung Research üyesi,
Max-Planck Akciğer ve Kalp Araştırma Enstitüsü, Giessen/Bad Nauheim, Almanya;

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

‡Barcelona Üniversitesi, Hastane Kliniği Hospital-IDIBAPS, Respiratuvar Hastalıklar üzerine Biyomedikal Araştırma Network Merkezi, Barcelona, İspanya;

§UPMC Montefiore Hastanesi, Pittsburgh, Pensilvanya;

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

¶Hospices Civils de Lyon, Louis Pradel Hospital, Respiratuvar Hastalıklar, Nadir Pulmoner Hastalıklar için Ulusal Referans Merkezi,
Ciddi Pulmoner Arter Hipertansiyon için Bölgesel Yetkinlik Merkezi, Claude Bernard Üniversitesi Lyon 1, INRA, Lyon, Fransa;

*Kaliforniya Üniversitesi, San Francisco, San Francisco, Kaliforniya, ABD;

**DIMES, Bologna Üniversite Hastanesi, Deneysel, Diyagnostik ve Uzmanlık Tıp Departmanı, Bologna, İtalya;

††Kardiyoloji Bölümü, Divisione di Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, İtalya;

‡‡Ulusal Kalp ve Akciğer Enstitüsü, İmparatorluk Koleji Londra ve Kardiyoloji Bölümü, Ulusal Pulmoner Hipertansiyon Servisi,

National Pulmonary Hypertension Service, Hammersmith Hastanesi, Londra, İngiltere;

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

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

¶¶Centre National de Référence des Maladies Vasculaires Pulmonaires, Université Paris-Sud, Hôpital Antoine Bécîère, Clamart, Fransa;

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

***Kardiyoloji Bölümü, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belçika

Özet– Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) ile idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve sarkodozişi içeren difüz parankimal akciğer hastalığı (DPLD), egzersiz kısıtlanması ve pulmoner hipertansiyonla (PH) ilişkili olup, bu hasta grubunda hem PH insidansı artmıştır hem de PH diğer durumlara göre daha kötü prognozudur. Pulmoner fibrozis ve amfizem (CPFE) birlikteliği PH gelişmesine zemin hazırlar. Ekokardiyografi ve sağ kalp kateterizasyonu KOAİ ve DPLD için temel tanı yöntemleridir. Eşlik eden solunum anormallikleri olan grup 1 PH hastaları ile grup 3 hastaların (akciğer hastalığı nedeniyle oluşan PH) ayırdedilebilmesi için, hastalar kapsamlı bir değerlendirmeye yönelik olarak hem PH hem de akciğer hastalığında uzman olan merkezlere sevk edilmelidir. Bu makalenin yazarlarını içeren görev birimi, bu ayırım için kriterler sunmuş ve grup 3 hastaları için, KOAİ, İPF ve CPFE olarak örneklendirildiği gibi, aşağıdaki tanımların kullanılmasını önermiştir: KOAİ/İPF/CPFE PH olmadan (ortalama pulmoner arter basıncı [mPAP] <25 mmHg); PH'li KOAİ/İPF/CPFE (mPAP ≥25 mmHg); PH-KOAİ, PH-İPF ve PH-CPFE); ciddi PH'li KOAİ/İPF/CPFE (mPAP ≥35 mmHg ya da düşük kardiyak indeksli mPAP ≥25 mmHg [CI<2.0 l/min/m²]; ciddi PH'li PH-İPF ve ciddi PH-CPFE). Ciddi PH grubu, parankim hastalığına eşlik eden yaygın damarsal anormalliklerin (yeniden şekillenme) eşlik ettiğinin ve egzersiz kapasitesinin kısıtlanmasının zemininde bozulmuş solunum rezervinden ziyade bozulmuş dolaşım rezervinin delillerinin bulunduğu az sayıda kronik akciğer hastalığı bulunan kişileri içermektedir. Efor dispnesi solunum fonksiyon testleri, azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ile orantısızdır ve egzersizle arteriyel oksijenizasyonda hızlı düşüş bu alt grubun kötü prognozla ilişkili tipik klinik özelliğidir. Pulmoner arter hipertansiyon ilaçları henüz grup 3 hastalar için onaylanmamıştır ve ilaçların etkilerini değerlendiren çalışmaların ciddi PH yaratan bu grup hastalar üzerine odaklanması gereklidir. Bu süreçte grup 3 hastalar bireyselleştirilmiş hasta bakımı için uzman merkezlere sevk edilmelidir. (JAmColl Cardiol 2013;62:D109–16) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Summary– Chronic obstructive lung disease (COPD) and diffuse parenchymal lung diseases (DPLD), including idiopathic pulmonary fibrosis (İPF) and sarcoidosis, are associated with a high incidence of pulmonary hypertension (PH), which is linked with exercise limitation and a worse prognosis. Patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) are particularly prone to the development of PH. Echocardiography and right heart catheterization are the principal modalities for the diagnosis of COPD and DPLD. For discrimination between group 1 PH patients with concomitant respiratory abnormalities and group 3 PH patients (PH caused by lung disease), patients should be transferred to a center with expertise in both PH and lung diseases for comprehensive evaluation. The task force encompassing the authors of this article provided criteria for this discrimination and suggested using the following definitions for group 3 patients, as exemplified for COPD, İPF, and CPFE: COPD/İPF/CPFE without PH (mean pulmonary artery pressure [mPAP]<25mmHg); COPD/İPF/CPFE with PH (mPAP≥25mmHg); PH-COPD, PH-İPF, and PH-CPFE); COPD/İPF/CPFE with severe PH (mPAP ≥35 mmHg or mPAP 25 mmHg with low cardiac index [CI <2.0 l/min/m²]; severe PH-COPD, severe PH-İPF, and severe PH-CPFE). The “severe PH group” includes only a minority of chronic lung disease patients who are suspected of having strong general vascular abnormalities (remodeling) accompanying the parenchymal disease and with evidence of an exhausted circulatory reserve rather than an exhausted ventilatory reserve underlying the limitation of exercise capacity. Exertional dyspnea disproportionate to pulmonary function tests, low carbon monoxide diffusion capacity, and rapid decline of arterial oxygenation upon exercise are typical clinical features of this subgroup with poor prognosis. Studies evaluating the effect of pulmonary arterial hypertension drugs currently not approved for group 3 PH patients should focus on this severe PH group, and for the time being, these patients should be transferred to expert centers for individualized patient care. (JAmColl Cardiol 2013;62:D109–16) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 12.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Prof. Werner Seeger. University of Giessen and Marburg Lung Center, Justus-Liebig University of Giessen, Klinikstrasse 33, D-35444 Giessen, Germany. e-posta: Seeger@mpi-bn.mpg.de.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

Akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyonun epidemiyolojisi ve klinik ilişkisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon prevalansı PH tanımına ve hastalık ciddiyetine bağlıdır (aşağıdaki metinde tartışmaya bakınız). GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) evre IV hastalarda birçok çalışmada bu hastaların %90 kadarında, en yüksek 20 ve 35 mmHg arasında değişen, sıklıkla 20 mmHg'den fazla ortalama pulmoner arter basıncı olduğu gösterilmiştir. Yaklaşık %3-5 hastada ortPAB 35-40 mmHg'den yüksektir.^[1,2] KOAH hastalarındaki vasküler lezyonların morfolojik görünümü, ciddi IPAH hastalarında olduğu gibi, PH şiddeti ile korelasyon gösterir.^[3] İlimli egzersiz koşulları altında bile, KOAH hastalarında ortPAB değeri tipik olarak hızlı yükselir ve akciğer vasküler esneyebilirliğinin ve/veya genişleme yeteneğinin kaybolduğunu göstermektedir.^[4] KOAH'ta PH'ın ilerlemesi normalde yavaştır (yılıda 1 mmHg'den az artış^[5]). Bununla birlikte, KOAH hastalarında PH olması (orta derecede olsa bile) mortalitenin güçlü bir göstergesidir ve ortPAB ve/veya pulmoner vasküler direnç ile sağkalım arasında ters ilişki vardır.^[2,6,7] ortPAB > 25 mmHg değerlerinde, KOAH hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı sadece %36 olarak bildirilmiştir. Pulmoner hemodinamik veriler, zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ya da gaz değişimi değişkenlerinden sağkalımın çok daha güçlü bir belirleyicisidir.^[7] Ayrıca, BT taraması ile tespit edilen genişlemiş pulmoner arter çapı, akut KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış ihtiyacını öngördürebilir.^[8]

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve difüz parankimal akciğer hastalığı. Sağkalımı sadece 2.5-3.5 yıl arasında değişen idiyopatik pulmoner fibrozisde (IPF) ortPAP >25 mmHg değerleri, başlangıç araştırmalarına göre, sırasıyla %8.1 ve %14.9 olarak bildirilmiştir.^[9,10] İleri (%30-40) ve son dönem (>%60) IPF vakalarında bu değerler çok daha yüksek bulunmuştur.^[11-13] Bunlar arasında, az sayıda hasta ortPAB >40 mmHg değeri ile başvurabilir (~9%^[14]). PH şiddeti ve akciğer fonksiyonunda bozulma ya da yüksek çözünürlüklü BT ile saptanan fibrozis skoru^[14] arasında ya hiç ilişki yoktur ya da çok zayıf bir ilişki saptanmıştır.^[15] Artmış dispne, istirahat halinde gaz değişiminde bozulma, akciğerin karbon monoksit difüzyonunda azalma, egzersize bağlı hızlı desaturasyon, yüksek BNP düzey-

leri, göğüs radyografisinde büyük ve dilate olmuş sağ kalp ve dolaşım bozukluğu nedeniyle oluşan egzersiz kapasitesinde kısıtlanma IPF'da PH gelişmesiyle ilişkilidir.^[12,16,17] Doppler tanımlı PH (sistolik PAB >50 mmHg^[16]) ve 17 mmHg'den yüksek sağ kalp

kateterizasyonu ile ölçülmüş ortPAB değerleri bile IPF'de bozulmuş sağkalımla ilişkilidir ve ortPAB ve zorlu vital kapasite sağkalımın bağımsız göstergeleridir.^[10] DPAH/IPF'nin son evrelerinde PH'ın hızlı ilerlemesi bildirilmiştir.^[13] Bazı çalışmalarda, akciğer fibrozisinde PH'ın prognozu ortPAB değerlerinden bağımsız bulunmuştur, fakat kardiyak indeksi <2,4 l/dak/m²^[18] düzeyindeki hastalarda birkaç aylık sağkalımla ve PVD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[19]

Birleşik pulmoner fibrozis ve amfizem ve diğer akciğer hastalıkları. Pulmoner fibrozis ve amfizem birlikteliği (KPFA) tahminen %30-50 oranında, PH gelişimi yatkınlığına neden olur.^[19,20] Bu durumda, şiddetli PH ve belirgin olarak bozulmuş DLCO'ya rağmen, normal ya da normale yakın akciğer hacimleri ve havayolu obstrüksiyonunun olmayışı ile karşılaştırılabilir. PH açıkça KPFA'nin fonksiyonel profiline katkıda bulunur (ciddi dispne, ciddi bir şekilde etkilenmiş gaz transferi ve egzersize bağlı hipoksemi) ve kötü prognozla ilişkilidir.^[19-21] Sağ kalp kateterizasyonunda, PH hastalarının yarısında hemodinamik veriler ciddi düzeyde yüksek saptanmıştır. (%68'inde ortPAP >35 mmHg, %48'inde >40 mmHg) ve KI'in en doğru prognostik belirleyici olduğu gözlenmiştir.^[19]

Bazı vaka raporlarında ve yayımlanmış serilerde ilerlemiş sarkoidoz,^[22,23] ciddi kifoskolyoz, obezite-hipoventilasyon sendromu,^[24] Langerhans hücre histiositozu,^[25,26] ve az oranda ilerlemiş lenfanjiyoleomiyomatozis^[27] gibi örneklerde PH'ın rolünden söz edilmektedir. Bundan başka, yetişkin bronkopulmo-

Kısaltmalar:

6DYM	6 dakika yürüme mesafesi
BNP	Beyin natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
KI	Kardiyak indeks
KPFA	Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem
DLCO	Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi
DPAH	Difüz parankimal akciğer hastalığı
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
FEV1	1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm
FVC	Zorlu vital kapasite
IPAH	İdiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu
IPF	İdiyopatik pulmoner fibrozis
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
ortPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
PaCo ₂	Arteriyel kanda kısmi karbondioksit basıncı
PaO ₂	Arteriyel kanda kısmi oksijen basıncı
PH	Pulmoner hipertansiyon
PH-SA	Sarkoidozda pulmoner hipertansiyon
PVD	Pulmoner vasküler direnç
sağKK	Sağ kalp kateterizasyonu

ner displazili^[28] ve kistik fibrozisli^[29] PH hastalarının insidansı zamanla artmaktadır.

