

## Pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisine güncel yaklaşım ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nin deneyimi

Current approach to the treatment of pulmonary arterial hypertension and our experience in the Cardiology Department of Medicine Faculty of Ege University

**Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Dr. Hakan Kültürsay**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp yetersizliğine yol açan ilerleyici bir hastalık olan pulmoner arteryel hipertansiyonda mortalite yüksektir. Son yıllarda geliştirilen ilaçlar ve erken tanı sayesinde bu hastalarda hayatta kalım süresinde belirgin uzama elde edilmiştir. Bu derlemede, pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisine güncel yaklaşım, kendi deneyimimiz de paylaşarak aktarılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Hipertansiyon, pulmoner/ilaç tedavisi; pulmoner arter.

Pulmonary arterial hypertension is a progressive disease marked by increased pulmonary artery resistance leading to right heart failure and has very high mortality. Survival rates have somewhat improved in recent years due to the development of new drugs and early diagnosis. This review aims to summarize the current therapeutic approach to pulmonary arterial hypertension and share our experience at our center.

**Key words:** Hypertension, pulmonary/drug therapy; pulmonary artery.

Pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH), pulmoner kapiller saplama basıncı normal olmasına rağmen, artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp yetersizliğine yol açan ilerleyici bir grup hastalık için kullanılan genel bir terimdir.<sup>[1-12]</sup> Nadir görülmeyle birlikte mortalitesi yüksek bir hastalıktır. İdiyopatik PAH'de tanı konduktan sonra tedavisiz yaşam süresi ortalama 2.8 yıldır.<sup>[3]</sup> Mortalitenin bu derece yüksek oluşu, hastalığın doğal seyrinden ve tanının sıklıkla geç evrede konmasından kaynaklanmaktadır.<sup>[4-6]</sup>

Bu derlemede, PAH tedavisine güncel yaklaşım, kendi klinik deneyimimiz ve yorumumuz da paylaşarak aktarılmıştır. Tedavi konusuna değinirken PAH'nin diğer pulmoner hipertansiyonlardan farkının vurgulanması önemlidir. Bilindiği gibi, pulmoner hipertansiyonlar patofizyolojideki ve tedaviye yanıtlarındaki benzerliklere göre beş gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Pulmoner arteryel hipertansiyon da bu beş alt grubun birincisini oluşturmaktadır. Buna göre PAH, idiyopatik PAH (eskiden primer olarak adlandırılan) ve kalıtsal PAH ile birlikte bağ dokusu hastalığı, HIV, doğuştan kalp hastalığı veya portal

hipertansiyon sonucu gelişen PAH, ilaç ve toksinlere bağlı PAH'yi kapsamaktadır. Tanım olarak ise PAH, önemli bir sol kalp hastalığı, akciğer hastalığı veya kronik tromboemboli olmaksızın kardiyak kateterizasyonda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) istirahat halinde >25 mmHg veya efor sırasında >30 mmHg olduğu durumları tanımlamaktadır. Ancak, PAH tanısı konabilmesi için pulmoner kapiller saplama basıncının normal (<15 mmHg) olması gerekmektedir.<sup>[2]</sup> 2008'de Dana Point'te toplanan Dünya 4. PAH Sempozyumu'nda, ortalama PAB'nin 20-25 mmHg arasında olduğu düzeylerin pre-pulmoner hipertansiyon olarak tanımlanması önerilmiştir. Ancak, 2009'da yayımlanan ACC/AHA pulmoner hipertansiyon son kılavuzunda bu önerinin benimsenmediği görülmektedir.<sup>[12]</sup>

Pulmoner arteryel hipertansiyon, pulmoner arterlerde belirgin vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve trombozla ilerleyen bir tablodur.<sup>[1]</sup> Fiziopatolojik olarak üç farklı sürecin etkilenmesi söz konusudur: Endotelin sistemi, prostasiklin yolu ve nitrik oksit / cGMP yolu. Son yıllarda bu üç farklı fiziopato-

Geliş tarihi: 06.01.2009 Kabul tarihi: 16.06.2009

Yazışma adresi: Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Gediz Caddesi, 11/2, 35040 Bornova, İzmir.  
Tel: 0232 - 374 62 78 e-posta: meral.kayikcioglu@ege.edu.tr

lojik yol için geliştirilen yeni ilaçlar (Tablo 2) sayesinde PAH'nin tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir.<sup>[5,7]</sup> Özellikle erken başlanan tedaviyle PAH hastalarının sağkalım sürelerinde belirgin uzama sağlanmıştır.<sup>[5,7]</sup> Her ne kadar PAH ile aynı grupta sayılmasa da, endarterektomi uygulanamayan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) olguları da bu yeni ilaçlardan yarar görmektedir.<sup>[8]</sup> Bunun nedeni de kronik tromboembolizmin benzer bir patofizyolojik süreci tetikleyerek PAB'yi yükseltmesidir.<sup>[9]</sup>

Günümüzde uygulanan PAH tedavisi dört başlık altında toplanabilir: (i) Geleneksel (konvansiyonel) tedavi; (ii) hastalığın fizyopatolojisine yönelik tedavi; (i) etyolojik patolojiye yönelik tedaviler; (iv) diğer tedaviler. Bütün bu tedavilerin amacı semptomların giderilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve hayatta kalma süresinin uzatılmasıdır.

