

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisi

Abdullah Doğan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Isparta.

Özet

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner arterde basınç ve direnç artışıyla sağ kalp yetersizliği ve ölüme yol açan ilerleyici bir hastalıktır. Son yıllarda, PAH patofizyolojisinde ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Farklı patofizyolojik yolları hedefleyen 7 ilaç PAH tedavisi için onay almıştır. Ciddi semptomatik ve fonksiyonel sınıfı IV olan hastalar için parenteral prostanoid tedavi önerilir. Durumu daha stabil hastalar için, endotelin-1 antagonistleri veya fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ile oral tedavi başlangıç tedavisi olarak önerilir. Farklı yolları hedefleyen kombinasyon tedavileriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bazılarından yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Çağdaş tedavilerle sağ kalım ve yaşam kalitesi iyileşmesine karşın, hastalığın prognozu hala kötüdür. Ancak PAH tedavisinin geleceği ümitlidir. Bu yazıda, güncel literatür ışığında, PAH tedavisi gözden geçirilecektir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner Hipertansiyon, Tedavi

Treatment of pulmonary arterial hypertension

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive disease leading to right heart failure and death by means of increase in pulmonary artery pressure and resistance. In recent years, important advances have occurred in its pathophysiology and treatment. Seven drugs targeting three different pathways were approved for PAH therapy. It is recommended that patients with advanced symptoms and functional capacity of IV be considered for treatment with parenteral prostanoid-based therapy. An initial treatment with oral agents including endotelin-1 antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors is recommended for more stable patients. Combination therapies targeting different pathways are in underway. Some of them have given beneficial results. Although the current therapies have significantly improved the quality of life and expected survival, the prognosis

of PAH is still poor. However, the future of PAH looks promising. In this paper, the current treatment of PAH will be overviewed in the light of present literature.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, Treatment

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sağ kalp yetersizliği ve ölüme yol açabilen ilerleyici bir hastalıktır. Tedavide önemli gelişmelere rağmen, prognoz hala kötüdür (1-3). Hastanın fonksiyonel kapasitesi/sınıfı, 6-dakika yürüme mesafesi ve bazı hemodinamik parametreler tedavi kararında etkili olur. Fonksiyonel sınıfı III/IV olanların prognozu, II olanlara göre daha kötüdür. PAH tedavisinde amaç, semptomları, yaşam kalitesini, klinik durumu düzeltmek ve sağ kalımı iyileştirmektir (1-3).

Tedavide kullanılan ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), prostanoidler, endotelin antagonistleri, ve fosfodiesteraz (FDE) tip-5 inhibitörleridir (Tablo 1 ve Şekil 1). Bu ilaçların tümü pulmoner arterde vazodilatasyona yol açarlar. Kalsiyum kanal blokerleri hariç diğerleri anti-antiproliferatif özelliğe de sahiptirler. Bundan dolayı, KKB'nin etkisi zamanla azalır veya kaybolur (1,2).

Klinik çalışmalar, başlıca idiyopatik (IPAH), fenfluramin ve kollagen-doku hastalığı ile ilişkili PAH hastalarını içermiştir (Grup I). Diğer PAH hastalarına ait veriler de artmaktadır. Fonksiyonel kapasitesi IV olan hastalarda, epoprosterenol hala ilk tercih olurken, kapasitesi II veya III olanlarda öncelik oral ajanlarıdır (2,3). Kombinasyon tedavisi hakkında veriler de giderek artmaktadır.

Genel tedavi

Kronik destek tedavisi, oksijen desteği, diüretik, digoksin ve antikoagülasyonu içerir. Digoksin kullanımına ait geniş çalışma yoktur.

Tablo 1. PAH tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Günlük doz
Epoprotenol	2 ng/kg/dk ile başlanır, yan etkiye göre her 15 dk'da 0.5-1 ng/kg/dk arttırılır.
Treprostiniil	1.25 ng/kg/dk ile başlanır, 4 hafta sonra 2.5 ng/kg/dk doza çıkılır.
İloprost	6-9 x 2.5 µg inhalasyon/gün başlanır, tolere edilirse 5 µg'a arttırılır.
Beraprost	4 x 20 µg ile başlanır, tolere edilirse 20 µg'lık artışlar yapılır.
Bosentan	2 x 62.5 mg ile başlanır, 4 hafta sonra 2x125 mg'a dozuna arttırılır.
Sitaxsentan	Tek dozda 100 mg olarak verilir.
Ambrisentan	Tek dozda 5 mg ile başlanır, tolere edilirse 10 mg'a çıkılır.
Sildenafil	3 x 20 mg ile başlanır. Cevap durumuna göre 3x80 mg'a çıkılır.
Tadalafil	Tek doz 2.5, 5, 10, 20 ve 40 mg, cevap durumuna göre.

Ancak, atriyal aritmi veya refrakter sağ ventrikül yetersizliğinde faydalı olabilir (4).

Oksijen tedavisi, kronik hipoksemili hastalara, saturasyonu %90'ın üzerinde tutacak şekilde oksijen desteği önerilir. Ancak, uzun süreli oksijen tedavisinin yararı tartışmalıdır. Önemli sağ-sol şanlı hastalarda oksijen tedavisi flebotomi gereksinimini ve nörolojik olayları azaltabilir. Yeni tanı hastalarda, gündüz ve gece hipoksemisi, 6-dk yürüme testi ve nokturnal oksimetri ile araştırılmalıdır (3).

