

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Kürşat Uzun, Emin Maden

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Giriş

Son yıllarda pulmoner arteriyel hipertansiyonun patogenezinin anlaşılmasındaki gelişmeler tedavide yeni alternatiflerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) bir milyon insanda yaklaşık olarak 1-2 olguda görülebilen mortal bir hastalık olup, özellikle 3 ve 4. dekatlarda daha sık görülmekle birlikte kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha fazla görülmektedir (1). Hemodinamik olarak PAH prekapiller bölgede vasküler remodelling'in bir sonucu olarak pulmoner vasküler dirençte progresif olarak artması ile karakterize olup sağ kalp yetmezliğine (2). Son yıllarda primer pulmoner hipertansiyon tedavisindeki olumlu gelişmeler bu hastalığın takip edilmesinde yüz güldürücü sonuçlar doğurmuştur. Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde, Kanada ve Avrupa'da pulmoner dolaşımı hedefleyen spesifik tedavi olarak en az 7 farklı ilaç bulunmaktadır. Endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz (PDE)-5 inhibitörleri ve prostanooidler PAH için en etkili tedaviyi oluşturmaktadır. Bu tedaviler ile egzersiz kapasitesinde, hemodinamik verilerde, hayat kalitesinde ve yaşam süresinde artma gözlenmiştir (3). Tedavide gözlenen birçok gelişmelere rağmen mortalite oranı halen belirgin olarak yüksektir (4). Bu nedenle tanı ve tedaviye erken başlamak prognoz için en önemli konudur.

Pulmoner arterial hipertansiyon akciğer damar sisteminin bir hastalığı olup ortalama pulmoner arter basıncının istirahatatta >25 mm Hg ve egzersizde >30 mm Hg olması ile birlikte pulmoner-kapiller kama basıncın 15 mm Hg den az olması ile tanı konulmaktadır. Tanı koyarken muhakkak surette akciğer hastalığı, hipoksemi, tromboembolizm ve sol ventrikül veya kapak hastalıklarına bağlı olarak gelişebilen sekonder pulmoner hipertansiyon nedenleri ekarte edilmelidir (6). PAH nadiren idiopatik gelişmekle (olguların %10'u ailesel) birlikte yaygın olarak kollagen doku hastalıkları, doğumsal kalp hastalıkları, portopulmoner hastalık, HIV ve anoreksik ajanların kullanılması ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir(6). İdiopatik PAH nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen EKO'nun yaygın olarak kullanılmasına bağlı olarak tanınabilirliği giderek artmaktadır. Avrupa da yapılan çalışmalarda yıllık sıklığın 2.4-7.6 olgu/1000000 kişi olduğu ve prevalansın ise 1000000 kişide 15-52 olgu olduğu bildirilmiştir. PAH sıklığının artması umulmaktadır (7,8).

PAH'lı hastaların prognozu son yıllarda patogenez ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak düzelmiştir. Bir yıllık yaşam oranı 1980 yıllarında %68 iken son yıllarda yaklaşık olarak %85 bildirilmiştir (9,10). Amerikan Kalp birliği ve Amerikan Kardiyoloji Enstitüsünün 2009 yılındaki toplantısında fonksiyonel klas II veya erken klas III hastalıklı WHO kategori I PAH'lı hastalarda sildenafil ve endotelin reseptör antagonistleri ilk seçenek tedavi olarak önerilmiştir. Parenteral prostanooidler WHO klas IV hastalığa sahip hastalarda başlanılmalıdır (11).

Pulmoner arter hipertansiyonun nedeni pulmoner arter endotel disfonksiyonu hastalığının erken bir bulgusu olmasına rağmen net olarak bilinmemektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon küçük pulmoner arterlerin bir hastalığıdır. Sağ kalp yetmezliğine ve buna bağlı olarak ölüme neden olan bu hastalığın pulmoner vasküler dirençte ilerleyici artmaya sebep olduğu düşünülen 3 esas faktör vardır, bunlar; vazokonstriksiyon, vasküler proliferasyon ve pulmoner damar duvarının remodelling ve in-situ trombozidir (5).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalığına sahip kişilerde oluşan belirti ve bulguların bu hastalığa özgü olmaması ayırıcı tanıda zorluklara ve PAH tanısının çok geç konulmasına neden olmaktadır. PAH konusunda yapılan bir çok değerli çalışmaya rağmen halen hastaların çoğuna hastalığın ileri dönemlerinde (fonksiyonel klas III ve IV) tanı konulmaktadır. Çünkü hastalığın ilk bulguları PAH'a özgü değildir. Son zamanlarda hafif PAH'lı hastalarda erken tedavinin faydası Galie ve ark. (12) çalışmasına kadar bilinmedi. Bu çalışmada New York Kalp Birliğinin klas II'li 185 PAH hastasına endotelin reseptör antagonisti

(bosentan) veya plasebo verilerek 6 ay süreyle takip edilmişlerdir. Sonuç olarak bosentan alan grupta pulmoner vasküler dirençte düzelme ve klinik olarak kötüleşme süresinin uzun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada 6 dk yürüme mesafesinde herhangi bir farklılık gösterilememiştir (12).

