

Gelecekte pulmoner arter hipertansiyonu

Doğan Erdoğan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Isparta

Son yıllarda, pulmoner arter hipertansiyonunun (PAH) moleküler temeli üzerine yapılan çalışmalar tedavi hedeflerinde yeni açılımlara gereksinim duyulmasına neden olmuştur. Bazı mediyatörlerin pulmoner anjiyogenezisin ortak ana yolunda rol aldıkları öne sürülmüştür (1). Böylece kanıta dayalı tıp devreye sokularak farklı etki mekanizmaları olan yeni ilaçlar üzerinde çalışmalar yapılmış, gen ve kök hücre tedavisi için bir perspektif oluşmuştur. Deneysel çalışmalarda ve olgu sayıları az olan küçük ölçekli çalışmalarda, tıpta farklı endikasyonlar dahilinde kullanılan bazı ilaçların ve henüz klinik pratikte yaygın olarak kullanıma girmemiş olan birtakım ajanların PAH'da olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu ilaçlar olumlu etkilerini, inflamatuvar ve proliferatif süreci inhibe etmek ve anormal vazokonstriksiyonu azaltmak suretiyle göstermektedir (2). Bu derlemede, özellikle son 3-5 yılda literatüre sunulan yeni moleküllerin terapötik etkilerinin, olası faydalarının ve klinik pratikte uygulanma şanslarının yanı sıra gelecekte klinik uygulamaya girme ihtimali olan bazı tedavi stratejilerinin tartışılması amaçlandı.

A. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri

Hiperlipidemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan, kardiyovasküler hastalıklardan hem primer hem de sekonder korunmada etkinliği kanıtlanmış olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri yani statinlerin lipit düşürücü etkilerine ek olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. "Pleiotrofik" etki denilen bu etkilerin en önemlileri endotel fonksiyonlarını düzeltmesi, vasküler inflamasyonu ve proliferasyonu baskılamasıdır. Bu etki mekanizmasından yola çıkarak, bir deneysel çalışmada Nishimura ve ark. (3), monocrotalinin ile indüklenen PAH'ı olan pnömonektomize edilmiş ratlarda oluşan neointimal vasküler düz kas hücre proliferasyonu üzerine simvastatinin belirgin bir inhibitör etkisi olduğunu göstermiştir. Bir gözlemsel klinik çalışmada, 16 PAH'lı hastaya simvastatin tedavisi

(20-80 mg/gün) uygulanmış ve tedavi sonrası herhangi bir ciddi komplikasyon olmaksızın 6 dakikalık yürüme testinde anlamlı iyileşme olduğu, pulmoner arter ve sağ ventrikül hemodinamisinde düzelme meydana geldiği görülmüştür (4). Fakat, bu çalışma bu konuda literatürdeki tek klinik çalışmadır ve statinlerin PAH'da kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlamak için büyük ölçekli ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

B. Vazoaktif intestinal peptid

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) vazodilatatör etkisi olan bir nöropeptid olup vasküler proliferasyon ve inflamasyon üzerine inhibitör etkisi vardır (5). Sekiz PAH hastası üzerinde yapılan bir ön çalışmada, inhaler VIP tedavisi sonrası 6 dakika yürüme testinde ve pulmoner hemodinamide anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (6). VIP, cGMP üretimini artırır. Bu yüzden, sildenafil ile kombinasyonunun cGMP üretimini daha da artırabileceği ve bu kombinasyon tedavisinin PAH'da additif bir terapötik etki sağlaması öngörülmektedir (2). Ancak, bu etkinin klinik çalışmalarla doğrulanması gerekir.

C. Serotonin taşıyıcı inhibitörleri

Aktif trombositlerden salınan ve güçlü vazoaktif bir mediyatör olan serotoninin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) plazma düzeyi PAH'lı hastalarda artar (7). Çalışmalar, PAH patogenezinde serotonin reseptörlerinden ziyade serotonin taşıyıcılarının daha etkin rol oynadığını göstermiştir. Bu bilgiler, bir serotonin taşıyıcı inhibitörü olan ve antidepresan olarak kullanılan fluoksetinin PAH'da olası olumlu etkilerinin olabileceğini öngördürmüştür. Fakat, fluoksetinin gebelerde kullanımının yenidoğanda persistan PAH'a yol açabileceği bildirilmiştir (8). Bu nedenle PAH'da serotonin taşıyıcı inhibitörlerinin kullanımının etkinliğinin ve güvenilirliğinin kanıtlanması gereklidir.

*Tablo. Pulmoner arter hipertansiyonda gen ve hücre tedavi stratejileri.

Terapötik gen	Uygulama yolu	Klinik sonuç
Adrenomedullin	İV	Remodeling↓, sağ kalım↑
Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	İV, İT	Remodeling↓, sağ kalım ↑, RVH↓, PAB↓
Angiopoitin-1	İV	Sağ kalım↑, RVH↓, PAB↓
Prostasiklin sentaz (PGIS)	İT, İH, İM	Remodeling↓, sağ kalım↑, PAB↓
Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)	İV, İT	Remodeling↓, sağ kalım↑, PAB↓, PVR↓
Monosit kemotaktant protein (DN-MCP-1)	İM	Remodeling↓, PAB↓
DN-survivin	İT	Remodeling↓, sağ kalım↑

Kısaltmalar: İV: intravenöz, İT: intratekal, İH: intrahepatik, İM: intramüsküler.

