

14. Pulmoner Hipertansiyon Hastasının Yoğun Bakım Yönetimi

Uzm. Dr. Deniz DOĞAN MÜLAZİMOĞLU¹, Prof. Dr. Akın KAYA²

¹ SBÜ, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Pulmoner hipertansiyon hastalarında yoğun bakım takibi son derece zor ve mortalitesi yüksek bir alandır. Hastaları yoğun bakıma getiren nedenler farklı olsa da akut dekompanze sağ kalp yetmezliği sonucu ortaktır. Bu hastaların yönetiminde bir yandan hastayı dekompanzasyona götüren etiyolojinin anlaşılması ve bunun ortadan kaldırılması; diğer yandan akut sağ kalp yetmezliği kaskadından hastanın çıkartılması gereklidir. Hastalarda hızlı değişen hemodinaminin yakın takibi bu süreçte kritik önem taşır. Biyokimyasal belirteçler hem prognozu öngörmeye hem de tedavinin takibinde faydalıdır. Tedavide diüretikler ve gerekli ise hemofiltrasyon, inotrop ve vazopressör ajanlar, pulmoner vazodilatör ilaçlar, oksijen desteği, ventilasyon desteği ve akciğer nakli şansı olan hastalarda köprüleme amacı ile ECMO seçenekler arasındadır.

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH) hastasının yoğun bakım takibi son derece yüksek mortalitenin söz konusu olduğu bir alandır. Son yıllarda PH tedavisinde görülen gelişmelere rağmen, yoğun bakımda bu hastaların takibinde yapılmış, büyük randomize kontrollü çalışmalar maalesef yoktur. Bu konuda literatüre bakıldığında, çoğunlukla hayvan çalışmaları, gözlemsel araştırmalar, vaka serileri ve en çok da uzman görüşlerinin yayınladığı görülmektedir. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi-Pulmoner Hipertansiyon sayısının bu bölümünde, bu nedenle güncel kanıta dayalı tip verilerinin yanı sıra, bu konuda uzman konsensuslarına da başvurulmuştur.

PULMONER HİPERTANSİYON HASTASINI YOĞUN BAKIMA GETİREN NEDENLER

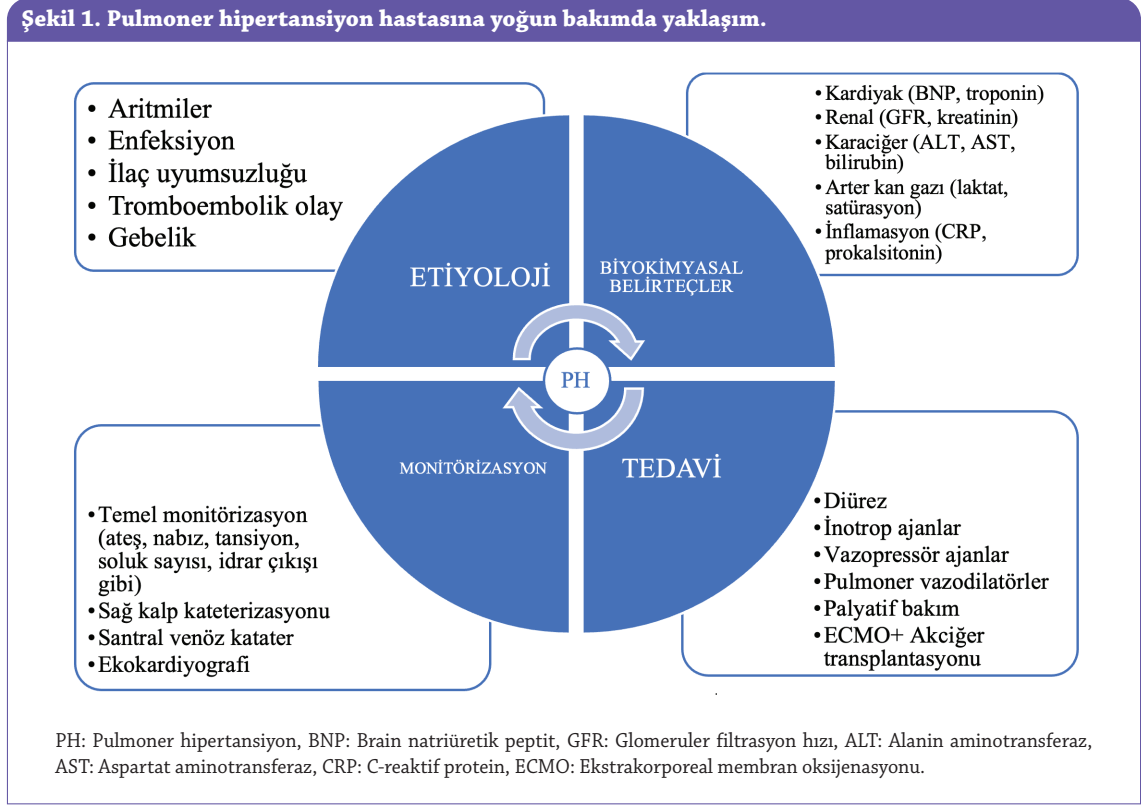
Pulmoner hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastaları yoğun bakıma getiren nedenler arasında pulmoner vazodilatör tedavilerin değiştirilmesi veya