Diüretik, sistemik konjesyonlu hastalara önerilir. Dozaj, bireysel farklılık gösterir. Aşırı diürez, ciddi hipotansiyon ve renal yetersizliğe yol açabilir. Renal fonksiyon ve elektrolit takibi önerilir.

Kronik antikoagülasyon (warfarin), idiyopatik PAH'li hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (5). Bu hastalarda intravasküler trombüs gözlenir. Konjenital kalp hastalığı olanlarda hemoptizi riskinde artış endişesi vardır. Ancak, tüm hastalara, INR yaklaşık 2.0 olacak şekilde oral antikoagülasyonu önerilir (5).

Kalsiyum kanal blokerleri

Sadece vazoreaktivite testi pozitif olanlarda yararlıdır. Bu test, IPAH hastalarının %10-15'inde pozitifdir (6). Diğer PAH hastalarında bu oran daha düşüktür. Test sırasında, ortalama basınçta %20'den fazla (≥ 10 mmHg) azalmaya rağmen, ortalama pulmoner basınç 40 mmHg'nin üzerinde kalırsa bu hastalar da KKB'den yarar görmeyecek hastalar olarak kabul edilir. Vazodilatör test yapılmadan ampirik KKB önerilmez (1-3,6).

Uzun süreli tedavi, pulmoner vasküler direnç düşürür ve sağ ventrikül hipertrofisini önler. Vazoreaktivite testi negatif olanlara kıyasla, 5 yıllık sağ kalımı anlamlı olarak uzatır (6). Ancak, uzun süreli yarar, hastaların yaklaşık %50'sinde devam eder, diğerlerinde ek ilaç gereksinimi olur

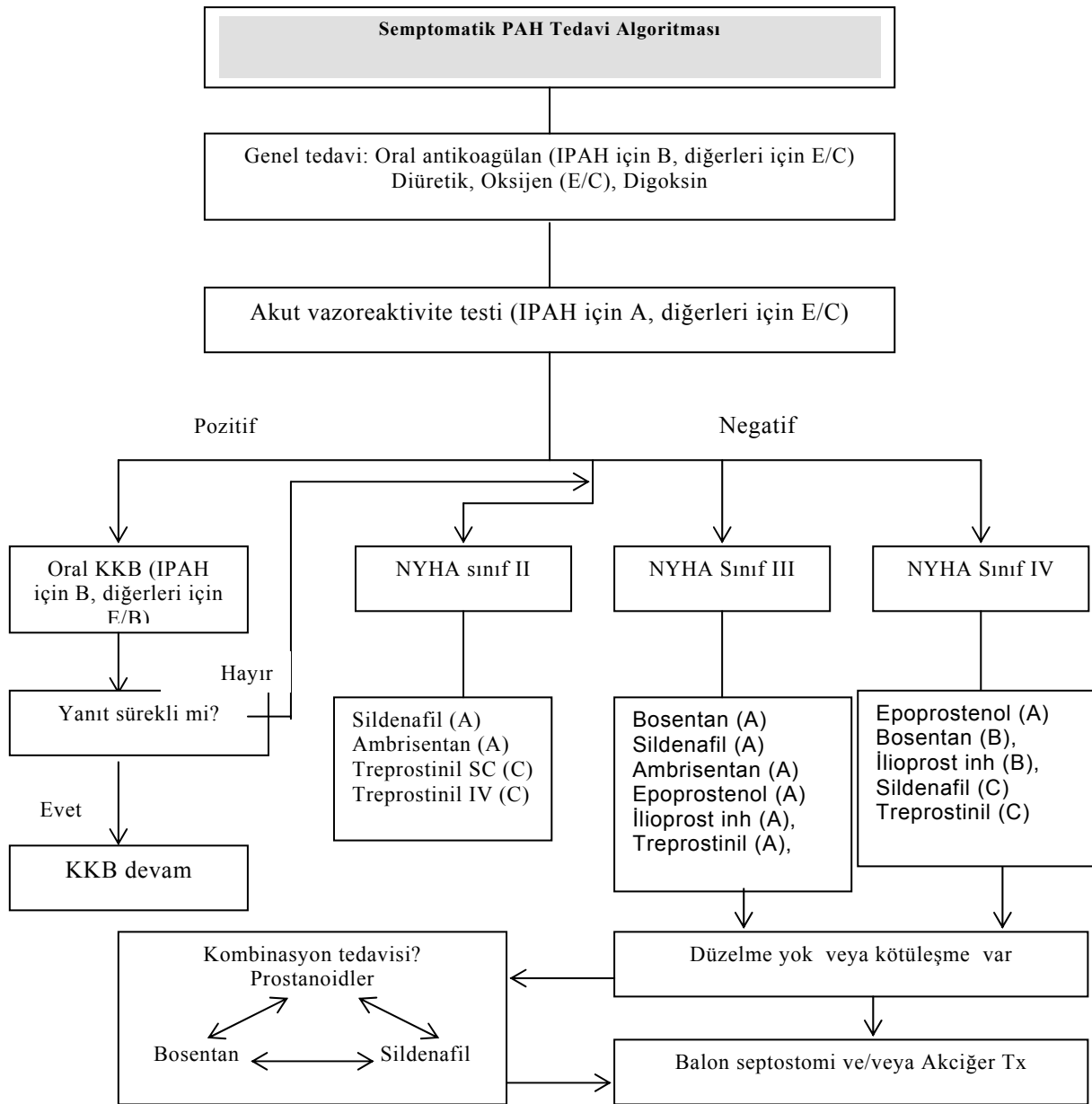
(6). Bundan dolayı hastalar yakın izlenmelidir. Vazodilatör yanıt alınan hastalara, nifedipin (30 mg/gün), amlodipin (5 mg/gün) veya diltiazem (120 mg/gün) ile tedaviye başlanır, cevaba göre maksimum tolere edilen doza (sırasıyla, 120, 40 ve 720 mg/gün) çıkılır. Negatif inotropik etkisinden dolayı verapamilden kaçınılır (1-3).