### Geleneksel tedavi ve yaşam biçimi değişikliği

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda düz kas hücre hipertrofisi ve vazokonstriksiyon patofizyolojik tablonun esas bileşenleri olduğundan, damar genişletici (vazodilatör) ilaçların teorik olarak yararlı olması beklenmektedir.<sup>[10]</sup> Bu nedenle, uzun yıllar kalsiyum kanal blokerleri (KKB) denenmiştir. Ancak, KKB'ler çok az sayıda seçilmiş PAH hastasında yararlı olmuştur. Sitbon ve ark.nın<sup>[11]</sup> 557 hastayı kapsayan geriye dönük değerlendirmesinde vazoreaktivite saptanıp KKB başlanan olguların sadece %6.8'inde klinik düzelme sağlanmıştır. Bunlar da hastalığın henüz vazokonstriksiyonun geridönebilir olduğu erken dönemli olgulardır. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce hastalığın erken döneminde henüz pulmoner vasküler direnç artışının kalıcı olup olmadığını, yani KKB'den yarar sağlanıp sağlanmayacağını belirlemek üzere vazoreaktivite testi yapılmaktadır (Tablo-3). Test sırasında kısa etkili selektif damar genişleticilere (adenozin, nitrik oksit, prostasiklin veya iloprost) yanıt olarak kalp debisinde düşüş olmadan ortalama PAB'nin %15-20 azalması veya başlangıça göre en az 10 mmHg düşmesi ve mutlak değer olarak ortalama PAB'nin 40 mmHg'nın altına inmesi testin olumlu sonuçlandığı anlamına gelmektedir.<sup>[10,11]</sup>

Merkezimizde izlediğimiz olgulardan edindiğimiz izlenim, erken evredeki hastalarda vazoreaktivite testi pozitifliği ve KKB'lerden görülen yararın daha fazla olduğu yönündedir. Belirgin sağ kalp yetersizliği veya hemodinamik instabilite varlığı gibi nedenlerle kronik KKB tedavisinin uygulanamayacağı olgularda vazoreaktivite testinin yapılmayabileceği kılavuzlarda belirtilmektedir. Ancak, ülkemizde halihazırda

kullanılan ilaçların geri ödemesi için Sosyal Güvenlik Kurumu vazoreaktivite testinin yapılmasını zorunlu tutmaktadır.<sup>[12]</sup> Kalsiyum kanal blokeri verapamil negatif inotropik etkisinden dolayı PAH hastalarında tercih edilmemektedir. Yeni kuşak KKB'lerin PAH'de kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Çalışmalarda başlangıç dozu olarak düşük dozlarda başlanması (30 mgr nifedipin SR 2x1 veya 60 mgr diltiazem 3x1) ve haftalar içinde hastanın tolere edebildiği en yüksek doza çıkılması gerekmektedir. En yüksek hedef dozlar ise nifedipin için 240 mgr/gün ve diltiazem için 900 mgr/gün olarak önerilmektedir (Tablo 3). Ayrıca KKB, idiyopatik PAH'de erken dönemde yarar sağlarken, skleroderma ve doğuştan kalp hastalıklarına bağlı PAH'de genellikle etkili olmamaktadır.<sup>[13]</sup>

Pulmoner arteriyel hipertansiyon olgularında hastalığın hem fizyopatolojisinde yer alan *in situ* mikros-

**Tablo 1. Pulmoner hipertansiyon sınıflaması\***

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)
  - İdiyopatik PAH
  - Kalıtsal PAH
  - İlaç ve toksinlere bağlı PAH (Anoreksinojenler, vb.)
  - Diğer hastalıklarla ilişkili
    - Bağ dokusu hastalığı
    - HIV
    - Portal hipertansiyon
    - Sistemik-pulmoner şanta bağlı
    - Sistomiazis
    - Kronik hemolitik anemi
- 1'. Pulmoner venoklüziv hastalık - pulmoner kapiller hemanjiyomatozis
2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon (PHT)
  - Sistolik disfonksiyon
  - Diyastolik disfonksiyon
  - Kalp kapak hastalıkları
3. Akciğer hastalıkları / hipoksiye bağlı PHT
  - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
  - İnterstisyel akciğer hastalığı
  - Diğer pulmoner hastalıklar
  - Uyku apne sendromu
  - Kronik yüksek rakım
  - Gelişimsel akciğer anomalileri
4. Kronik tromboembolik PHT
5. Diğer gruba
  - Hematolojik bozukluklar (Miyeloproliferatif, splenektomi, vb.)
  - Sistemik bozukluklar (Vaskülit, sarkoidozis, histiositosis, nörofibromatozis)
  - Metabolik hastalıklar (Glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroit bozuklukları)
  - Doğuştan kalp hastalıkları (Şant dışı)
  - Diğer (Tümör obstrüksiyonu, fibrozitan mediastinit, hemodiyaliz, vb.)

\*4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu, Dana Point, 2008.

**Tablo 2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları**

Kalsiyum kanal blokerleri (sadece vazoreaktivite testi pozitif ise kullanılmak üzere)	
Nifedipin SR	Başlangıç dozu 30 mgr 2x1 Haftalar içinde hedef doza çıkılır (240 mgr/gün)
Diltiazem	Başlangıç dozu 60 mgr 3x1 Haftalar içinde hedef doza çıkılır (900 mgr/gün)
Prostasiklin ve analogları	
Epoprostenol (Flolan)	Başlangıç dozu 1-2 ng/kg/dk Her 15-30 dk bir 1 ng/kg/dk doz artımı (yan etki çıkana dek genellikle 10 ng/kg/dk), sonra 3 ayda bir veya kliniğe göre doz artırımı yapılır. İdeal doz 22-45 ng/kg/dk
Iloprost (Ventavis)	2.5 µgr günde 6-9 kez inhalasyonla Tolere edilirse idame dozda 5 µgr günde 6-9 keze çıkılabilir.
Treprostinil (Remodulin)	Başlangıç dozu 1.25 ng/kg/dk, 4 hafta süre ile haftada en çok 1.25 ng/kg/dk doz artımı yapılır, sonrasında haftalık doz en çok 2.5 ng/kg/dk
Beraprost	Başlangıç dozu 20 µgr 4x1 ağızdan Doz artımı 20 µgr/günlük tolere edilebilirse
Endotelin reseptör antagonistleri	
Bosentan (Tracleer)	Başlangıç dozu 62.5 mgr 2x1 ağızdan 4 hafta sonra idame doza çıkılır (125 mgr 2x1)
Ambrisentan (Letairis)	Başlangıç dozu 5 mgr/gün ağızdan Tolere edilebilirse idame doz 10 mgr/gün
Sitaksentan (Thelin)	100 mgr/gün ağızdan
Fosfodiesteraz inhibitörleri	
Sildenafil (Revatio)	20 mgr 3x1