ilaç uyumsuzluğu, diüretiklerin kesilmesi, bakteriyemi, septik şok, kardiyak aritmiler ve gebelik bulunur (Şekil 1) (1).

Supraventriküler aritmiler akut dekompanze hastalarda sık görülür, ancak aritminin dekompanzasyonun nedeni mi yoksa dekompanzasyon sonucu oluşan sağ kalp dilatasyonunun sonucu mu olduğunu anlamak zordur (2).

Dekompanzasyonu tetikleyen neden enfeksiyöz de olabilir. Özellikle bu durumda etkeni saptamak hayati önem taşır. İntravenöz pulmoner vazodilatör tedavi alan hastalarda (epoprostenol veya treprostiniil gibi) kataterler sistematik olarak kontrol edilmelidir. *Micrococcus* veya *Staphylococcus epidermidis* bu hastalarda katater enfeksiyonu etkeni olabilir (3). Öte yandan sağ kalp yetmezliğinde, sağ kalbin dilatasyonuna sekonder olarak kardiyak output'un düşmesi nedeni ile bağırsaklardan bakteriyel translokasyon olabilir ve bu da sepsisemiye neden olabilir (4).

Şekil 1. Pulmoner hipertansiyon hastasına yoğun bakımda yaklaşım.



Tromboembolik olaylara PH hastalarında endotel disfonksiyonu nedeni ile yatkınlık vardır ve akut sağ kalp yetmezliğine neden olabilir. Hastanın antikoagülan kullanım durumu da göz önünde bulundurularak, akut bozulan hastada tromboemboli açısından inceleme yapılması önem taşır.

Tüm diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, PH'da da ilaç uyumsuzluğu hastanın kötüleşmesine neden olan önemli bir faktördür. Hastalar bu açıdan düzenli olarak sorgulanmalıdır.

SAĞ VENTRİKÜLDE GELİŞEN AKUT DEKOMPANZASYONUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

Pulmoner hipertansiyon hastasını yoğun bakıma getiren nedenler farklı olsa da dekompanzasyonun mekanizması aynıdır. Yukarıda anlatılan nedenlerden herhangi biri sonucunda PH hastasında kurulan kırılğan dengenin bozulması ile hastayı akut sağ kalp yetmezliğine götüren kaskad tetiklenir.

Pulmoner hipertansiyonda progresif olarak artan pulmoner vasküler rezistans (PVR) sağ ventrikül afterload'unun artmasına neden olur. Bu da sol ventriküle göre daha zayıf olan sağ ventrikülde duvar gerimini artırır. Myokardiyal remodeling başlar. Bu aşamada bir miktar sağ ventrikül hipertrofisi olabile de sonuçta sağ ventrikül artan gerime karşı koyama-

arak dilate olur, sistolik disfonksiyon gelişir ve sağ ventrikül end-diyastolik basıncı yükselir. Sağ ventrikülün output'unun azalması, sol ventrikül dolumunu azaltarak kardiyak output'u da düşürür. Bunun sonucunda doku perfüzyonu ve oksijenasyonu bozulur. Sağ ventrikül dolum basınçlardaki artış ise periferik venöz konjesyona sebep olur ve dokulardaki perfüzyonun daha da bozulmasına sebep olur.

Sağ kalp yetmezliği görüldüğü üzere her ne kadar sistemik olarak tüm organları etkilese de, bu etkiler başlıca karaciğer, böbrek ve bağırsaklarda görülür (5-10). Çok kanlanan bu organlar, konjesyondan hemen etkilenir. Bu organlarda bozulan perfüzyon sonucunda su ve tuz tutulumu ile bakteriyel translokasyon gerçekleşir; bunlar da akut sağ kalp yetmezliğini daha da kötüleştirir. Bu kısır döngü nedeni ile yoğun bakımda PH hastalarının mortalitesi son derece yüksektir.