* Takayuki Ito'dan uyarlanmıştır (2).

D. Rho-Kinaz inhibitörleri

RhoA guanozin trifosfat (GTPase), vasküler hücrelerin gen ekspresyonunu, büyümesini ve kontraksiyonunu düzenler. Akut hipoksi durumlarında RhoA ve onun aktif yıkım ürünü olan Rho-kinaz aktive olur. Rho/Rho-kinaz inhibitörleri, PAH'da hipoksiye ikincil olarak ortaya çıkan anormal vasküler cevabı baskılayabilir. Rho/Rho-kinaz inhibitörleri ile sildenafil kombinasyonunun hipoksiye ikincil olarak oluşan PAH'da sinerjist etki gösterdiği rapor edilmiştir (9). Bunun yanında, bir Rho/Rho-kinaz inhibitörü olan fasudil'in 9 PAH'lı hastada IV uygulanması (30 mg 30 dakikada) sonrası pulmoner vasküler dirençte anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (10). Fakat, Rho/Rho-kinaz inhibitörlerinin PAH tedavisinde rutin kullanımı için şu anda bir öneride bulunmak zordur; bu ajanların uzun dönem sonuçlarını ve anti-remodeling etkilerini ortaya koyacak büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

E. Anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri

Potent bir vazokonstriktör olan Anjiotensin II sistemik dolaşımında olduğu gibi pulmoner dolaşımında da güçlü vazokonstriksiyon oluşturur. Anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistleri normal kişilerde akut hipoksiye bağlı oluşan pulmoner vazokonstriksiyonu hafifletir. Hipoksik kor pulmonale hastalarında, bir Anjiotensin II tip 1 reseptör antagonisti olan losartanın (50 mg/gün) PAH hemodinamisinde akut iyileşme sağladığı gösterilmiştir (11). Ancak, yakın zamanda yayınlanan plasebo kontrollü 12 aylık bir takip çalışmasında, aynı dozdaki losartan tedavisinin bu yararlı etkiyi göstermediği rapor edilmiştir

(12). Literatürde, losartan dışındaki diğer anjiotensin II tip 1 reseptör antagonistlerinin PAH'daki etkinliğini araştıran başkaca bir çalışma yoktur.

F. Pulmoner arter hipertansiyonunun genetik temeline dayalı tedavi yaklaşımları

Her ne kadar PAH'lı olguların büyük çoğunluğu sporadik olsa da yaklaşık % 6 olguda otozomal dominant heredite bildirilmiştir (13). Esasında hem ailesel geçişli hem de sporadik olgularda semptomlar klinik belirtiler benzerdir ve PAH'ın klinik dışı vurumu değiştirilemeyen genetik ve değiştirilebilir çevresel tetikleyicilerin

kombinasyonu ile olmaktadır. Bu yüzden, PAH'ın daha spesifik ve daha etkili tedavisini geliştirmek için araştırmacılar, gen mutasyonu ve dış uyarcılar arasındaki mekaniksel ilişkiyi ortaya koymak için geniş çaplı araştırmalar yapmaktadır. Transformin büyüme faktör-β (TGF-β) tip II reseptör mutasyonu ve seatonin taşıyıcı polimorfizmi bunlardan bazılarıdır (2).

G. Gen ve hücre tedavisi

Son yıllarda gen transfer teknolojisindeki gelişmeler birçok alanda olduğu gibi PAH'ın tedavisinde de bir umut ışığı olmuştur. Terapötik bazı moleküllerin dışarıdan uygulanmasının pah gelişimini yavaşlatabileceği hatta geri döndürülebileceği öne sürülmektedir (2). Terapötik proteinlerin desteği, enzim indüksiyonunun artırılması ve dominant negatif oligo-nükleotidlerin verilmesi PAH'ın gen tedavisindeki temel stratejilerdir. Fakat, optimal destek sistemi ve terapötik gen henüz net değildir. Bazı gen ve hücre tedavi stratejileri Tablo'da özetlendi.

Kaynaklar

1. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1527-38.
 2. Ito T, Ozawa K, Shimada K. Current drug targets and future therapy of pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Chem* 2007;14:719-733.
 3. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL, Zhao G, Berry GJ, Shi L, Qiu D, Benson G, Pearl RG, Kao PN. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1640-5.
 4. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest* 2005;127:1446-52.
 5. Said SI, Dickman KG. Pathways of inflammation and cell death in the lung: modulation by vasoactive intestinal peptide. *Regul Pept* 2000;93:21-9.
 6. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, Funk GC, Hamilton G, Novotny C, Burian B, Block LH. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-46.
 7. Hervé P, Launay JM, Scrobohaci ML, Brenot F, Simonneau G, Petitpretz P, Poubeau P, Cerrina J, Duroux P, Drouet L. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995;99:249-54.
 8. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
 9. Guilluy C, Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, Guérin P, Sagan C, Pacaud P, Loirand G. Inhibition of RhoA/Rho kinase pathway is involved in the beneficial effect of sildenafil on pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2005;146:1010-8.
 10. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, Abe K, Takeshita A, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2005;91:391-2.
 11. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 1997;33:201-8.
 12. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88.
 13. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Wheeler L, Phillips JA 3rd, Newman JH, Conneally PM, Ginsburg D, Loyd JE. *Nat Genet* 1997;15:277.
-
-