kobik tromboz, hem de sağ kalp yetersizliğine bağlı staz nedeniyle pulmoner tromboemboli riski artmıştır. Bu nedenle, klinik bir kontrendikasyon yoksa, tüm PAH hastalarına antikoagülan tedavi (INR 1.5-2.5 olacak şekilde warfarin) önerilmektedir.<sup>[13,14]</sup> Ancak, portopulmoner ve skleroderma hastalarında gastrointestinal kanama riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bizim merkez olarak yaklaşımımız, idiyopatik PAH ve KTEPH'de INR'yi 2.5-3.0 arası tutmak iken, skleroderma ve portopulmoner hipertansiyonlu olgularda biraz daha temkinli davranıp INR'yi 2.5'in üstüne çıkarmamak şeklindedir. Ayrıca, doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH olgularında pulmoner arterlerden kanama en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Bu nedenle, bu olgularda da antikoagülasyonda çok dikkatli olmak gerekmektedir.

Hipoksemi, güçlü bir pulmoner vazokonstriktör olduğundan, PAH hastalarına oksijen satürasyonu sürekli >%90 kalacak şekilde oksijen destek tedavisi önerilmektedir.<sup>[13]</sup> Özellikle uyku döneminde olası hipoksi açısından hastalar değerlendirilmelidir. Ancak, Eisenmenger sendromu gelişmiş olan olgularda oksijen tedavisinin yararı tartışmalıdır.

Sağ kalp yetersizliği bulguları varlığında (periferik ödem, asit, vb.) diüretikler önerilmektedir.<sup>[13]</sup> Diüretik tedavisine düşük dozda başlanmalı ve böb-

rek fonksiyonları yakından izlenerek intravasküler volümün normal sınırlarda tutulmasına çalışılmalıdır. Tedaviye dirençli sağ kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon varlığında digoksin de kullanılabilir; ancak, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı alan tüm hastalara geleneksel tedavi kapsamında önerilmesi gereken diğer bir nokta da yaşam biçimi düzenlenmesidir. Bunun başında da, hipoksik pulmoner

**Tablo 3. Vazoreaktivite testi ve test sırasında kullanılan ilaçlar**

Nitrik oksit	Doz 10-20 ppm İnhalasyon şeklinde 5 dk verilir.
Adenozin	İnfüzyon şeklinde 50 µgr/kg/dk dozda başlanıp, her 2 dakikada bir yan etki veya hipotansiyon gelişene kadar veya 200-250 µgr/kg/dk doza kadar artırılır.
Epoprostenol	İnfüzyon şeklinde 1-2 ng/kg/dk başlanıp anlamlı kan basıncı düşmesi, kalp hızı artması veya yan etkiler (bulantı, kusma) gelişene kadar her 5-10 dakikada bir doz 2 ng/kg/dk artırılır.
Olumlu yanıt	Ortalama pulmoner arter basıncında $\geq 10$ mmHg düşme ve 40 mmHg düzeyinin altına inme ile birlikte kalp debisinin artması veya aynı kalması

vazokonstriksiyon riskinden dolayı yüksek rakımda yaşamamaları, 2000 m'den yüksek uzun uçuşlardan sakınlmaları gerekmektedir. Eğer uzun uçak yolculuğu zorunlu ise oksijen desteği almaları konusunda hastalar uyarılmalıdır. Özellikle ağır fiziksel aktivite ve izometrik egzersizlerin senkoba yol açabileceği göz önüne alınarak bu tarz eforlardan kaçınılması, ancak tolere edebildikleri düzeyde düşük şiddette aerobik egzersiz (yürüme, vb) yapmaları önerilmektedir. Özellikle sağ kalp yetersizliği riski olanlara düşük sodyum içeren diyet verilmelidir. Solunum yolu enfeksiyonlarına karşı influenza ve pnömokok aşılması yaptırılmalıdır. Dekonjestan ilaçlarla anoreksijen ilaçların kullanımı yasaklanmalıdır. Genç yaşta olan PAH'lilere doğum kontrolü önerilmeli, genel anestezi den kaçınılmalıdır. Hastaların tedavisine mutlaka psikososyal destek eklenmelidir. Psikososyal destek olarak uzmanlaşmış kişi ve kurumlarca uygulanması gereken, aile ve arkadaş çevresini de içeren sosyal destek ve eğitim programı tanımlanmıştır.<sup>[12]</sup>

### **Pulmoner arteriyel hipertansiyon fizyopatolojisine yönelik ilaçlar**

**Prostasiklin ve analogları.** Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında prostasiklin yapımı azalmıştır.<sup>[15]</sup> Prostasiklin güçlü bir damar genişleticidir ve aynı zamanda vasküler proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu inhibe eder. Bu noktadan hareketle prostasiklin ve analogları PAH'de kullanılmaktadır.