HASTALARIN MONİTÖRİZASYONU

Temel yaşamsal parametrelerin her yoğun bakım hastasında olduğu gibi monitörizasyonu gereklidir. Kan basıncı takibi yakın olarak yapılmalıdır ve kardiyak output'un azalması sonucu kan basıncı da düştüğünde inotrop ve vazopressörlerle desteklenmelidir. Düşük kardiyak output, ensefalopati, huzursuzluk, sindirim intoleransı, idrar çıkışının azalması ile de

kendini gösterebilir. Arteriyel oksijen satürasyonu takibi hem pulse oksimetre ile hem arter kan gazının takibi ile sağlanabilir. Hastaların, daha önce de anlatıldığı üzere, bakteriyemiye yatkınlıkları nedeni ile ateş takibi prognozda önem taşır.

Temel monitörizasyon dışında kardiyak fonksiyonların ve pulmoner arteriyel basıncın takibi de önerilir (11). Bu amaçla kardiyak kateterizasyon, santral venöz kateterizasyon, transtorasik ekokardiyografi önerilen yöntemler arasındadır (Şekil 1).

Sağ kalp kateterizasyonu, sağ kalbin ventriküler preload ve afterload'unun en isabetli ölçümü için önerilir. Sağ atriyum basıncı ve kardiyak output yoğun bakımda PH hastasının yönetiminde temel tedavi hedefleri ve prognostik faktörlerdir (12). Pulmoner arter kateterinin, yoğun bakıma girişten sonraki ilk 3 günde yerleştirilmesinin sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (4). Bu temelde gerçekleştirilen bir başka araştırmada ise, ancak diürez veya yeni bir PH ilacı başlama kararına etki ediyorsa kateter yerleştirilmesinin sağkalıma etki ettiği açıklanmıştır (13). Her iki çalışmada da, pulmoner arter kateterinin yerleştirilecekse erken aşamada yapılması gerektiği, son çare olarak başvurulduğunda mortaliteye etkisinin gösterilemediği açıklanmıştır. Öte yandan invaziv hemodinamik monitörizasyon, enfeksiyon ve aritmi riski ile birlikte düşünülmelidir.

Santral venöz kateter ile hem santral venöz basınç ölçülebilir ve sağ ventrikül preload'una dair fikir edinilerek diüretik tedavi planı yapılabilir. Hem de santral venöz oksijen satürasyonu ölçülerek doku oksijenizasyonuna bakılabilir. Santral venöz oksijen satürasyonunda ani düşüş, laktat artışı ve idrar çıkışında azalma mortalite açısından uyarıcıdır. Santral venöz basınç ve oksijen satürasyonu ölçümü yoğun bakımda takip edilen PH hastaları için rutin olarak önerilmektedir (14).

Transtorasik ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonuna bir alternatif olabilir. Perikardiyal efüzyon, vena kava inferior çapı ve kollapsibilitesi, sağ atriyum çapı, triküspit regürjitasyon miktarı, triküspit kapağın anüler planda sistolde yer değiştirmesi (TAPSE), sol ventrikül fonksiyonları takip edilebilir. Yoğun bakımda takip edilen ve PH takibi amacı ile pulmoner arter kateteri olan 40 hastada yapılan bir çalışmada, ekokardiyografi ile kateter korelasyonu incelenmiş ve ekokardiyografide triküspit regürjitasyon jet akım hızı kullanılarak elde edilen pulmoner arter basıncının, kateter aracılığı ile ölçülen değerle korele olduğu gösterilmiştir (15).

BİYOKİMYASAL TAKİP PARAMETRELERİ

Pulmoner hipertansiyon hastasının takibinde biyokimyasal belirteçlerin hem tedavi gidişatının değerlendirilmesi hem de mortalitenin öngörülmesi için yardımcı olabileceği bilinmektedir. Kardiyak belirteçler (BNP ve NT-proBNP, troponin), böbrek fonksiyon testleri (glomerüler filtrasyon hızı ve kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (transaminler ve bilirubin), doku oksijenasyonu göstergeleri (arter kan gazı ve laktat) ile enfeksiyon/inflamasyon belirteçleri (CRP ve prokalsitonin) bu amaçla kullanılabilir (Resim 1).