Kombinasyon tedavisi son zamanlarda PAH hastalığında daha iyi sonuçlara varmak için kullanılmıştır. Günümüze kadar kombinasyon tedavisi ile ilgili 3 çift kör randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. İlk çalışma 2004 yılında yayınlandı, 33 hasta üzerinde yapılan çalışmada bosentan ile birlikte epoprostenol veya plasebo uygulanmıştır. Bu çalışmada tedavi kolunda 2 ölüm meydana geldiği için yeterli sonuç çıkmamıştır (13). İkinci çalışma 2006 yılında yayınlandı, bu çalışmada bosentan tedavisi altındaki hastalarda iloprost'un eklenmesi değerlendirilmiştir. Kombine tedavisi hemodinamik ölçümleri, egzersiz kapasitesini, fonksiyonel düzeyini düzelttiği ve klinik kötüleşmeyi geciktirdiği bildirilmiştir (14). Son zamanlarda en geniş hasta sayısının (n: 267) yer aldığı kombine tedavi çalışmasında epoprostenol ile sildenafil çalışılmış hemodinami, hayat kalitesi ve klinik kötüleşmede gecikmede olumlu sonuçlar meydana getirmiştir (15).

Pulmoner hipertansiyon idiopatik PAH dışında kronik akciğer hastalıklarında daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu durum KOAH'lı hastaların %20-91'inde bildirilmiştir. PAH'ın KOAH da bulunması hastalığın gidişatının daha kötü olmasına neden olmaktadır (16). Stolz ve ark. randomize kontrollü çalışmada KOAH'lı hastalarda bosentan uygulamış ve endotelin reseptör antagonist tedavisinin klinik olarak herhangi bir düzelmeye neden olmadığı gösterilmiştir (17). İnterstisyel akciğer hastalığında Bosentan Kullanımı (BÜİLD-1) çalışmasında İdiopatik akciğer fibrozisinde randomize plasebo kontrollü olarak bosentan uygulanmış ve bu çalışma sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında 6 dk yürüme mesafesinde herhangi bir değişiklik olmadığı, fakat ölüm süresinde gecikme, hastalığın ilerleyişini azaltma ve hayat kalitesi anketinde düzelme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Fakat bu konuda net bir sonuç gösterilememekle birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (18). Eisenmenger sendromu doğumsal kalp hastalığına bağlı olarak hastalarda hipoksemi ve sağdan-sola intrakardiak şantın bir sonucu olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon ile karakterizedir. BREATHE-5 çalışmasında 16 hafta çpk merkezli çift kör plasebo kontrollü çalışmada bosentanın etkisi araştırılmış ve Eisenmenger sendromlu hastalarda

oral bosentan tedavisinin iyi tolere edildiği, egzersiz kapasitesinin düzeldiği, oksijen saturasyonunun bozulmadan hemodinamiyi düzelttiği gösterilmiştir (19). Prostosiklin güçlü vazodilatatör, antitrombotik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkiye sahiptir. Bir prostosiklin olan ilioprost inhalasyon yolu ile uygulanabilen ve randomize kontrollü çalışmalarda PAH tedavisinde güvenli ve etkin bir etkiye sahip olduğu monoterapi olarak veya bosentan ile kombine kullanılabileceği gösterilmiştir (20).

Kaynaklar

1. Jones A, Evans TW. Pulmonary hypertension. Eds. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. In. Clinical respiratory medicine. Mosby, 2th edition. 2004, Philadelphia. P: 659-66
2. Humbert M. Update in pulmonary arterial hypertension 2007. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177:574-79
3. Souza R, Jardim C. Trends in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev 2009;18 (111):7-12
4. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351:1425-36
5. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2004;351:1655-65.
6. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2009;361:1864-71
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1023-30.
8. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2007;30:104-9.
9. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. Eur Respir J 2007;30:1103-10.
10. D'Alonzo GE, 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.
11. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians,

-
- American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-94.[Erratum, *Circulation* 2009;120(2):e13.]
12. Galie` N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.
 13. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353–359.
 14. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263.
 15. Simonneau G, Rubin LJ, Galie` N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530.
 16. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322.
 17. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–628.
 18. King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75-81
 19. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan Therapy in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation* 2006; 114:48-54
 20. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 200
-