Prostosiklin analogları (Prostanoidler)

Prostosiklin, antitrombositer ve antiproliferatif özelliği olan güçlü bir vazodilatördür. PAH'da prostosiklin üretimi azalmış ve prostosiklin sentaz enziminde eksiklik bulunmuştur (7,8). Sürekli İV prostosiklin infüzyonu, PAH tedavisinde yararı ilk gösterilen ajandır. Başka patolojik yolakları hedefleyen ajanlara karşın, prostanoidler, PAH tedavisinin köşe-taşını oluşturur ve muhtemelen en güçlü ajanlardır. Ancak bazı kısıtlamaları vardır. Bugüne kadar, epoprostenol, trepostiniil, iloprost ve beraprost olmak üzere 4 ajan değerlendirilmiştir (1-3).

Bu ajanlarla tedavi sırasında, sistemik vasküler rezistansta azalmaya bağlı, patent foramen ovale, sağ-sol şant veya kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığında hipoksemi ve siyanoz görülebilir. Bu yönden hastalar yakından izlenmelidir. Gerektiğinde prostanoid dozu tedricen arttırılır. Yine, pulmoner veno-oklusal hastalık veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis varlığında, prostanoid tedavisi pulmoner ödeme yol açabilir. Bu iki hastalık nadir görülür. Böyle bir kuşku varlığında, diğer ajanlar (endotelin antagonistleri veya fosfodiesteraz inhibitörleri) kullanılmalıdır. Genel yan etkiler, yüzde kızarıklık (flushing), baş ağrısı, boğaz-çene ağrısı, diyare, dispepsi ve hipotansiyondur.

Epoprostenol. İlk kullanılan prostanoiddir. Oda ısısında bozulur. Dolayısıyla infüzyon öncesi ve sırasında soğukta muhafaza edilmelidir. Yarılanma süresi kısa (3-5 dk) olduğu için



Şekil 1. Semptomatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavi algoritması

KKB: Kalsiyum kanal blokeri, NYHA: New-York Kalp Cemiyeti, Tx:Transplantasyon Tedavi önerileri: A: Kuvvetle önerilir, B: Orta derecede önerilir, C: Zayıf öneri, E: uzman önerisi. 1 ve 3 nolu kaynaklardan modifiye edilerek hazırlanmıştır.

santral bir kateterle devamlı infüzyon şeklinde uygulanır. Bu zorunluluk, enfeksiyon ve tromboz riskini getirir (9,10). Başlangıç dozu 2-10 ng/kg/dk olup yan etki veya sistemik hipotansiyona göre doz ayarlanır. Sıklıkla tolerans gelişir. Merkezlere göre değişmekle birlikte, genellikle 20 ile 45 ng/kg/dk doz ile istenilen yarar sağlanır. Sık görülen yan etkiler,

yüzde kızarıklık (flushing), diyare, baş ağrısı, artralji, taşikardi ve boğaz ağrısıdır. Yüksek dozları, hipotansiyon ve kalp yetersizliğine yol açabilir. Koroner arter hastalığı olanlarda çalma fenomenine bağlı iskemiye yol açabilir. Dozun ani azaltılması veya ilacın ani kesilmesi ciddi rebound pulmoner hipertansiyon ve hatta ani ölüme neden olabilir.

Tablo 2. Kombinasyon tedaviyle ilgili çalışmalar ve sonuçları

Kombinasyon	6-dk yürüme testi	Diğer değerlendirme
Bosentan ± inhale iloprost		
STEP çalışması (n=67) ⁴⁵	Pik 26 m (p=0.05)	FK, kötüleşme zamanı, hemodinamik durum iyileşmiştir.
COMBI çalışması (n=40) ⁴⁶	Fark yok	FK ve kötüleşme zamanında fark yok
IV epoprostenol ± oral ajan		
BREATHE-2 (n=33) ⁴⁰ Epoprostenol ± bosentan	Fark yok	Pulmoner dirençte iyileşme eğilimi vardır.
PACES çalışması (n=267) ⁴² Eporostenol ± sildenafil	29 m iyileşme	Fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi iyileşmiştir.
Oral ilaç±inhale treprostiniil		
TRIUMPH-1 (n=206) ⁴⁹ Bosentan/sildenafil ± treprostiniil	Sürekli iyileşme, 24 ayda 50 m	Fonksiyonel sınıf ve yaşam kalitesi iyileşmiştir.
Endotelin antagonisti ± PDE-5 inh.		
Bosentan ±sildenafil (n=83) ⁵⁰	47 m iyileşme	Fonksiyonel sınıf iyileşmiştir.
Sitaxsentan ± sildenafil (n=40) ⁵¹	12 ayda 39 m artış	Fonksiyonel sınıf ve pulmoner direnç iyileşmiştir.