Kardiyak belirteçlerin PAH hastalarının uzun dönem sonuçları ile ilişkileri çeşitli çalışmalarla incelenmiştir (16-18). Akut pulmoner embolide de BNP/NT-proBNP ve troponin akut sağ kalp yetmezliği göstergeleri olarak kabul edilmiştir (19-22). Fransa'da yapılan bir çalışma ile yoğun bakımda takip edilen akut kötüleşmiş PAH hastalarında BNP sağkalımla ilişkili iken troponin ilişkili bulunmamıştır (1). Polonya'da yapılan bir çalışmada da yoğun bakıma yatışta kaydedilen troponin değeri sağkalımla ilişkilendirilememiştir (23).

Böbrek fonksiyon testlerinin takibi diürezin hayati rolü olan bu hasta grubunda son derece önemlidir. Kreatinin, GFR günlük, idrar çıkışı kritik hastalarda saatlik takip edilmelidir. İdrar çıkışının azalması akut kötüleşmenin işareti olabilir. GFR'nin azalması kardiyak output'un azalması ile koreledir. Kreatinin ise hem kardiyak output'tan hem de doku oksijenasyonundan etkilenir (24).

Karaciğer fonksiyon testleri takibi ile akut konjestif hepatopati erken tespit edilebilir. Multiorgan disfonksiyonuna gidişte transaminazlar artar.

Arter kan gazı incelemesi ile arteriyel kanda oksijen satürasyonu takip edilirken, aynı zamanda doku oksijenasyonunun önemli bir göstergesi olan laktat seviyeleri belirlenebilir.

İnflamasyon belirtici olan CRP seviyesi enfeksiyona sekonder dekompanze olan PH hastasında tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (1). Ancak akut sağ kalp yetmezliğinde gelişen sistemik inflamasyon yanıtı da CRP'nin ılımlı artışını açıklayabilir. Bu noktada prokalsitonin ölçümü enfeksiyon-inflamasyon ayrımında rol oynayabilir (14).

HASTANIN YÖNETİMİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Pulmoner hipertansiyon hastalarını yoğun bakıma getiren etiyolojiler farklı olsa da yoğun bakım takibinde aslanan dekompanze sağ kalp yetmezliğinin yö-

netimdir. Hipotansiyon gelişmesi akla ilk olarak sıvı resüsitasyonunu getirir de PH hastasında hipotansiyona neden olan kardiyak output'un düşmesidir. Bu amaçla hemodinaminin optimizasyonu hedeflenir. Diüretikler ve gerekli ise hemofiltrasyon, inotrop ve vazopressör ajanlar, pulmoner vazodilatör ilaçlar, oksijen desteği, ventilasyon desteği ve akciğer nakli şansı olan hastalarda köprüleme amacı ile ECMO seçenekler arasındadır (Şekil 1).

Diüretikler periferik venöz konjesyonu azaltırken sağ ventrikül preload'unu düşürerek, artmış afterload'a karşı çalışan ve yetmezliğe giden sağ ventrikülün iş yükünü azaltmayı hedefler. Ancak bunun sağlanması için kardiyak output'un yeterli olması ve böylece glomerül filtrasyonunun sağlanabilmesi gereklidir. Bunun için inotrop ajanlar kullanılabilir.

İnotrop ajanlar kardiyak output'u arttırarak sistemik dolaşımın devamına ve doku oksijenasyonunun sağlanmasına katkıda bulunur. Bu amaçla dobutamin en sık kullanılan inotrop ajandır. Çoğunlukla düşük dozlarla başlanarak kardiyak output'un düzeltilebildiği noktaya kadar dozu arttırılır (2.5-10 µg/kg/dakika), çok yüksek dozlarda sistemik vasküler rezistansın düşmesine neden olabilir, bu nedenle 20 µg/kg/dakika üzerine çıkılması tavsiye edilmez. Milrinon ve levosimendan ise dobutamine alternatif olarak kullanılacak ajanlardır. Milrinon, miyokardiyal kontraktibilitiyi arttırırken, sol ventrikül afterloadunu düşürür. Pulmoner arter basıncını düşürdüğünü gösteren çalışmalar da vardır (25). Levosimendan'ın prelinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiştir ancak klinik çalışmalarda henüz kanıtlanamamıştır (26,27).