Sentetik bir prostasiklin olan **epoprostenol** (Flolan, Gilead), PAH tedavisi için FDA'nın onayladığı ilk ilaç olup en uzun deneyimden geçmiştir. Geleneksel tedavi ile karşılaştırıldığında, ileri evre (fonksiyonel sınıf IV veya sağ kalp yetersizliği veya akciğer nakli bekleyen olgular) idiyopatik PAH'de hem fonksiyonel kapasitede hem de hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme ile birlikte sağkalım oranını belirgin şekilde yükseltmektedir.<sup>[16]</sup> Ayrıca, skleroderma, HIV ve doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH olgularında da yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.<sup>[17]</sup> Ancak, epoprostenol yarıömrü çok kısa (<6 dk) olduğundan, sürekli İV infüzyon gerektiren zahmetli bir tedavi yöntemidir. Ayrıca, oda ısısında stabil olmadığından infüzyon sırasında soğuk koşullar sağlanması gerekmektedir. Özellikle sepsis ve İV kateter enfeksiyonu riski (hasta yılı başına 0.1-0.6 olgu) önemli bir morbidite nedenidir.<sup>[16,18]</sup> Kateterde oluşabilecek bir tromboz da ilaç infüzyonunun aniden durması ile yaşamı tehdit edici boyutta tehlike yaratabilir. Sık görülen yan etkileri baş ağrısı, çene ağrısı, 'flushing', bulantı, ishal, deri döküntüsü ve kas ağrılarıdır. Ülkemizde

bulunmasa da bu ilacı kronik kullanan olgular olabilmektedir. Kliniğimizde de böyle bir idiyopatik PAH olgusu, yaklaşık 10 yıl süreyle başarıyla uygulanan epoprostenol tedavisi ile izlenmiştir. Sürekli ilaç infüzyonunun steril koşullarda devam edebilmesi için hastanın hem sosyokültürel hem de ekonomik durumunun iyi olması gerekmektedir. Bütün bu kullanımların zorluklarına rağmen hala en etkin tedavi olup, özellikle ileri evre PAH hastalarının epoprostenol kullanılmak üzere deneyimli PAH merkezlerine yönlendirilmesi önerilmektedir.<sup>[16,18]</sup>

**İloprost** (Ventavis, Schering), yarıömrü 20 dk olan, kimyasal olarak stabil bir prostasiklin analogudur, inhalasyon ve İV formu bulunmaktadır. İlk olarak Almanya'da kullanıma giren iloprost, çokmerkezli Avrupa çalışmasında plaseboya göre efor kapasitesi, fonksiyonel sınıf ve hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağlamıştır.<sup>[19]</sup> Opitz ve ark.<sup>[20]</sup> tek başına iloprost kullanan idiyopatik PAH olgularında olaysız yaşam süresini bir yılda %53, iki yılda 29% ve üç yılda %20 olarak bildirmişlerdir. Hastaların gün içinde uyanık olduğu sürede 6-9 kez inhalasyonu önerilmektedir. Tüm prostasiklin analogları gibi öksürük, baş ağrısı, 'flushing' ve çene ağrısı en sık yan etkileridir. En büyük avantajı ise sistemik yan etkilerinin daha az olmasıdır. Ancak, sık ve uzun süreli inhalasyon gerektirmesi ve uyku sırasında tedavinin sürdürülememesi olumsuz yönleridir. İloprost FDA tarafından 2004'te fonksiyonel sınıf III ve IV olan PAH hastaları için onaylanmıştır. Ülkemizde PAH için Ekim 2002'den beri kullanımda olan iloprosta Sağlık Bakanlığı idiyopatik PAH, sklerodermaya bağlı PAH, ilaç kullanımına bağlı PAH ve son olarak Mart 2007'de KTEPH için kullanım onayı vermiştir. Ancak, daha sonra KTEPH için onayı geri alınmıştır. Halen Sosyal Güvenlik Kurumu sadece sınıf III ve IV hastalar için iloprost geri ödemesini kabul etmektedir. Kendi klinik deneyimimizde, iloprostun inhaler kullanımında inhalasyonu iyi uygulayabilen hastalarda daha iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir. İntravenöz formunu, daha çok, akut sağ kalp yetersizliği ile gelen dekompanse PAH olgularında tercih etmekteyiz. Son üç yılda inhale iloprost kullandığımız 10 olgunun beşinde tedavide tek başına başarılı olunmuştur. Beş olguda ise iloprost inhaler kombinasyonda ikinci ilaç olarak eklenmiştir. Bunların üçü, fonksiyonel sınıf IV hastalar olup kombinasyona rağmen yanıt alınmayıp kaybedilen hastalardır. Ölen olguların hepsi de ileri evrede iken saptanan hastalardı.

**Treprostinil** (Remodulin, United Therapeutics) daha uzun yarıömre (3-4 saat) sahip ve oda ısısında stabil yapıda bir prostasiklin analogudur. İlk olarak sürekli subkütan infüzyon şeklinde uygulan-