Kronik akciğer hastalıklarına göre PH'nin değerlendirilmesi ve tanımı (grup 3). KOAH ve DPAH'de ekokardiyografi noninazif yöntem olarak tanıdaki ilk testir. Akciğer hastalığı olan hastalarda, ekokardiyografik bilgilerin sağ kalp kateterizasyonu ile karşılaştırılmasında, sırasıyla, %32'ye %68 pozitif prediktif değer ve %93'e %67 negatif prediktif değer bildirilmiştir.^[30,31] BNP ya da N-terminal prohormon BNP plazma düzeyleri şiddetli KOAH ve DPAH-ilişkili olarak PH'de yükselir. Fakat orta derecedeki PH'da sensitivitesi yoktur ve sol kalp bozuklukları nedeniyle kafa karıştırıcı olabilir.^[32] Buna rağmen, karışık DPAH popülasyonunda BNP düzeylerinin mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğu bulunmuştur.^[33] PH tanısında altın standart olan sağ kalp kateterizasyonu, kronik akciğer hastalığında şu durumlarda yapılmalıdır: 1) Akciğer transplantasyonu gerekli görüldüğünde değerlendirme için; 2) Klinik kötüleşme ve ilerleyici egzersiz kısıtlanması ventilasyondaki bozulmayla orantısız olduğunda; 3) Progresif gaz değişimi bozuklukları ventilasyondaki bozulmayla orantısız olduğunda; 4) kesin bir prognostik değerlendirme kritik görüldüğünde; 5) noninvazif ölçümlerle şiddetli PH'dan şüphelenildiğinde ve ileri tedavi ya da klinik çalışmalara ya da kayıtlara dahil etme düşünüldüğünde; ve 6) sol ventrikül sistolik/diyastolik disfonksiyonundan şüphelenildiğinde ve pulmoner arter uç basıncının sınıflandırılması hastanın tedavi ve takibin değiştirilebileceğinde (Nathan ve Cottin'den uyarlanmıştır^[34]). İloprost ve NO inhalasyonunun PH-KOAH^[38] ve PH-IPF'de^[35-37] PVD ve ortPAB'ı azalttığı gösterilmiştir. Fakat akut vazoreaktivite testinin akciğer hastalığı olan PH'lı hastalarda rutin kullanımını destekleyecek geçerli veri şuanda yoktur.

IPF hastalarında sağ kalp kateterizasyonu ve egzersiz testi birleştirildiğinde, ekokardiyografi ile ölçülen tepe sistolik PAB, tepe O₂ alımı, anaerobik eşik, tepe O₂ satürasyonu ve CO₂ için solunum eşdeğeri ile korele bulunmuştur. Bu da PH'nin egzersiz kapasitesi üzerinde negatif etkisi olduğunu göstermektedir.^[17] KOAH'ta, egzersiz testi, hava akımı sınırlaması nedeniyle oluşan bozulmuş solunum rezervi ve PH nedeniyle bozulmuş dolaşım rezervi arasında, aşağıdaki metinde detaylandırıldığı gibi ayırım yapılabilir.^[39]

Akciğer hastalığında "orantılı" PH teriminin kullanımını; altta yatan parankimal yeniden şekillenmenin,

hipoksi nedenlerine eşlik ederek, tüm vasküler alanda "doğal" kayıplara neden olacağı ve böylece PVD'yi artıracığı düşüncesine dayanır. "Orantısız" PH terimi, zıt olarak, PH'nin şiddeti akciğer parankimal bozukluğunun derecesi ile ilgili olarak yüksektir. Böyle bir takımıydızı-birliktelik şu gerçeği yansıtır olabilir: 1) Kronik parankimal hastalık progresif vasküler yeniden şekillenmenin tetikleyicisidir ve akciğer fonksiyon bozukluğundan bağımsız olarak gelişir; 2) Akciğer hastalığının bazı aşamalarında, PH "tesadüfen" ve fakat eşlik eden hastalıkların arka planından bağımsız ortaya çıkar. Bununla birlikte, sadece %80'den fazla normal akciğer dokusunun kaybı PH'a neden olacağı gerçeği göz önüne alındığında, aslında 25 mmHg'den büyük herhangi bir PAB değeri "orantısız" olarak kabul edilebilir.

Öneriler

Bu "orantısız" teriminin terk edilmesi önerilmektedir ve KOAH, IPF ve KPFA (ölçümler, gerektiğinde oksijen desteğiyle istirahat halinde alınır) için aşağıdaki tanımla kullanılabilir:

1. PH olmadan KOAH/IPF/KPFA (mPAP<25 mmHg)
2. PH'la birlikte KOAH/IPF/KPFA (ortPAB ≥25 mmHg); PH-COPD, PH-IPF ve PH-KPFA); ve
3. Şiddetli PH'la birlikte KOAH/IPF/KPFA (ortPAP≥35 mmHg ya da düşük KI (<2.0l/dak/m²); ile ortPAP ≥25 mmHg; şiddetli PH-KOAH, şiddetli PH-IPF ve ciddi PH-CPFE.

Şiddetli PH için sınır değer olarak ortPAP≥35 mm Hg değerinin seçimi gelecekteki çalışmalarda gözden geçirilmesi ve varsayımsal olarak ele alınması gereken aşağıdaki bulgulara/ varsayımlara dayanır:

1. "Ciddi PH grubu", parankimal hastalığa ciddi vasküler anormalliklerin eşlik ettiğinden şüphe edilen kronik akciğer hastalıklı hastaların az bir kısmını içermektedir.^[40] KOAH için, bu NETT (National Emphysema Treatment Trial)'deki popülasyonun ~%1'ine karşılık gelir.^[41]

2. KOAH/IPF'deki bu derecedeki PH'nin obstrüktif/restriktif ventilatuvar bozukluk nedeniyle oluşan azalmış egzersiz kapasitesini önemli ölçüde kötüleştirilen dolaşım bozukluğuna neden olduğu kabul ediliyor. Yakın zamanlı bir çalışmada ortPAB ≥40 mmHg olan KOAH'lı hastalarda, egzersiz sonunda, dolaşım rezervinin kaybolduğu (düşük mikst venöz oksijen

satürasyonu ve azalmış kardiyak debi/oksijen tüketim oranı eğrisiyle saptanmış) solunum rezervinin korunduğu (düşük arteriyel PaCO₂ ile gösterilmiştir), gösterilmiştir.^[39] Zıt olarak, PH'ı olmayan ve orta dereceli PH bulunan KOAH hastalarında dolaşım rezervi korunmakla birlikte (ortPAB 31 mmHg) solunum rezervi kısıtlanır (egzersiz sonunda arter PaCO₂'nin artışı).^[39] Özellikle, KOAH/ ortPAB ≥40 mmHg hastalarında FEV1 değerleri, PH olmayan KOAH hastalarından daha yüksek olsa bile, 6 dakika yürüme mesafesi değerleri KOAH/ ortPAB ≥40 mmHg hastalarından önemli ölçüde daha düşüktür. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak,^[1] bu bulgular KOAH hastalarındaki şiddetli PH'la birlikte dolaşım bozukluğunun egzersiz kapasitesindeki kısıtlamaya katkıda bulunduğu görüşünü güçlü bir şekilde desteklemektedir. Benzer şekilde, IPF hastalarında yapılan çalışmalar, özellikle ortPAB ≥35 mmHg olduğunda, PH gelişiminin, akciğer fonksiyon testlerinden bağımsız olarak, istirahatta karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin ve arteriyel oksijenasyonun belirgin düşmesi, azalmış egzersiz kapasitesi ve egzersize bağlı arteriyel oksijenasyonun azalması ile sonuçlanmıştır.^[2,12,17]