Vazopressör ajanlar ise multiorgan yetmezliğine sekonder azalan sistemik vasküler direnci arttırmak için kullanılırlar. Böylece perfüzyon basıncı korunmaya çalışılır. Bu amaçla en sık noradrenalin kullanılır ve kan basıncına göre dozu titre edilir (0.05-1 µg/kg/dakika). Vazopressin de prelinik çalışmalarda gösterilen pulmoner vazodilatör etkileri nedeni ile tercih edilebilir ancak bu etkinin klinik önemi henüz netleşmemiştir (28,29).

Pulmoner vazodilatör ilaçların tamamı sağ ventrikül afterload'unu düşürmek üzere kullanılabilir. Kritik hastada hızlı etki başlangıcı ve yüksek etkinliği nedeni ile sıklıkla intravenöz prostasiklin analogları kullanılır. Yeni tanı PAH hastalarında gelişen akut dekompanzasyonda üçlü tedavi (IV epoprostenol, oral fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü ve endotelin reseptör antagonisti) başlanması kısa ve orta dönem morta-

liteyi olumlu etkiler (30). Epoprostenolün mesh nebulizatörle aerosolize edildiği ve yüksek akımlı nazal oksijen cihazı (HFNO) aracılığı ile hastaya ulaştırıldığı bir çalışmada ekokardiyografi ile ölçülen ortalama PAB değerinin düştüğü, kardiyak output'un arttığı ve inhale edilen oksijen fraksiyonunun (FiO_2) azaldığı görülmüştür (31). Bir başka çalışmada ise HFNO aracılığı ile verilen inhale epoprostenol SpO_2/FiO_2 oranını %20 oranında düzeltmiştir (32).

Oksijen desteği periferik oksijen saturasyonu %90'nın üzerinde olacak şekilde sağlanmalıdır. Bu amaçla konvansiyonel oksijen inhalasyonu yeterli değilse giderek yaygınlaşan HFNO cihazları da kullanılabilir. Non-invaziv mekanik ventilasyon kullanılabilir, ancak hipotansiyona neden olarak durumu kötüleştirebileceği akılda tutulmalıdır. İnvaziv mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. Zorunda kalındığında ise entübasyon sırasında gelişebilecek kardiyopulmoner kollapsı engellemek için dikkatli bir sedasyon ve preoksijenasyon gereklidir. Uzman görüşlerine bakıldığında, geri döndürülebilir bir etiyoloji (enfeksiyon gibi) yada akciğer nakli şansı söz konusu olmayan hastalarda palyatif bakım önerilmektedir (11,14,24).

Ekstrakorporal membran oksijenasyonunun (ECMO) transplantasyon şansı olan hastalar için köprüleme amacı ile kullanılması kabul görmüştür. Hastalığın ileri evresinde, transplantasyon şansı olmayan hastalar için kullanılması ise önerilmemektedir (14,24). Komplikasyona çok açık bir yöntem olduğundan ancak son çare olarak tercih edilebilir. Venö-arteriyel ve pulmoner arter-sol atriyum bağlantılı ECMO günümüzde sağ kalp yetmezliği gelişen hastalarda kullanılır. Hastalar ECMO ile akciğer nakil merkezine transfer edilebilir.

MORTALİTE

Yoğun bakımda PH hastasının mortalitesi tüm gelişmelere rağmen hala oldukça yüksektir ve genellikle %40 civarında raporlanmıştır (1,12,33). Aynı yoğun bakıma kabul edilen PH hastaları ile diğerleri karşılaştırıldığında bir yıllık sağkalım %48'e karşı %95.6 bulunmuştur (33). Bu çalışmada ileri yaş, bazal sağ kalp fonksiyonları ve organ disfonksiyonunun uzun dönem mortaliteyi öngören bağımsız risk faktörleri oldukları görülmüştür. Yoğun bakımda takip edilen grup 1 ve 3 PH hastalarının dahil edildiği bir çalışmada ise yoğun bakım mortalitesi %30, altı aylık mortalite %40 bulunmuştur. Diyaliz, vazopressör ve mekanik ventilasyon ihtiyacının hem yoğun bakım içi hem de altı aylık mortalitede etkili olduğu tespit edilmiştir. Pulmoner arter kateteri yerleştiril-

mesi ile diürez yönetimi veya pulmoner vazodilatör tedavisi değiştirilen hastalarda altı aylık mortalite azalmıştır (13).