Epoprostenolün etkinliği, fonksiyonel sınıfı III-IV olan 81 idiyopatik PAH hastasında randomize olarak değerlendirilmiştir (11). Genel tedavi alan hastalarla kıyaslandığında, epoprostenol ile hem 6-dk yürüme zamanı ve hemodinamik durum iyileşmiş hem de sağ kalım uzamıştır. Sklerodermayla ilişkili PAH'de de, epoprostenol, 6-dk yürüme mesafesini arttırmış, fonksiyonel sınıf, pulmoner basınç ve direnci azaltmıştır (12).

Gözlemsel bir çalışmada (n=162 hasta), NIH kayıt verileriyle kıyaslandığında, epoprostenol bir, iki ve üç yıllık sağ kalım oranlarını belirgin iyileştirmiştir (13). Başka bir çalışmada da, fonksiyonel sınıfı III-IV olan 178 hastada, epoprostenol 1, 2, 3 ve 5 yıllık sağ kalımı iyileştirmiştir (10).

Treprostiniil. Yarılanma süresi uzun (3 saat) ve oda ısısında bozulmaz. Bundan dolayı, sürekli infüzyon yerine cilt-altı verilebilir. Başlangıçta, 1-2 ng/kg/dk dozuyla başlanır ve yanıtı göre doz artırılır. Uygulanan bölgede şiddetli ağrı oluşturabilir (14,15). Diğer yan etkiler, epoprostenole benzerdir.

Treprostiniil, epoprostenole benzer hemodinamik yarar gösterir (15,16). İV uygulama ile enfeksiyon riski epoprostenole göre daha yüksek bulunmuştur (16). Bunun nedeni bilinmiyor. 470 hastalık randomize bir çalışmada (14), egzersiz kapasitesi ve hemodinamik durum iyileşirken, hastaların %85'inde uygulama yeri ağrısı ve eritem gözlenmiştir. Bu yan etkiler, önemli bir sınırlama olmuştur. Uzun süreli cilt-

altı treprostiniilin etkinliği PAH'li 860 hastalık bir çalışmada değerlendirilmiştir (17). Tarihi NIH kayıt hastalarına göre, treprostiniil, 6-dk yürüme mesafesini, semptomları ve hemodinamik parametreleri iyileştirmiş ve sağ kalım yararı sağlamıştır (17). Bununla birlikte hastaların %23'ü uygulama yerinde ağrı veya reaksiyon nedeniyle ilacı kesmiştir. Etkinlik dozla ilişkilidir (>13.8 ng/kg/dk). Uzun süreli kullanımda narkotik analjeziklere veya topikal tedaviye ihtiyaç duyulur. Fonksiyonel sınıfı II-IV olan hastalara önerilir. İnhalasyon formuyla olumlu sonuçlar bildirilmiştir (18). Ancak, inhale ve oral formula ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Beraprost. İlk oral prostanoittir. Emilimden sonra 30 dk içinde zirve konsantrasyona ulaşır ve yarılanma süresi 35-40 dakikadır. Fonksiyonel sınıfı III-IV olan 130 hastaya günde 4 kez 12 hafta süreyle beraprost verilmiştir. 6-dk yürüme mesafesi 25 ile 45 m artarken hemodinamik parametreler ve mortalitede iyileşme gözlenmemiştir (19). Başka bir çalışmada da, 3 ve 6. aylarda 6-dk yürüme mesafesi artmıştır. Ancak, bu yararlı etki 9 veya 12 aylarda kaybolmuştur. Yine hemodinamik ve mortalite yararı gözlenmemiştir (20). PAH tedavisinde kullanımı, ABD'de henüz onaylanmazken, Avrupada günde 4 kez önerilir.

İloprost. İnhalasyon yoluyla, oral veya İV verilebilir. Etki süresi 60-90 dk sürer. Yarılanma süresi 20-25 dk'dır. İnhalasyon şeklinde günde, 2.5-5 mcg dozunda 6-9 kez verilir. Öksürüğe yol

açabilir. Diğer yan etkiler benzerdir. Fonksiyonel sınıfı III-IV olan 203 PAH hastasında, 3 aylık inhale iloprost tedavisiyle, 6-dk yürüme mesafesi (ortalama 36 m iyileşme), fonksiyonel sınıf, yaşam kalitesi ve hemodinamik durum anlamlı olarak iyileşmiştir (21). Ancak, iloprost grubunda, öksürük ve diğer yan etkiler (flushing, baş ağrısı vb.) daha fazla görülmüştür.