mış; ancak, İV infüzyon, inhaler ve oral formları da geliştirilmiştir. Ülkemizde henüz bulunmamakla birlikte, subkütan formun ruhsat başvurusu yapılmış olup iki yıl içinde satışa çıkacağı düşünülmektedir. Treprostinin subkütan sürekli infüzyonu ile yapılan çokmerkezli plasebo kontrollü bir çalışmada fonksiyonel sınıfı II, III veya IV olan PAH (idiyopatik veya bağ dokusu hastalığı veya doğuştan kalp hastalığına bağlı, n=470) hastalarında 12 haftada efor kapasitesinde ve hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağlanmıştır.<sup>[21]</sup> Ancak, hastaların %85'inde dozdan bağımsız olarak infüzyon yerinde eritem ve şiddetli ağrı gelişmiştir. Topikal analjezik ve anti-enflamatuvar kullanımı ile ağrının şiddeti ve sıklığının daha kabul edilebilir düzeye indiği bildirilmiştir. FDA 2002'de, sürekli subkütan infüzyonu tolere edebilen PAH olgularında (fonksiyonel sınıf II-IV) güvenli ve etkili bir ilaç olarak kabul etmiştir. Diğer sık görülen yan etkileri baş ağrısı, ishal, döküntü ve bulantıdır. Uzun süreli kullanımda efor kapasitesine ek olarak hayatta kalım süresini olumlu etkilediği gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Treprostinin, İV kullanıldığında yarı-ömrü epoprostenole göre daha uzun olduğundan, ani infüzyon kesilmesinde "rebound" etki hemen gelişmemekte ve daha güvenli bir tedavi sağlamaktadır.<sup>[23]</sup> FDA, 2004'te İV infüzyon formunun fonksiyonel sınıf II, III ve IV PAH hastalarında kullanımını onaylamıştır; ancak, uzun dönem sonuçlanmış İV form çalışması henüz yoktur. Özellikle İV kateterin gram-negatif enfeksiyonlarının epoprostenole göre daha sık gözlemlendiği bildirilmiş olup, bu yönde incelemeler devam etmektedir.<sup>[24]</sup> Treprostinin inhale ve oral formları ile faz III çalışmalar henüz devam etmektedir. Özellikle yeni sonuçlanan pilot bir çalışmada inhale formula ilgili olumlu bulgular elde edilmiştir.<sup>[25]</sup>

**Beraprost** (Toray Industries, New York) oral yoldan kullanılan, kısa yarılanma ömrü (35-40 dk) olan bir prostasiklin analogudur. Şimdilik sadece Japonya ve Kore'de kullanımı onaylanmıştır. Avrupa'da yapılan 12 haftalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 13 PAH hastasında 6 dk yürüme mesafesinde orta derecede (25 m), ancak istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme elde edilmiştir.<sup>[26]</sup> ABD'de yapılan 12 aylık randomize bir çalışmada 3 ve 6. ayda 6 dk yürüme testinde düzelme görülmüş; ancak, bu etkinin 9 ve 12. aylarda devamı sağlanamamıştır.<sup>[27]</sup> Bu ilacın kullanımının yaygınlaşması için uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır.

**Endotelin reseptör antagonistleri.** Güçlü bir vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 düzeyleri PAH'de artmıştır ve hastalığın ciddiyeti ile iliş-

ki göstermektedir.<sup>[1]</sup> Bu nedenle, endotelin reseptör antagonistleri PAH tedavisinde denenmiş ve başarılı olunmuştur. Halen üç endotelin reseptör antagonisti bu amaçla kullanımdadır. Hepsi oral yolla alınan bu ilaçlar bosentan, ambrisentan ve sitaksentandır. Bosentan, endotelin A ve B reseptörlerini etkilerken, ambrisentan ve sitaksentan sadece endotelin A reseptörlerini bloke ederler.

**Bosentan** (Tracleer, Actelion) bu alandaki ilk oral tedavi ilacı olması ve endotelin reseptörü üzerinden etkili olması nedeniyle epoprostenole karşı geliştirilen önemli bir ilaçtır. İlk öncü etkinlik çalışması olan BREATHE-1'de efor kapasitesi ve fonksiyonel sınıfta belirgin düzelme ve klinik kötüleşme riskinde anlamlı azalma saptanmıştır.<sup>[28]</sup> Uzun dönem izlemde bosentan kullanılması idiyopatik PAH hastalarında hayatta kalımı artırmaktadır. Bu nedenle, kılavuzlarda fonksiyonel sınıf III, stabil PAH hastalarında başlangıç tedavisi olarak bosentan kullanılması uygun bir yaklaşım olarak kabul görmektedir.<sup>[13]</sup> Yeni sonuçlanan EARLY çalışması daha erken evrede başlanan (fonksiyonel sınıf II) PAH hastalarında da bosentanın yararlı olduğunu ortaya koymuştur.<sup>[29]</sup>

Bosentan, 2005'ten beri Türkiye'de PAH hastaları için kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı 2005'de idiyopatik ve sklerodermaya bağlı PAH'de ve Şubat 2008'de doğuştan kalp hastalıklarına bağlı PAH'de kullanımını onaylamıştır. Bosentan tedavisinin başlangıç dozu 62.5 mgr 2x1 tablet şeklinde olup, ilk ayın sonunda yan etki görülmezse 125 mgr 2x1 doza çıkılması önerilmektedir. Esas yan etkisi, sitokrom P450 enzim sistemi üzerinden metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyonlarında bozulma yapabilmektedir. Kliniğimizde bosentan kullandığımız 21 olgunun sadece birinde transaminaz yüksekliği geliştiğini gözlemledik; bu yükselme de ilaç dozunun yarıya indirilmesi ile ortadan kalkmıştı. İlgili literatürde de hepatotoksik etki doza bağımlı ve geridönümlü olarak tanımlanmakta ve normalin üç katını geçen transaminaz sıklığı %10-12 olarak bildirilmektedir.<sup>[28]</sup> Tedavi sırasında aylık transaminaz kontrolü önerilmektedir. Bosentanın diğer yan etkileri baş ağrısı, 'flushing', alt ekstremitede ödem ve anemidir. Bosentan tedavisinde dikkatli olunması gereken bir nokta da oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltmasıdır. Bu, zaten gebelikten kaçınması gereken PAH hastalarının daha farklı bir yöntemle korunmaları gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, bosentan teratojenik bir ilaçtır. Bosentan, gliburid ve siklosporin A ile etkileştiklerinden ciddi hepatotoksite riski nedeniyle birlikte kullanımlarından kesinlikle kaçınılmalıdır. Diğer endotelin