Özellikle, IPAH hastalarında, akciğer havayolu ya da parankimal hastalık kanıt yokluğunda da, hava yolu obstrüksiyonu şeklinde, hafif ve orta derecede ventilasyon bozukluğu görülebilir.^[42-45] Bu çalışmaların genişinde (171 IPAH hastası; ortalama yaş 45; orta-

lama PVD 1,371 dyns x s x cm-5), ortalama tahmin edilen FEV1 değerinin %83 ve FEV1/FVC oranı (1 s'deki zorlu ekspiratuvar hacim/ Vital kapasite) %76 idi; IPAH hastalarının %22'sinde FEV1/FVC oranı %70'in altında bulunmuştu.^[45] Bu çerçevede, randomize kontrollü çalışmalar, akciğer fonksiyon testleri sonuçlarını kullanılarak aşağıdaki aralıklarda PAH grubu dışlama kriterlerini oluşturdu: total akciğer kapasitesi tahmini değerinin <%60-70'i; FEV1 değeri tahmini değerinin <%55-80; ya da FEV1/FVC oranı <%50-70.

Bundan başka, akciğer hastalıkları (özellikle KOAH) yaygın durumlardır ve bu hastalarda PAH gelişimi mutlaka bu hastalıkların (grup 3 PH hasta tanımı) sonucu olmayabilir ama tesadüfi de olabilir. Hastanın akciğer grup 1 (PAH) ya da grup 3 (akciğer hastalığı nedeniyle oluşan PH) olarak sınıflandırılmasında belirsizlik söz konusu ise, hasta bu alanda uzman olan bir merkeze sevk edilmelidir. Grup 1 ve grup 3 arasında ayırım yapmak için önerilen bazı kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kronik akciğer hastalığı nedeniyle oluşan PH'nın tedavisi (Grup 3): PAH odaklı ilaçların uygun yarar / risk oranı için kanıt?

Altta yatan akciğer hastalığı güncel kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Bu kılavuzlar içinde, uzun dönem oksijen tedavisi dışında, terapötik yaklaşımların hiçbiri hastalığın vasküler bileşeni üzerine odakla-

Tablo 1. Grup 1 (PAH) ve Grup 3 (Akciğer hastalığın bağlı PH) PH arasında ayırıcı tanı

Grup 1 (PAH) lehine kriterler	Parametre	Grup 1 (Akciğer hastalığın bağlı PH) lehine kriterler
Normal ya da hafif bozulmuş Öngörülen FEV1 >%60 (KOAH) Öngörülen FVC >%70 (IPF)	Ventilasyon fonksiyonu	Orta ya da ciddi bozulmuş Öngörülen FEV1 <%60 (KOAH) Öngörülen FVC <%70 (IPF)
Havayolu veya parankimal anormalliklerin sadece orta derecede olması ya da bulunmaması	Yüksek çözünürlüklü BT*	Karakteristik havayolu ve/veya parankimal anormallikler
Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri Korunmuş solunum rezervi Azalmış oksijen nabızı Düşük Co/Vo ₂ eğrisi Alt sınırdaki karışık venöz oksijen doygunluğu		Tükenmiş ventilatuvar rezervinin özellikleri Azalmış solunum rezervi Normal oksijen nabızı Normal Co/Vo ₂ eğrisi Alt sınırın üzerinde karışık venöz oksijen doygunluğu Egzersiz sırasında PaCO ₂ 'de artış

*BT tanısı olarak, PVOD ile ilişkili parankimal değişiklikler DPLD ile ilişkili olanlardan ayrılır. Tükenmiş dolaşım rezervinin özellikleri şiddetli PH-KOAH ve PH-IPF'de belirtilmiştir, fakat, sonrasında majör akciğer fonksiyonu ve BT anormallikleri eşlik eder. CO/Vo₂: Kardiyak debi/oksijen tüketim oranı; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; BT: Bilgisayarlı tomografi; DPLD: Difüz parankimal akciğer hastalığı; FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim; FVC: Zorlu vital kapasite; IPF: İdyopatik pulmoner fibrozis; PaCO₂: Arter kanındaki kısmi kardioksit basıncı; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVOD: Pulmoner veno-oklüzif hastalık.

namamaktadır. Parsiyel arteriyel oksijen basıncı <60 mmHg olan KOAH hastalarında, PH gelişmesini geciktirmesiyle ilişkili olarak, uzun dönem oksijen tedavisi yaşam beklentisini iyileştirmektedir.^[46] DPAH’de, uzun dönem oksijen tedavisi, kontrollü çalışmalar tarafından desteklenmemiş olmakla birlikte, arteriyel oksijen saturasyonun >90% olarak devam ettirilmesi için tavsiye edilmektedir. PAH odaklı ilaçların mevcut durumu aşağıdaki metinde özetlenmiştir.

Akciğer fibrozisinde vazoaktif tedavi. Pulmoner kan akımını, ciddi etkilenen akciğer segmentinden daha az etkilenen segmente çeviren hipoksik vazokonstriksiyonun etkilerini azaltmasından dolayı, herhangi bir vazodilatör tedavi, akciğer hastalığında gaz değişimini kötüleştirebilir. Bununla birlikte, vazodilatörler dağılım özelliklerinden dolayı, daha iyi havalandırılan ve oksijenlenen fibrotik akciğer bölgelerine girebilirler (inhale iloprost, treprostiniil veya nitrik oksit^[35,37,47]) ya da bu bağlamda avantajlı olabilen normoksik vazodilatasyonu artırabilirler (fosfodiesteraz 5 inhibitörü sildenafil^[36,48]). Bununla birlikte, akciğer fibrozisi ile ilişkili PH’da prostanoidleri kullanan uzun dönemli çalışmalar bulunmamaktadır. IPF’de, nonselektif endotelin reseptör antagonisti (ERA) bosentan iyi tolere edilmiş olmakla birlikte,^[49-51] faz III çalışmalarda önceden belirlenen sonlanım noktası olan “akciğer fibrozisinde kötüleşme oluşumu zamanı”nı iyileştirememiştir.^[51] IPF’da, (ARTEMIS-IPF [Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in Idiopathic Pulmonary Fibrosis]) ve macitentan (MUSIC [Macitentan Use in an Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical study]) çalışmalarında selektif ERA ile ilgili negatif çalışma sonuçları bildirilmiştir. ARTEMIS-IPF çalışması, respiratuvar sorunlar nedeniyle hastaneye yatış ve hastalığın progresyonunda artış nedeniyle sonlandırılmıştır.^[52] Tüm IPF grubunda, hastaların %11’i sonlanım noktasını etkilemeyen, PH ile başvurmuştur (ortPAB \geq 25 mmHg). Bu sonuçlara dayanarak, Avrupa İlaç Değerlendirme Ajansı yakın zamanda, IPF hastalarında, PH varlığından bağımsız olarak, ambrisentan kullanımını kontraendike olarak bildirdi. Henüz, IPF ile ilişkili PH üzerine odaklı bosentanla ilgili çalışmalardan, sonuç alınmamıştır (B-PHIT [Bosentan in PH in Interstitial Lung Disease]; NCT00637065).