Uzun süreli inhale iloprost tedavisi, tarihi kontrol hastalarına göre hem sağ kalım yararı hem de egzersiz süresinde sürekli bir iyileşme sağlar (22). Ancak, başlangıçta iloprost başlanan hastaların çok azı uzun süreli iloprost monoterapisinde kalır. Çoğunluğu ya ek ajana veya başka ajana gereksinim duyar. İloprostla tedavi edilen, fonksiyonel sınıfı II-III olan 76 idiopatik PAH hastasında, 1, 2, 3, 4 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %79, %70, %59, %59 ve %49 olarak bildirilmiştir. NIH kayıtlarına göre beklenen bu sağ kalım oranları ise %68, %55, %46, %38 ve %32'dir. Takipte hastaların üçte-biri (n=25) İV prostanooid başlandı, 16'sına ilave ilaç verildi, 12'si iloprostu kesti. Ayrıca, 11 hasta öldü ve 6'sına akciğer trasplantasyonu yapıldı. Bu veriler, iloprostla sağlanan yararın uzun süreli olmayacağını göstermektedir. Yine de, kullanım kolaylığı ve yan etkisinin nispeten azlığı nedeniyle başlangıç tedavisi olarak diğer prostanoidlere göre cazip gözükmektedir.

Endotelin antagonistleri

Bosentan, sitaxsentan ve ambrisentan tedavide kullanılan endotelin-1 reseptör antagonistleridir. Endotelin-1 güçlü bir vazokonstriktördür. İki tür reseptörü vardır; ET_A ve ET_B . ET_A , vazokonstriksiyon ve mitojen aktiviteden (proliferatif etki, remodeling), ET_B ise vazodilatasyon ve nitrik oksit salınımından sorumludur (1-3,23). Lokal olarak oluşması ve etkili olmasına karşın, PAH'de, plazma endotelin-1 seviyeleri artmış ve bu artış hastalık ciddiyetiyle ilişkili bulunmuştur (23).

Klinik çalışmalarda, bosentan egzersiz kapasitesini ve hemodinamik durumu iyileştirmiş ve sağ kalım yararı sağlamıştır (24-28). Selektif antagonist olan sitaxsentan (29-33) ve ambrisentan (34,35) da benzer sonuçlar sağlamıştır. Sitaxsentanla bosentanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6-dakika yürüme mesafesi benzer oranda artarken, klinik kötüleşme süresi sitaxsentan grubunda daha uzun bulunmuştur (30).

Bosentan. Selektif olmayıp hem ET_A hem de ET_B reseptörlerini bloke eder. Çalışmalarda bosentanla, 6-dk yürüme mesafesi ve kalp debisi artmış, pulmoner vasküler direnç ve fonksiyonel sınıf belirgin olarak azalmıştır. Ayrıca sağ kalım

yararı da sağlamıştır (24-28). Hatta hafif semptomatik hastalarda da yararı gösterilmiştir (25). Detaylı bilgi sonraki bölümde sunulmuştur.

Bosentan alanların %11'sinde reversibl karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilir. Diğer ajanlarda, bu oran daha düşüktür. Karaciğer fonksiyonları (AST, ALT vb.) aylık değerlendirilir. Transaminazlarda 3 kattan fazla artış olursa doz azaltılır veya ilaç geçici olarak kesilir. 5 katı aşarsa ilaç kesilir. Diğer yan etkiler, baş ağrısı, alt ekstremitte ödemi, nazal konjesyon, anemi ve testiküler atrofidir. Gebelikte kesin kontrendikedir. Hormonal kontraseptifler, glibürit, siklosporin, flukanazol ve statinlerle etkileşim gösterir.

Sitaxsentan. ET_A reseptörünü selektif bloke eder. Bosentana göre ET_A 'ya 6000 kat daha selektiftir. Randomize bir çalışmada (31), fonksiyonel sınıfı II-IV olan 178 PAH'li hastaya 100 yada 300 mg sitaxsentan veya plasebo verilmiştir. Sitaxsentan alan grupta, 6-dk yürüme mesafesi 35 m ve 33 m artmıştır. Hemodinamik durumda ve fonksiyonel sınıfta düzelmeye gözlenmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu yüksek doz alanlarda daha fazla gözlenmiştir (%10'a %3). 6-dk yürüme mesafesi ve fonksiyonel sınıfta iyileşme bir yıl boyunca sürmüştür (32). Bu pilot çalışma sonrası STRIDE-2 çalışmasında 50 veya 100 mg sitaxsentan kullanılmıştır (29). Bu çalışmaya sınıf II-IV semptomları olan 240 hasta alınmıştır. Kontrol grubuna 2x125 mg/gün bosentan verilmiştir. Sitaxsentan grubunda, 6-dk yürüme mesafesi, 50 ve 100 mg doz ile sırayla 24 ve 31 m artmıştır. Bosentan grubunda ise 29 m artmıştır. ALT'de 3 kattan fazla artış sitaxsentan grubunda daha az gözlenmiştir. Yine, ilaç kesme oranı da daha düşük bulunmuştur. Ancak, warfarinle etkileştiği için INR artışları gözlenmiştir. Gözlenen yarar bir yıl boyunca devam etmiştir (33). Bir yıllık sağ kalım bosentana göre daha iyidir (%96'ya %88). Sitaxsentan alan hastalarda, warfarin dozu azaltılmalıdır.