reseptör antagonistlerinden farklı olarak, warfarinle etkileşimi yoktur. Hastaların ve hekimlerin bilinçlendirilmesi gereken bir yan etki de ilaca başlanmasını izleyen ilk birkaç haftada görülen alt ekstremitte ödemdir ve diüretiklerle kolayca kaybolabilmektedir. Kliniğimizde 2008 yılı başına kadar geçen son yedi yılda 21 hastaya bosentan tedavisi uygulanmıştır. Bu olgulardaki etyoloji dört olguda bağ dokusu hastalığı, üç olguda KTEPH, altı olguda idiyopatik PAH, iki olguda portopulmoner hipertansiyon, altı olguda ise doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH şeklindeydi. İzlemede 17 hastada klinik düzelme saptanmış, dört hastada ise tedaviye yeterli yanıt alınamayıp kombinasyon tedavisine geçilmiştir ve toplam beş hasta kaybedilmiştir. Ölen hastalardan üçü kombinasyon tedavisi alırken klinik düzelme olmayıp kaybedilmişlerdir. İki ise monoterapiye iyi yanıt vermiş; ancak, birisi ani ölüm, diğeri ise pnömoni ile kaybedilmiştir. Tedavi sırasında ölen hastaların ortak özelliği hepsinin tedaviye başlandığı dönemde fonksiyonel kapasitesinin sınıf IV olması, yani hastalığın ileri evresinde tedaviye başlanmış olmasıdır.

**Ambrisentan** (Letairis, Gilead) selektif endotelin-A reseptörü antagonistidir. Ülkemizde kullanımı henüz olmayan bu ilacın, fonksiyonel sınıf II veya III semptomları olan PAH hastalarında efor kapasitesini iyileştirmek ve klinik kötüleşmeyi geciktirmek amaçlı kullanımına 2007'de FDA onay vermiştir. Karaciğer fonksiyonlarına etkisi bosentana göre daha az olup (%3.1) klinik olarak çok önemli olmadığı ileri sürülen warfarinle etkileşimi dışında ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.<sup>[30]</sup> ARIES-1 ve ARIES-2 çalışmalarında yaklaşık 400 hastada ambrisentan plaseboya göre 12 haftalık kullanımda 6 dk yürüme mesafesinde dozla artan olumlu etki göstermiştir.<sup>[31]</sup> Bildirilen en ciddi yan etkileri periferik ödem, nazal konjesyon ve sinüzittir.

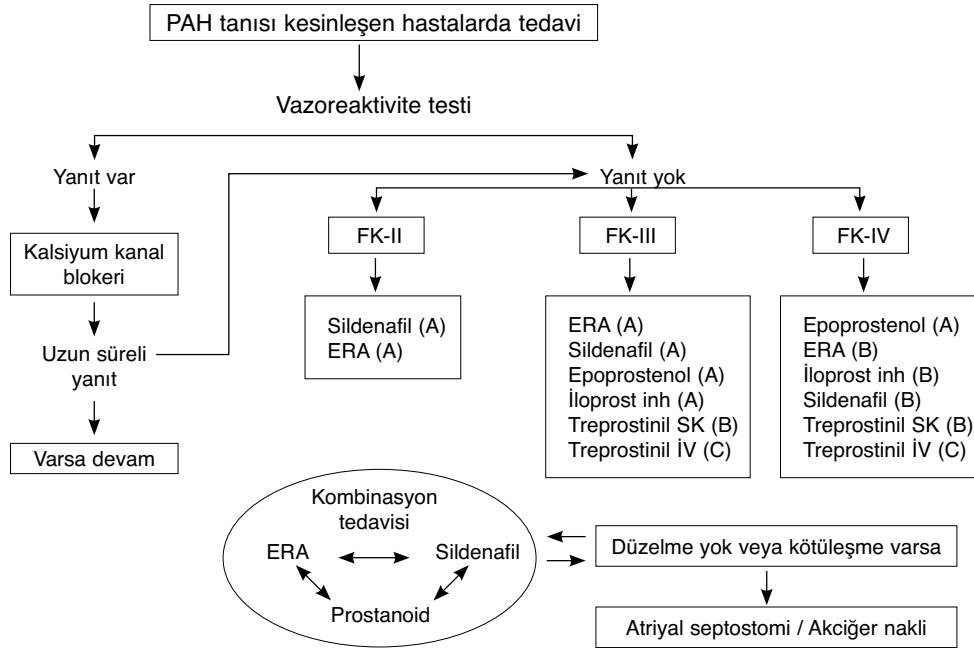
**Sitaksentan** (Thelin, Encysive) sadece Avrupa ve Kanada'da PAH'de kullanımı onaylanmış selektif endotelin-A reseptörü antagonistidir. İlk randomize plasebo kontrollü çalışmada (STRIDE-1) 6 dk yürüme testinde belirgin düzelme saptanmış; ancak, 300 mgr verilen grupta transaminazlarda ciddi yükselme ve warfarin ile ciddi etkileşim (INR de aşırı yükselme) görülmüştür.<sup>[32]</sup> İkinci randomize çalışmada daha düşük dozlarda (50 ve 100 mgr) kullanıldığında, özellikle 100 mgr dozunda 18 hafta kullanımda bosentana göre 6 dk yürüme mesafesinde belirgin bir artış gözlenmiştir (sitaksentan 31.4 m, bosentan 29.5 m).<sup>[33]</sup> Bu düşük dozlarda kullanıldığında karaciğer fonksiyon testlerine etkisi de bosentana göre daha az sıklıkta olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa

ulaşmamıştır. Sık görülen yan etkileri baş ağrısı, periferik ödem, bulantı ve nazal konjesyondur.