IPF hastalarında açık-etiketli bir çalışmada, sildenafilin 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme sağladığı bildirilmiştir.^[53] İlerlemiş IPF’de sildenafilin

kontrollü çalışmasında birincil sonlanım değişkenine (%20’den fazla artış olan hastaların oranı) ulaşılamamış, fakat, arteriyel oksijenasyon, DLCO, dispne ve yaşama kalitesinde iyileşme [Sildenafil Trial Of Exercise Performance In Idiopathic Pulmonary Fibrosis]) sağlandığı görülmüştür.^[48] Bu çalışmadan elde edilen ekokardiyografik verilerin önceden belirlenen analizi (180 hastanın 119’u) sildenafilin, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonlu 22 hastadan oluşan altgrupta plaseboyla karşılaştırıldığında, 6DYM’yi koruduğunu ve St. George’s Questionnaire skorunu iyileştirdiğini göstermiştir.^[54] IPF ile ilişkili PH hastalarında sildenafil kullanımına odaklanan çalışmalardan ek kanıtlar beklenmektedir (NCT00625079; kayıtt durumu şuan bilinmiyor).

Prelinik ve klinik bulgular, hem endotelin hem de fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin pulmoner vasküler yatakta belirgin vazodilatör etkilerine ek olarak antiproliferatif kapasitesi olduğu görüşünü desteklemektedir.^[55] Bu kullanım alanı, deneysel PH modellerinde inaktive edilmiş nitrik oksit aksı ve güçlü pulmoner vazodilatasyon ve antiproliferatif etki açısından çözünebilir guanilat siklazın direkt uyarıcıları ve aktivörlerinin kullanımı sayesinde genişletilmiştir.^[56] Hem PAH hem de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonla ilgili faz II ve III çalışmalarındaki hastalarda çözünebilir guanilat siklaz riociguatin egzersiz kapasitesinde (birincil sonuç değişkeni) ve birkaç ikincil sonlanım noktalarında düzelleme sağladığını gösterdi.^[57-60] Yakın zamanlı faz II çalışmasında ikincil sonlanım noktasında (PAB’taki azalma) azalma izlenmemekle birlikte, PVD’ı azaltmada riociguatin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda sistemik vasküler dirençte azalma ve kardiyak debi ve 6DYM’de artış sağlanmıştır^[61]; PH-DPAH odaklı bir randomize kontrollü çalışma hazırlık aşamasındadır.

KPFA hastalarında PH spesifik tedavi ile bazı vakalarda hemodinamik verilerde iyileşme ve çok nadir olarak da klinik iyileşme bildirilmiştir.^[19,62] Randomize kontrollü çalışmalar halen mevcut değildir.

KOAH’ta vazoaktif tedavi. KOAH’ta, gaz değişimi bozulmadan pulmoner vazodilatasyon, düşük ventilasyon/perfüzyon oranlı bölgeler nedeniyle, akciğer fibrozisinden daha zor bir durumdur.^[63] Uzun dönem sonuçları bilinmemekle birlikte, inhale prostanoidler akut olarak, çoğunlukla PH-KOAH’da gaz değişimini korurken mPAP ve PVR’yı azaltabilir.^[64] Hafif dereceli KOAH vakalarında, bosentanın, randomize

kontrollü küçük bir çalışmada, pik O₂ kullanımında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme olmaksızın gaz değişimini bozduğu gösterilmiştir.^[65] Küçük bir çalışmada ise, bosentan ile tedavi edilen PH-KOAH hastalarında egzersiz kapasitesinde iyileşme bildirilmiştir.^[66] Bu yüzden, PH-KOAH'ta pulmoner hemodinamik veriler ve egzersiz toleransı üzerine ERA'ların etkisiyle ilgili güvenilir ve sağlam veriler henüz mevcut değildir.

PH-KOAH hastalarında kısa dönem sildenafil uygulaması hemodinamik değişkenlerde iyileşme sağlamakla birlikte gaz değişimini bozmuştur.^[67] PH olmayan PH-KOAH hastalarında 1 ay sildenafil tedavisi 6DYM testini ve pik O₂ kullanımını etkilemedi, fakat yaşam kalitesini ve arter oksijenasyonunu kötüleştirmiştir.^[68,69] Pulmoner rehabilitasyonla ilgili yakın zamanlı randomize kontrollü sildenafil çalışması şiddetli PH'ı olmayan KOAH hastalarında iyileşme göstermede başarısız olduğu izlenmiştir.^[70] Buna karşılık, randomize kontrollü küçük bir çalışma şiddetli PH-COPD hastalarında sildenafilin uzun süreli kullanımına, 6DYM'de artış ve PAB'ta azalma eşlik ettiği bildirilmiştir.^[71] Bu nedenle, şiddetli PH bulunmayan KOAH hastalarında sildenafilin uzun dönem faydalı etkileriyle ilgili kesinlikle yeterli kanıt yoktur.

Ek olarak, bu ajanın şiddetli PH-KOAH hastalarındaki etkisi hala netleşmemiştir.

PH-KOAH'ta riociguatin akut etkisi değerlendirildiğinde, gaz değişiminde (çoklu soy gaz eleme tekniği teknolojisi) büyük bir bozulma olmadan pulmoner hemodinamiklerde iyileşme bildirilmiştir (H.A. Ghofrani ve arkadaşları, yayımlanmamış sonuçları, Ekim 2013), bu yüzden bu endikasyonla ilgili ileri çalışmalar gerekmektedir.