Ambrisentan. Selektif bir ET_A antagonistidir. Doz belirleme çalışmasında (günlük 1, 2.5, 5 veya 10 mg) 6 aylık tedaviyle olumlu sonuçlar bildirilmiştir (34). Tüm tedavi dozlarında 6-dk yürüme mesafesi artmış, fonksiyonel sınıf ve hemodinamik durum iyileşmiştir. Vakaların %3'ünde transaminazlarda 3 kat artış izlenmiştir. İki büyük faz III çalışmasının (ARIES 1 ve 2) sonuçlarına göre, 6-dk yürüme mesafesi, fonksiyonel kapasite iyileşmiş ve klinik kötüleşme süresi uzamıştır. Bu yaralar 48 hafta boyunca devam etmiştir. Üstelik hiçbir hastada 3 katı aşan transaminaz yüksekliği gözlenmemiştir (35).

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

Sildenafil, PDE-5 enziminin güçlü bir inhibitörüdür. Siklik-GMP yıkımını azaltarak, siklik GMP kaynaklı NO oluşumunu artırır. Böylece, pulmoner vasküler yatakta vazodilatasyon oluşur ve düz kas hücre çoğalması inhibe olur. Yalnız NO üretilen pulmoner vasküler yatakta bu etkiler gözlemlendiği için epoprostenole göre daha az ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu görülür. PAH'li hastalarda (SUPER, n=278), 12 haftalık oral tedavi sonrası pulmoner arter basıncı ve rezistansı azalmış, kardiyak indeks artmıştır. 6-dk yürüme mesafesi artmış ve fonksiyonel sınıf iyileşmiştir (36). Günde 3 kez verilen 20, 40 ve 80 mg sildenafil ile 6-dk yürüme mesafesinde benzer artışlar (45, 46 ve 50 m) gözlenmiştir (36). Sildenafil ile uzun süreli tedavi (12-18 ay) sırasında yürüme mesafesinde başlangıca göre 51 m artmış ve sağ kalım iyileşmiştir. Hastaların %80'i monoterapide kalmıştır (36). Bosentan ile sildenafil karşılaştırıldığında, 12 haftalık tedavi sonrası, 6-dk yürüme mesafesi ve sağ ventrikül kitlesi üzerine etkileri benzer bulunmuştur. Ancak, sildenafil lehine yarar eğilimi gözlenmiştir (37).

Sildenafil, iyi tolere edilir. Baş ağrısı, burun kanaması en sık yan etkilerdir. Görme bozukluğu ile ilgili endişeler ortaya çıkmasına karşın, çalışmalarda önemli görme bozukluğu gözlenmemiştir (35-37). Tedaviye 3x20 mg/gün ile başlanır, yetersiz cevap durumunda 3 kez 80 mg'a çıkılabilir.

Vardenafil ve tadalafil de PAH tedavisinde araştırılan diğer PDE5 inhibitörleridir. Bu iki ajanla yapılan öncü çalışmalar mevcuttur (38,39). Sonuçları yeni açıklanan büyük bir çalışmada, 40 mg tadalafil ile 6-dk yürüme mesafesi plaseboya göre yaklaşık 33 m artmıştır. Ayrıca klinik kötüleşmeyi geciktirmiş ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Kombinasyon tedavisi

PAH tedavisinde, farklı patofizyolojik yolları (ET, PGI₂ ve NO) hedefleyen ajanların kombinasyonu, monoterapiye göre daha fazla etkinlik sağlayabilir (1-3). Ancak ilaçlar arası etkileşim olabilir. Örneğin, endotelin antagonistleri ile fosfodiesteraz inhibitörleri. Prostanoidler diğer ajanlarla direk etkileşim göstermezler. Klinik çalışmalar hala devam etmektedir. Bu tedaviye, mevcut tedavinin yetersiz kalması veya beklenen düzelmemenin olmaması durumunda ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik prostanoidlerle kombinasyon

Epoprostenol-bosentan kombinasyonu. Fonksiyonel sınıfı III-IV olan ve IV epoprostenol tedavisindeki hastalar, bosentan (Başlangıç 2x62.5 mg/gün 4 hafta sonra 2x125 mg/gün) veya plasebo gruplarına randomize edildiler (40). Hemodinamik durum, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel sınıf her iki grupta düzelmekle birlikte, kombinasyon grubundaki düzelmeye biraz daha belirgindir. Ancak, tedaviyi bırakma, kombinasyon grubunda daha fazla gözlenmiştir. Yine hasta sayısı kısıtlıdır (n=33). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, IV epoprostenol veya SC treprostinin alan hastalara bosentan ilavesiyle, fonksiyonel sınıfta ve sağ kalımda iyileşme gösterilememiştir (41).

Epoprostenol-sildenafil kombinasyonu. Epoprostenol alan 267 hastaya sildenafil veya plasebo verilmiştir (42). Sildenafil, plaseboya göre yürüme mesafesinde 29 metrelik iyileşme sağlamıştır. Yine, pulmoner vasküler direnci daha fazla azaltmış ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süreyi uzatmıştır. Yaşam kalitesini de iyileştirir. Kombinasyon iyi tolere edilmiştir. Sildenafil ilavesiyle baş ağrısı ve dispepsi yan etki oranı artmıştır.