**Fosfodiesteraz inhibitörleri.** Endojen nitrik oksit hücre içinde guanilat siklaz üzerinden cGMP düzeyini artırarak düz kaslarda gevşeme ve damarlarda genişleme sağlamaktadır. Fosfodiesterazlar ise cGMP'yi parçalayarak bu etkiyi ortadan kaldırmaktadır.

**Sildenafil** (Revatio, Pfizer), selektif olarak fosfodiesteraz tip 5'i inhibe ederek cGMP'nin yıkımını önleyen ve dolayısıyla cGMP'nin etkisini uzatan bir damar genişletici olarak PAH'de kullanım alanı bulmuştur. Başlangıçta epoprostenol ve iloprost gibi kısa etkili ilaçların etki süresini uzatıp tedavi maliyetini azaltmak amacıyla kombinasyon ilacı olarak tedaviye eklenmiştir. Ancak, daha sonra yapılan SUPER çalışmasında tek başına sildenafil uygulanan 278 idiyopatik PAH olgusunda efor kapasitesinde ve hemodinamik parametrelerde düzelme sağlandığı gözlenmiştir.<sup>[34]</sup> Çift kör plasebo kontrollü çalışmada idiyopatik veya bağ dokusu hastalığına veya onarılmış doğuştan kalp hastalığına bağlı PAH olgularında 20, 40 ve 80 mgr günde üç kez sildenafil kullanılmıştır. On iki haftalık kullanım sonucu 6 dk yürüme mesafesi sildenafil gruplarında doz sırasıyla 45, 46 ve 50 m uzamıştır (tüm karşılaştırmalar için p<0.001); ancak, klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede fark görülmemiştir. Çalışmanın bir yıllık dönemini tek başına sildenafil tedavisi ile tamamlayanlarda tedavi öncesine göre 6 dk yürüme mesafesinde elde edilen 51 m'lik uzama korunmuştur. Sildenafilin yan etkileri baş ağrısı, 'flushing', iştahsızlık ve burun kanamasıdır. FDA 2005'te sildenafilin günde 3 kez 20 mgr kullanımını PAH tedavisi için onaylamıştır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı sildenafilin PAH tedavisinde kullanımını yeni onaylamıştır. Klinik deneyimimizde sildenafil monoterapisi alan üç olgu izlenmiştir. Bunlar idiyopatik PAH, KTEPH ve sklerodermaya bağlı PAH hastaları olup hepsi de tedavi ile sınıf II fonksiyonel kapasitede kalmışlardır.

**Kombinasyon tedavisi.** Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde farklı ilaçların birlikte kullanılması hem farklı patolojik süreçlerin hedeflenmesiyle tedavinin etkinliğini artırmakta, hem de yan etkilerin daha az sıklıkta oluşmasını sağlamaktadır. Örneğin, sildenafil prostanoidlerin yıkımını azaltarak etki sürelerini uzatmakta ve sinerjik etki göstermektedir. Ancak, olası ilaç etkileşimleri açısından daha dikkatli olunması gerekmektedir. Örneğin, bosentan-sildenafil kombinasyonu bosentanın etkinliğini artırırken, sildenafilin etkinliğini düşürmektedir.<sup>[35]</sup> Tek ilaç kullanırken, tedavinin dördüncü ayında hasta



**Şekil 1.** Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastasına tedavi yaklaşımı (4. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu, 2008, Dana Point). A: Güçlü öneri; B: Orta öneri; C: Zayıf öneri; FK: Fonksiyonel kapasite sınıfı; ERA: Endotelin reseptör antagonisti. SK: Subkütan; IV: İntravenöz.

hala NYHA fonksiyonel sınıf III'te kalmakta ise veya 6 dk yürüme mesafesi <250 m ise veya 6 dk yürüme testi sırasında O<sub>2</sub> satürasyonu ≥%10 düşüyorsa kombinasyon tedavisine geçmek gerekmektedir.<sup>[36]</sup> Bizim klinik yaklaşımımız ise, öncelikle endikasyona veya hastanın uyumuna göre, bosentan veya iloprost monoterapisine başlamak ve tedaviye yanıtızsızlık durumunda veya taşiflaksi geliştiğinde iki ilacı birlikte kullanmak, buna da yanıt alınmazsa üçüncü ilaç olarak sildenafil eklenmesi şeklinde olmuştur. Şekil 1'de kılavuzların önerdiği kombinasyon şeması görülmektedir. Çeşitli kombinasyonların denendiği randomize kontrollü çalışmalar halen devam etmekte olup, bunların sonuçları bu konuda aydınlatıcı olacaktır.

### Pulmoner arteriyel hipertansiyon etyolojisinde altta yatan hastalığa yönelik tedavi

Bu başlık altında skleroderma tedavisinde kullanılan immünsüpresif ve antiproliferatif ilaçlar ve doğuştan kalp hastalıklarında, eğer Eisenmenger sendromu gelişmediyse, şanti ortadan kaldıracak girişimler toplanabilir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda temel tedavi cerrahi, yani endarterektomidir. Hayat kurtarıcı bir tedavi olan endarterektominin ameliyat mortalitesi %20 düzeyindedir. Ancak, deneyimli merkezlerde bu oran %5'in altına inmektedir.