KOAH ve akciğer fibrozisi için öneriler

Şiddetli PH ve kronik obstrüktif ya da restriktif akciğer hastalığı olan hastalara odaklı uzun dönem randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu hastalarda PAH onaylı ilaçların kullanımıyla ilgili güvenilir bilgi sadece bu tip bir yaklaşımla sağlanacaktır. Bu gibi çalışmalarda, altta yatan patofizyolojideki büyük farklılıklar nedeniyle, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı ayrı ayrı araştırılmalıdır. Akciğer fonksiyon testi, kardiyopulmoner egzersiz testi ve akciğer havayolu ve parankimal hastalık ile PH'in şiddetine klinik ve BT kanıtlarına göre karar verilerek, tedavi önerileri ve sınıflandırma ile ilgili olarak aşağıdaki PH hasta grupları ayırt edilebilir (Tablo 2):

1. Hafif obstrüktif ya da restriktif akciğer hastalığı

Tablo 2. Kronik akciğer hastalığı ortamında PH yönetimi

Altta yatan hastalık	İstirahatteki	İstirahatteki	İstirahatteki
	mPAP <25 mmHg	mPAP ≥25 ve <35 mmHg	mPAP ≥35 mmHg*
Tahmini FEV1 >%60 ile birlikte KOAH	PH yok	PH sınıflandırması belirsiz	PH sınıflandırması belirsiz:
Tahmini FVC >%70 ile birlikte IPF	PAH tedavisi önerilmez	PAH-onaylı ilaçlar ile tedaviye destek destekleyen şuanda hiçbir bilgi yok	Grup 1(PAH) ve eşlik eden akciğer hastalığı ve grup 3 (akciğer hastalığı nedeniyle oluşan PH)
BT: Havayolu veya parankimal anormalliklerin sadece orta derecede olması ya da bulunmaması			
Tahmini FEV1 <%60 ile birlikte KOAH	PH yok	PH-COPD, PH-IPF, PH-CPFE	PH sınıflandırması belirsiz:
Tahmini FVC <%70 ile birlikte IPF	PAH tedavisi önerilmez	PAH-onaylı ilaçlar ile tedaviye destek destekleyen şuanda hiçbir bilgi yok	Şiddetli PH-COPD, şiddetli PH-IPF, şiddetli PH-CPFE
BT'de kombine pulmoner fibrozis ve amfizem			Kötü prognozdan dolayı bireysel hasta bakımı için hem PH hemde kronik akciğer hastalığında uzman olan merkeze sevk edin; randomize kontrollü çalışma gereklidir.

*Daha düşük PA basınçları KOAH/DPLD'li ve azalmış kardiyak endeks ya da sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda klinik açıdan anlamlı olabilir. CPFE: Kombine pulmoner fibrozis ve amfizem; m PAP: Ortalama pulmoner arter basıncı; diğer kısaltmalar Tablo 1'deki gibidir.

ve akciğer fonksiyon testinde hafif düzeyde bozulma ve BT analizinde büyük parankimal ya da havayolu bozuklukları tespit edilen ve klinik olarak anlamlı PH olan hastalar belirtilmelidir. Bu tip hastaların PAH (grup 1) ve eşlik eden akciğer hastalığına sahip olduğu ya da PH'nin akciğer hastalığıyla oluştuğu (grup 3) tanısız ikilemdir (önceden bahsedilen durumlara bakınız). Bu nedenle bu hastalar, yüksek çözünürlüklü BT, hemodinamik veriler, solunum fonksiyon testi ve kardiyopulmoner egzersiz testini içeren kapsamlı tanısız çalışmanın yapılması gereken uzman bir merkeze yönlendirilmelidir. IPF'de PH olma olasılığı KOAH'tan çok daha azdır.

2. Daha şiddetli obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı (tahmini FVC <%70 olan IPF; tahmini FEV <%60 olan KOAH) ve daha az ağır PH'ı (mPAP \geq 25 mmHg ve mPAP <35 mmHg; PH-KOAH, PH-IPF) ve kombine pulmoner fibrozis ve amfizemi olan ve PH eşlik eden (mPAP \geq 25 mmHg ve mPAP <35 mmHg; PH-CPFE; akciğer hacimleri bu hastalarda korunabilir) olan hastalar sınıflandırılmalıdır. Kronik akciğer hastalığı ve PH ile başvuran hastaların çoğunluğunu bu grup oluşturur. Burada, PH onaylı ilaçla tedaviyi hiçbir veri şuanda desteklememektedir. Bundan başka, bu hastalardaki egzersiz kısıtlaması çoğunlukla dolaşım bozukluğundan ziyade ventilatuvar bozukluğa bağlı olduğundan, PAH tedavisinin faydası tartışmalıdır. Ayrıca, vazodilatörler özellikle KOAH'ta gaz değişimini bozabilir. Bu durum, vasküler değişikliklerin hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı gerçeğini dışlamaz ve bu açıdan gelecekteki terapötik hedef olabilir. Fakat, bu konuyla ilgili kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. Daha şiddetli obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı ya da bunların bir kombinasyonu ile tanımlanan ağır ve şiddetli PH varlığı önceki metinde tanımlandığı gibi (mPAP \geq 35 mmHg; şiddetli PH-KOAH; şiddetli PH-IPF; şiddetli PH-CPFE) ayırıldılmalıdır. Bu hastalar daha kötü prognoza sahiptir ve hem PH hem de kronik akciğer hastalığı konusunda uzman merkezlere bireysel hasta bakımı için sevk edilmelidir. Bu hastaların bazılarında, ayrıntılı hemodinamik veri analizinde, düşük ya da düşük normal kardiyak debi (bazal durumlar) ve/veya egzersiz testiyle yetersiz artan bir pik oksijen kullanımı kısıtlanmasına büyük ölçüde katkıda bulunabilir ve bu yüzden, fiziksel aktivite ve artmış sağ kalp ardyükü hemodinamik bozulmanın temel nedenidir. Bu hastalar, saptandı-

ğında, tercihen randomize kontrollü çalışmalara dahil edilmelidir. Ayrıca, şu an için hassas tedavi yaklaşımı olarak PHA onaylı ilaç kullanımı ve prospektif kayıt çalışmalarına dahil etme, gaz değişimi (PaO₂, PaCO₂) nin yakın takibi ile bu alt popülasyon için düşünülebilir. Gaz değişimi bozulmuş (hipoksik vazokonstriksiyon nedeniyle) ya da iyileşmiş (ilaca bağlı CI indeks artışı nedeniyle normoksik vazodilatasyon ve daha yüksek santral venöz oksijen saturasyonu) bulunabilir.