İnhale prostanoid ile kombinasyon

İnhale iloprost-bosentan kombinasyonu. İnhale iloprost veya oral beraprost alan 20 PAH hastasında, mevcut tedaviye bosentan ilavesiyle yürüme mesafesi, egzersiz kapasitesi iyileşmiştir (43). Kombinasyon iyi tolere edildi ve emniyetli bulundu. Ancak, hasta sayısı çok azdır.

Bosentan-inhale iloprost. Kronik bosentan tedavisi altında sınıf III-IV semptomları olan hastalara 12 hafta boyunca inhale iloprost veya plasebo verilmiştir. Bosentan-ilioprost kombinasyonu, 6-dk yürüme mesafesi, fonksiyonel sınıfı ve hemodinamik durumu iyileştirmiştir (44). Ayrıca, 1 yıllık sağ kalım oranı %97 olarak bildirilmiştir (45). Başka bir randomize çalışma ise yarar görülmemesi üzerine erken durdurulmuştur (46). Bu kombinasyonun etkinliği için büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnhale iloprost-sildenafil. Sınıf III-IV semptomu olan idiyopatik veya kronik tromboembolik hastalığa bağlı PAH'li 30 hastada sildenafil-inhale iloprost kombinasyonu, pulmoner vasküler direnci azaltmış ve kardiyak indeksi arttırmıştır. 50 mg sildenafil + inhale iloprost alanlarda yarar daha belirgindir (47). Başka bir çalışmada, inhale iloprost alırken klinik kötüleşme görülen 14 hastaya 9-12 ay uzun süreyle ek olarak sildenafil verilmiştir. 6-dk yürüme mesafesi ve hemodinamik değerler

iyileşmiştir (48). Bosentan veya sildenafil alan sınıf II-IV 206 PAH hastasında, inahale treprostiniil eklenmesiyle 24 ayda 6-dk yürüme mesafesi 50 m artmış, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi iyileşmiştir (49). Bu konuda çalışmalar hala devam etmektedir.

Endotelin antagonisti ile PDE-5 inhibitörü kombinasyonu

Bosentan-sildenafil kombinasyonu ile üç aylık tedavi sonunda, İPAH hastalarında, 6-dk yürüyüş mesafesi ortalama 47 ± 77 m artmış ve fonksiyonel sınıf iyileşmiştir (50). Başka bir çalışmada, sitaxsentan tedavisinde iken kötüleşme olan veya yeterli yanıt alınmayan hastalara sildenafil (3x20 mg) eklenmiştir (51). 12 aylık tedavi sonunda 6-dk yürüme mesafesi ilave olarak 39 ± 9 m artmıştır. Ayrıca, pulmoner direnç azalmış, fonksiyonel kapasite iyileşmiştir. Kombinasyon iyi tolere edilmiştir. %2.5 oranında 3 katı aşan transaminaz yüksekliği gözlenmiştir. Yine de bu ikili tedavi ilgili veriler kısıtlıdır. Öte yandan, bosentan, sildenafilin plazma konsantrasyonunu azaltabilir. (52).

Amaca yönelik tedavi: Oral veya inhale prostanoid artı sildenafil/endotelin antagonisti artı endotelin antagonisti/sildenafil

Tedaviye rağmen, 6-dk yürüme mesafesi belirli bir değerin üstüne çıkmazsa veya fonksiyonel sınıf III-IV olarak kalırsa mortalitenin arttığı bilinmektedir. Açık etiketli bir çalışmada (n=123), tedavi hedefi olarak, 6-dk yürüme mesafesi >380 m, pik O₂ tüketimini >10.4 ml/kg/dk ve sistolik basınç >120 mmHg (egzersiz sırasında) belirlenmiştir (53). Bu çalışmada, mevcut tedaviye (2002 öncesi oral beraprost veya inhale iloprost; 2002 sonrası bosentan veya sildenafil), ilk ajana göre bosentan, sildenafil veya inhale iloprost eklendi. Tedavi hedefleri karşılanmadığında, inhale iloprosttan IV iloprostta geçildi ve bu tedaviye rağmen yetersizlik devam ettiğinde transplantasyon önerildi. Bir, 2, 3 yıllık sağ kalım oranları, %93, %83 ve %80 olarak bildirildi. Aynı merkezin standart tedavi alan benzer hastalar için sağ kalım oranları ise %90, %75 ve %63 idi. IV prostanoidsiz veya transplantasyonsuz yaşam açısından aradaki fark oldukça anlamlıydı.

Kombinasyon tedavisi ile ilgili birçok soru cevapsız kalmaktadır. Kronik tedavide, ilaçlardan birinin etkisi kaybolduğunda diğeri bu kaybı telafi edebilir. Ancak, iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı ile ardışık kullanımı arasındaki üstünlük açık olarak bilinmemektedir. Tedavi

maliyeti, kombinasyon tedavisini kısıtlayan en önemli etkidir. Onaylanan PAH tedavileri çok pahalıdır ve iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanımı maliyeti daha da artırmaktadır.