SONUÇ

Pulmoner hipertansiyon hastalarında gelişen akut sağ kalp yetmezliği mortalitenin en sık sebebidir. Mortalitenin yüksek olduğu bu hasta popülasyonunun, tedavi seçeneklerinin tamamının uygulanabileceği özelleşmiş merkezlerde tedavi edilmeleri esastır.

Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastada tedavi seçenekleri hala sınırlıdır. Vasküler ve ventriküler remodelingi hedefleyen tedaviler ancak bu mekanizmaların tam olarak anlaşılması ile mümkün olabilir. İnvasiv-noninvasiv monitörizasyon, yoğun bakımda pulmoner vazodilatör ilaçların kullanımını, ECMO ve akciğer nakli hala büyük çalışmalara ihtiyaç duyan alanlardır.

KAYNAKLAR

1. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti L, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2010;35:1286-93.
2. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *American heart journal*. 2007; 153(1): 127-32.
3. Boucly A, O'Connell C, Savale L, et al. Infections liées aux cathéters veineux centraux tunnésés chez les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire traitée par prostacycline intraveineuse. *La Presse Médicale*. 2016;45(1):20-8.
4. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(10):1114-24.
5. Niebauer J, Volk H-D, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *The Lancet*. 1999;353(9167):1838-42.
6. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *The American journal of medicine*. 2000;109(2):109-13.
7. Dai D-F, Swanson PE, Krieger EV, et al. Congestive hepatic fibrosis score: a novel histologic assessment of clinical severity. *Modern Pathology*. 2014;27(12):1552-8.
8. Myers RP, Cerini R, Sayegh R, et al. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology*. 2003;37(2):393-400.
9. Megalla S, Holtzman D, Aronow WS, et al. Predictors of cardiac hepatopathy in patients with right heart failure. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2011;17(10):CR537.
10. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(7):589-96.
11. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2022.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-63.
13. Huynh TN, Weigt SS, Sugar CA, et al. Prognostic factors and outcomes of patients with pulmonary hypertension admitted to the intensive care unit. *Journal of Critical Care*. 2012;27(6):739. e7-. e13.
14. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
15. Mercado P, Maizel J, Beyls C, et al. Reassessment of the accuracy of cardiac Doppler pulmonary artery pressure measurements in ventilated ICU patients: a simultaneous Doppler-catheterization study. *Critical Care Medicine*. 2019;47(1):41-8.
16. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102(8):865-70.
17. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(5):1313-21.
18. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003;108(7):844-8.
19. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *American heart journal*. 2003;145(5):821-5.
20. Meyer T, Binder L, Hruska N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1632-6.
21. Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2006;97(9):1386-90.
22. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-7.
23. Kurzyna M, Żyłkowska J, Fijałkowska A, et al. Original article Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2008;66(10):1033-9.
24. Savale L, Weatherald J, Jais X, et al. Acute decompensated pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(146).
25. Botha P, Parry G, Dark JH, et al. Acute hemodynamic effects of intravenous sildenafil citrate in congestive heart failure: com-

- parison of phosphodiesterase type-3 and-5 inhibition. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2009;28(7):676-82.
26. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Critical care medicine*. 2007;35(8):1948-54.
 27. Kerbaul F, Rondelet B, Demester J-P, et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Critical care medicine*. 2006;34(11):2814-9.
 28. Sarkar J, Golden PJ, Kajiura LN, et al. Vasopressin Decreases Pulmonary-to-Systemic Vascular Resistance Ratio in a Porcine Model of Severe Hemorrhagic Shock. *Shock*. 2015;43(5):475-82.
 29. Scheurer MA, Bradley SM, Atz AM. Vasopressin to attenuate pulmonary hypertension and improve systemic blood pressure after correction of obstructed total anomalous pulmonary venous return. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;129(2):464-6.
 30. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *European Respiratory Journal*. 2014;43(6):1691-7.
 31. Li J, Gurnani PK, Roberts KM, et al. The clinical impact of flow titration on epoprostenol delivery via high flow nasal cannula for ICU patients with pulmonary hypertension or right ventricular dysfunction: a retrospective cohort comparison study. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2):464.
 32. Li J, Harnois LJ, Markos B, et al. Epoprostenol delivered via high flow nasal cannula for ICU subjects with severe hypoxemia comorbid with pulmonary hypertension or right heart dysfunction. *Pharmaceutics*. 2019;11(6):281.
 33. Tejwani V, Patel DC, Zein J, et al. Survival after an ICU hospitalization for pulmonary hypertension. *Chest*. 2018;154(1):229-31.