4. Son dönem obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı ve bunların kombinasyonu bulunan hastalar da bu grup içine dahil edilmelidir. Bu hastalarda, PAH onaylı ilaçların kullanımı, şimdiye kadar, yaşam beklentisinin kısıtlı olmasından dolayı kabul görmemiştir. Bununla birlikte, güncel bilgiler transplantasyon için köprülemenin "Uyanık ekstrakorporeal membran oksijenasyonu" (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu)^[72] ve uzun dönem noninvazif (noktürnal) ev tipi mekanik ventilasyonun bu hastaların yaşam beklentisini önemli ölçüde uzatabilir görüşüne karşı çıkmaktadır. Kontrollü çalışmalarda, PAH onaylı ilaçların yaşam kalitesini ve egzersiz kapasitesini iyileştirip iyileştiremeyeceği, klinik kötüleşme zamanını uzatma ve mekanik destek ya da ekstrakorporel membran oksijenasyonu desteği alan ve PH'nin eşlik ettiği son dönem obstrüktif ve restriktif akciğer hastalığı hastalarında sağkalımı iyileştirme ve transplantasyona köprü olma konusundaki etkileri ele alınmalı ve değerlendirilmelidir.

Sarkoidoz, sistemik skleroz ve nadir akciğer hastalıklarının spesifik yönleri

Hasta serilerinde sarkoidoza bağlı pulmoner hipertansiyonun yaygınlığı yaklaşık %5'tir.^[73] Bununla birlikte, PH varlığını gösteren akciğer fonksiyon test sonuçlarına orantısız efor dispnesi, düşük PaO₂ ve düşük DLCO düzeyi^[74] olan hastalarda PH oranı %47 olarak bildirilmiştir ve sarkoidoz hastalarının %74'ü akciğer transplantasyonu için listeye alınmıştır.^[75] PH-SA hastalarının 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %60'tır^[76] ve PH bağımsız olarak kötü prognoz belirleyicisidir. PH, dikkate değer patofizyolojik heterojeniteyi yansıtabilecek şekilde, çok az ya da hiç intersitisyel akciğer hastalığı kanıtı olmadan ortaya çıkabilir.^[75] Pulmoner vasküler yatağın fibrotik ablasyonu, santral pulmoner damarların lenfadenopati ya da mediastenal fibrozis tarafından sıkıştırılması, pulmoner venozoklüzif hastalık, sol ventrikül disfonksiyonu, portopulmoner hipertan-

siyon ve pulmoner damarların granülomlar nedeniyle invazyonu nedeniyle oluşan bir intrinsek vaskülopati gibi mekanizmalar PH-SA patogenezinde katkıda bulunur.^[76] PH-SA'nın tedavisinde altta yatan sarkoidozun tedavisi, istirahat hipoksemisinin düzeltilmesi ve seçilmiş hastalarda akciğer transplantasyonu için sevk edilmesi PH-SA'nın tedavisini oluşturur. Vazoaktif tedavide olduğu gibi, pulmoner hemodinamik veriler ve egzersiz kapasitesindeki akut ve kronik iyileşmeler inhale NO, intavenöz epoprostenol, bosentan, sildenafil ve inhale iloprost için bildirilmiştir.^[77-79]; bununla birlikte, henüz büyük kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hastaların bireysel bazda tedavilerinin düzenlenmesi ve takipleri için PH-SA uzmanı olan merkezlere sevki önerilmektedir.

Sistemik sklerozu olan hastalarda, IPAH'takine benzer hemodinamik özelliklerle birlikte, hem pulmoner fibrozis hem de PH gelişebilir.^[80] Bu durumda PH'nın grup 1 ya da grup 3 olarak sınıflandırılması genellikle zorluk yaratır ve uzman merkezlerde karar verilmesi en uygun yaklaşımdır. Sistemik skleroz, PH ve interstisyel akciğer hastalığında, PAH tedavisi ile ilgili sadece retrospektif çalışmalar mevcuttur ve bu çalışmalarda faydalı etkiler net değildir.^[81] Nadir akciğer hastalığı olan ve yakın gelecekte herhangi bir randomize kontrollü çalışmanın gerçekleştirilmesinin çok olası olmadığı hastalıklarda, bu popülasyonda PH yaygınlığı hakkında güvenilir bilgi elde etmek ve PH odaklı terapinin klinik faydasının olup olmayacağıyla ilgili hipotez oluşturabilmek için kayıt çalışmaları desteklenmelidir. Ciddi kifoskolyoz,^[82] obezite-hipoventilasyon,^[24] Langerhans hücre granülopatisi^[25,26] ve ileri lenfanjiyoleiyomiyomatozisi^[27] olan hastalarda, PAH onaylı ilaçlara yanıtlarla ilgili bireysel sonuçlar vaka raporları bildirilmiştir.

Dr. Seeger, Pfizer ve Bayer HealthCare'den konuşmacı ücreti aldı; ve danışman ücreti Bayer Pharma AG'den. Dr. Barberà, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline ve Pfizer'dan gönüllülük ve danışmanlık ücreti aldı; ve onun enstitüsü Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Novartis, ve Pfizer'dan araştırma başışı aldı. Dr. Champion, Bayer, Gilead, ve Pfizer'a danışman olarak çalıştı; Aires Pharmaceuticals'den araştırma fonu aldı. Dr. Coghlan, Actelion, GlaxoSmithKline, Bayer ve United Therapeutics'den danışmanlık ve eğitim ücreti ve Actelion'dan donanım desteği aldı. Dr. Cottin, Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer'dan konuşmacı ücreti, toplatılar için fon, çalışmalara katıldığı