Cerrahi tedavi

Medikal tedavi yetersiz kaldığında akciğer transplantasyonu düşünülür. Transplantasyon yapılan PAH hastalarında bir yıllık sağ kalım yaklaşık %66 ile %75'dir (55). Tek veya iki taraflı yapılabilir, ancak iki taraflı daha çok tercih edilir. Aynı zamanda Eisenmenger sendromuna yol açan defektler de düzeltilir. Eisenmenger sendromu ve son dönem kalp yetersizliği gelişenlerde kalp-akciğer transplantasyonu yapılır. Verici kısıtlılığı büyük bir sorundur. Bekleme periyodu 1.5 ile 2 yıl olabilir. Atriyal septostomi, medikal tedaviye rağmen sağ yetersizlik ve/veya tekrarlayan senkoplu fonksiyonel sınıfı III ve IV hastalara önerilir. Akciğer transplantasyonu için bir köprüdür. Sağ kalp destek cihazları ve yapay akciğerin, transplantasyon bekleyen hastalara uygulanabilirliği araştırılmaktadır.

PAH Tedavisinin geleceği

PAH patogenezinin hücresel düzeyde bilinmesi yeni tedavi hedeflerine ışık tutmuştur. Vazoaktif intestinal peptit (VIP), PDGF, voltaj bağımlı potasyum kanalları, serotonin antagonistleri, vasküler-endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve adrenomedullin gibi pek çok tedavi hedefi belirlenmiştir (2,3). Bunlardan VIP (aviptadil) ve serotonin antagonisti büyük ilgi odağı olmuştur. Serotonin antagonisti ve VIP ile ilgili faz I ve II çalışmaları devam etmektedir. VIP pulmoner vazodilatör ve antiproliferatif etkiye sahiptir. Yine gen ve kök hücre çalışmaları devam etmektedir (2,3).

Vaka serilerinde, simvastatin ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir (54). Statinlerin kolesterolü düşürmenin yanında, anti-proliferatif, anti-inflamatuar ve pulmoner damarlarda nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitesini artırıcı etkileri de vardır. Ancak, prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, PAH tedavisinde, prostoglandin analogları, ET-1 reseptör antagonistleri ve PDE-5 inhibitörleri, klinik olarak etkin ve güvenilir ilaçlardır. Fonksiyonel sınıfı II-III olanlarda oral ajanlar tercih edilirken, sınıf IV olanlarda parenteral prostanoidler tercih edilir (Şekil 1). Tekli ilaca yeterli yanıt alınamadığında kombinasyon tedavisi önerilir. Monoterapi veya kombine terapiyle sağ kalımda iyileşme

sağlanmasına karşın, prognoz hala kötüdür, ancak gelecek ümitlidir.

Kaynaklar

- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
- Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1527-38.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-28.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-92.
- Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006;28:999-1004.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium-channel blockers in idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
- Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1925-32.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-8.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
- Badesch DB, Tapon VF, McGoan MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analog, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:293-9.
- Center for Disease Control and Prevention. Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:170-2.
- Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, et al. Long term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006 ;28 :1195-1203.
- Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: Results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1672-81.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analog, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-1502.
- Barst RJ, McGoan M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;4:2119-25.
- Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005;26:1895-1902.
- MacLean MR. Endothelin-1: a mediator of pulmonary hypertension? *Pulm Pharmacol Ther* 1998;11:125-132.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:119-23.
- Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:244-9.
- Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB, et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005;60:1025-30.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-56.

-
30. Benza R, Frost A, Girgis R, et al. Chronic treatment of pulmonary arterial hypertension with sitaxsentan and bosentan (abstr). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:A729.
 31. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-7.
 32. Langleben D, Hirsch AM, Shalit E, Lesenko L, Barst RJ. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:1377-81.
 33. Benza RL, Barst RJ, Galie N et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest* 2008;134:775-82.
 34. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
 35. Galie N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-35.
 36. Galie N, Ghofrani H A, Torbicki A et al., Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
 37. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1292-7
 38. Affuso F, Palmieri E A, Di Conza P, Guardasole V, Fazio S. Tadalafil improves quality of life and exercise tolerance in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2006 ;108 :429-31.
 39. Barst RJ, Brundage BH, Ghofrani A, et al. Tadalafil improves exercise capacity, health related quality of life and delays time to clinical worsening in patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;134: s39003 (abstract).
 40. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004 ;24 :353-9.
 41. Rosenzweig EB, Ivy DD, Aidlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.
 42. 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;149:521-30.
 43. Hoeper M, Taha N, Fekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J*. 2003;22:330-4.
 44. 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;174:1257-63.
 45. 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;174:1257-63.
 46. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691-4.
 47. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
 48. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:158-64.
 49. Benza R, Rubin LJ, McLaughlin V, et al. Long-term efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in pulmonary arterial hypertension (TRIUMPH-1 study) *Chest* 2008 134;4:s4000 (abst.).
 50. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-75.
 51. Benza R, Frost A. Combination of sildenafil and sitaxsentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008 134:p161004 (abst).
 52. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when co-prescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-12.
 53. Hoeper MM, Markevych I, Speikerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26: 858-863.
 54. Kao PN. Simvastatin treatment for pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest* 2005;127:1446-52.
 55. Doyle R L, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:63S-71S.
-
-