işim enstitüsü başış ve danışma kurulu üyesi olduğu için ve danışmanlık için ücret aldı. Dr. De Marco, Actelion ve Gilead'dan gönüllülük ve danışmanlık ücreti, United Therapeutics ve Novartis'ten araştırma başışı aldı. Dr. Galiè, Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'te danışma kurulunda görev yaptı; Eli Lilly, Pfizer, Bayer-Schering ve GlaxoSmithKline'dan konuşmacı ücreti aldı; ve enstitüsü Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'ten araştırma başışı aldı. Dr. Ghio, Actelion ve Pfizer için danışmanlık yaptı. Dr. Gibbs, Gilead, Novartis, Actelion için danışmanlık yaptı; Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer ve United Therapeutics'te danışma kurulu üyesi olarak görev yaptı ve konuşmacı ücreti aldı; ve United Therapeutics'ten araştırma fonu aldı. Dr. Martinez Amgen, Boehringer Ingelheim, Carden Jennings, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Icaria, Janssens, MedImmune, Merck, Nycomed/Takeda, Pfizer ve Vertex'te danışma kurulunda çalıştı; Centocor, Forest, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssens, Nycomed/Takeda ve Stromedix yönlendirme komitesine ya da veri ve güvenlik izleme kurullarına katıldı; American Institute for Research, Axon, Grey Healthcare ve Sudler ile birlikte danışma telekonferansına katıldı; ve Bayer, Forest, GlaxoSmithKline, Nycomed ve Takeda için konuşmacı olarak görev yaptı; Incite, Foundation for Improving Patient Care, Inova Health System, Medscape/WebMD, NACE, NCME, Peer Voice, Projects in Knowledge, St. John's Hospital, St. Mary's Hospital, University of Illinois/Chicago, University of Texas Southwestern, UpTo-Date ve Wayne State University için sürekli tıp eğitimi programlarında danışmanlık yaptı; Informa'dan telif hakkı aldı. Dr. Simonneau'nun Actelion, Bayer, Eli Lilly, Novartis, Pfizer ve GlaxoSmithKline ile finansal ilişkileri vardır; Actelion'dan danışmanlık ve ders ücretleri aldı. Dr. Vahiery, Actelion Pharmaceuticals, Bayer Schering Eli Lilly, GlaxoSmithKline, and Pfizer'dan ders ücreti aldı ve danışma kurulu üyesi olarak görev yaptı; ve Actelion Pharmaceuticals, Merck, Bayer Schering, GlaxoSmithKline ve Pfizer'dan danışmanlık ücreti aldı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili söylenecek hiçbir ilişkilerinin olmadığını raporladı.

KAYNAKLAR

1. Chaouat A, Bugnet A-S, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.

2. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373–80.
3. Carlsen J, Hasseriis Andersen K, Boesgaard S, Iversen M, Steinbrüchel D, Bøgelund Andersen C. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:347–54.
4. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:557–64.
5. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993–8.
6. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912–8.
7. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–8.
8. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913–21.
9. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:650–6.
10. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2013;85:456–63.
11. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357–67.
12. Minai OA, Santacruz JF, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2012;106:1613–21.
13. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2008;76:288–94.
14. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715–21.
15. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101: 2153–9.
16. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–52.
17. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: the effect of pulmonary hypertension. *Respirology* 2011;16:451–8.
18. Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26:7–19.
19. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–11.
20. Cottin V, Nunes H, Brillet P-Y, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–93.
21. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009;136:10–5.
22. Shlobin OA, Nathan SD. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. *Eur Respir J* 2012;39:1520–33.
23. Dobarro D, Schreiber BE, Handler C, Beynon H, Denton CP, Coghlan JG. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and metaanalysis of the published data. *Am J Cardiol* 2013;111:278–85.
24. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J Obes* 2012;2012:505274.
25. Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, et al. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142:1150–7.
26. Kiakouama L, Cottin V, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Humbert M, Cordier JF. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X: long-term improvement with bosentan. *Eur Respir J* 2010;36:202–4.
27. Cottin V, Harari S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension in lymphangioliomyomatosis: characteristics in 20 patients. *Eur Respir J* 2012;40:630–40.
28. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379:537–46.
29. Manika K, Pitsiou GG, Boutou AK, et al. The impact of pulmonary arterial pressure on exercise capacity in mild-to-moderate cystic fibrosis: a case control study. *Pulm Med* 2012;2012:252345.
30. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–40.
31. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914–21.
32. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung dis-

- ease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:744–50.
33. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 36:819–25.
 34. Nathan SD, Cottin V. Chapter 12. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Monogr* 2012;57:148–60.
 35. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600–7.
 36. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
 37. Blanco I, Ribas J, Xaubet A, et al. Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 2011;110:638–45.
 38. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:800–6.
 39. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. *Chest* 2012;142:1166–74.
 40. Hoeper MM, Andreas S, Bastian A, et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154 Suppl 1:S45–53.
 41. Weinmann GG, Chiang Y-P, Sheingold S. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): a study in agency collaboration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:381–4.
 42. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1983;128: 163–5.
 43. Burke CM, Glanville AR, Morris AJ, et al. Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension. *Thorax* 1987;42:131–5.
 44. Spiekeroetter E, Fabel H, Hoeper MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:524–8.
 45. Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, et al. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 2002;57:473–6.
 46. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–8.
 47. Voswinkel R, Reichenberger F, Enke B, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:824–32.
 48. Network TIPFCR, Zisman DA, SM, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty R, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010;363:620–8.
 49. Günther A, Enke B, Markart P, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007;29:713–9.
 50. King J, Talmadge E, Behr J, et al. BUILD-1: a randomized placebocontrolled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75–81.
 51. King J, Talmadge E, Brown KK, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:92–9.
 52. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:641–9.
 53. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131:897–9.
 54. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest* 2013;143:1699–708.
 55. Seeger W, Pullamsetti SS. Mechanics and mechanisms of pulmonary hypertension-Conference summary and translational perspectives. *Pulm Circ* 2013;3:128–36.
 56. Dumitrascu R, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Activation of soluble guanylate cyclase reverses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation* 2006;113:286–95.
 57. Ghofrani H, D’Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (CHEST-1). *N Engl J Med* 2013;369:319–29.
 58. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (PATENT-1). *N Engl J Med* 2013; 369:330–40.
 59. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792–9.
 60. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:785–92.
 61. Hoeper MM, Halank M, Wilkens H, et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013;41:853–60.
 62. Cottin V. Clinical case: combined pulmonary fibrosis and emphysema with pulmonary hypertension/clinical management. *BMC Res Notes* 2013;6 Suppl 1:S2.
 63. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009;69:1153–71.

64. Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension: a randomized controlled crossover trial. *PLoS One* 2012;7:e52248.
65. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–28.
66. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:15–21.
67. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–8.
68. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31:759–64.
69. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268–75.
70. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42:982–92.
71. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53:81–5.
72. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–8.
73. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129:1246–52.
74. Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barrett AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:108–16.
75. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25:783–8.
76. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61:68–74.
77. Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S8.
78. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009;135:1455–61.
79. Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26:110–20.
80. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151–7.
81. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis and Rheum* 2011;63:2456–64.
82. Hosokawa Y, Yamamoto T, Yabuno Y, et al. Inhaled nitric oxide therapy for secondary pulmonary hypertension with hypertrophic obstructive cardiomyopathy and severe kyphoscoliosis. *Int J Cardiol* 2012;158:e20–1.

Anahtar sözcükler: Kombine pulmoner fibroz ve amfizem; akciğer fibrozu; KOAH-tükenmiş dolaşım rezervi; tükenmiş solunum rezervi; kronik akciğer hastalığında pulmoner hipertansiyon.

Key words: Combined pulmonary fibrosis and emphysema; COPD; exhausted circulatory reserve; exhausted ventilatory reserve; lung fibrosis; pulmonary hypertension in chronic lung disease.