Endarterektomi uygulanamayan durumlarda veya cerrahi köprü olarak medikal tedavilerden de yararlanılmaya çalışılmaktadır. Özellikle cerrahi uygulanamayan distal lezyonlu olgularda epoprostenol,<sup>[37]</sup> beraprost,<sup>[38]</sup> inhale iloprost<sup>[39]</sup> ve sildenafil<sup>[40]</sup> kullanımının yararlı olduğuna dair sonuçlar bildirilmiştir. Ancak, bu medikal tedavilerin hiçbirinin sonuçları cerrahi tedaviye üstün değildir. Son olarak, 150 KTEPH olgusunu içeren randomize plasebo kontrollü BENEFIT çalışmasında bosentan tedavisiyle 16 haftada hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme sağlanmış; ancak, egzersiz kapasitesinde değişim olmamıştır.<sup>[41]</sup> Kliniğimizde KTEPH saptadığımız ancak endarterektomi yapılamayan yedi olguda ilaç tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların üçünde bosentan monoterapisiyle, ikisinde inhale iloprost monoterapisiyle, birinde sildenafil monoterapisiyle, birinde de kombine iloprost ve sildenafil tedavisi sonucunda belirgin klinik düzelme sağlanmıştır.

### Diğer tedaviler

Tedaviye rağmen sürekli fonksiyonel sınıf III veya IV semptomu olan hastalar, sağ atriyal basınç >15 mmHg veya kardiyak indeks <2 l/dk/m<sup>2</sup> olan olgular akciğer nakli için değerlendirilmelidir. Nakil bekleyen hastalarda hem kombinasyon tedavisi hem de atriyal septostomi uygulanabilir. Nakil için tek veya çift akciğer kullanılabilir. Diğer akciğer nakillerine

göre PAH olgularında ameliyat sonrası erken dönemde hayatta kalım oranı daha düşük olmakla birlikte, 5-10 yıllık yaşam oranları benzerdir (%50).<sup>[42]</sup> Diğer yandan, en iyi merkezlerde bile nakil için ortalama bekleme süresinin iki yıl olduğu ve hastaların en az yarısının nakil beklerken öldüğü de unutulmamalıdır. Sevindirici olan, prostasiklin ve endotelin yolaklarına etkili ilaçların kullanımının akciğer nakli gereksinimini azaltmış olmasıdır.

**Gelişmekte olan tedaviler.** Pulmoner anjiyogenezde rol alan bazı mediyatörleri hedef alan yeni tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlar, serotonin üzerinden etkili ilaçlar,<sup>[43]</sup> vazoaaktif intestinal polipeptit,<sup>[44]</sup> Rho-kinaz inhibitörleri<sup>[45]</sup> ve trombosit kökenli büyüme faktörüdür.<sup>[46]</sup> Kök hücre nakli PAH tedavisinde umut vaat eden yöntemlerin başında gelmektedir. Özellikle hayvanlar üzerinde olumlu sonuç alınması üzerine 31 PAH hastasında ilk öncü insan çalışması yapılmıştır.<sup>[47]</sup> Bu çalışmada otolog endotelial progenitör hücre verilen olgularda 12. haftada 6 dk yürüme mesafesinde hemodinamik parametrelerde anlamlı düzelme elde edilmiştir. Ancak, henüz çok başlangıç döneminde olan bu çalışmaların güvenilirliği konusunda da çekinceler vardır.

#### Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde izlem ve prognoz

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda prognoz doğrudan sağ kalp yetersizliği ile ilişkilidir. Bu nedenle, sağ kalp fonksiyonlarını gösteren klinik ve laboratuvar belirteçler hastaların prognozunu belirlemek için kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntemler ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, B tipi nat-

riüretik peptit (BNP) düzeyi veya kardiyak manyetik rezonans görüntülemesidir. Özellikle tedavi sırasında sağ atriyum basıncında yükselme, düşük kardiyak indeks, düşük mikst venöz oksijen saturasyonu, düşük egzersiz kapasitesi, tedaviye rağmen fonksiyonel kapasitenin hala sınıf III-IV düzeyinde kalması, perikart efüzyonu varlığı ve yüksek BNP düzeyleri kötü prognostik göstergelerdir.<sup>[13]</sup> Sadece sağ ventrikül fonksiyonları normal hastalarda PAB yüksekliği prognoz açısından öngördürücüdür.

Tablo 4'te PAH izlem belirteçleri ve bunların ne sıklıkta yapılması gerektiği son kılavuz önerilerince özetlenmiştir. İzlemede en sık kullanılan parametre olan ekokardiyografide ölçülen sağ ventrikül sistolik basıncı, hastaların hayatta kalım oranını yansıtmamaktadır. Ancak, ekokardiyografide değerlendirilen sağ atriyum büyüklüğü, interventriküler septumun diyastolde sola sapma göstermesi (boş veya ufak sol ventrikül), artmış Tei indeksi ve triküspit kapağın anüler düzlemde sistolik hareket mesafesinin (TAPSE) azalması gibi bulgular sağ ventrikül disfonksiyonunu, yani kötü prognozu göstermektedir.<sup>[48,49]</sup> Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinin izleminde kardiyak kateterizasyon çoğu merkezde yıllık olarak uygulanmaktadır; ancak, izlemede gerekliliği tartışmalıdır. Kateterizasyon, özellikle İV veya subkütan prostasiklin infüzyonu alan hastalarda ilacın dozunu ayarlama da önemlidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinin PAB ile izlenmesi uygun değildir. Hatta bazı merkezlerde damar koruyucu ilaçlarla PAB'de azalma elde edilemezse tedaviye son verilmektedir. Halbuki, kılavuzlarda böyle bir uygulamanın yeri yoktur. Pulmoner arter basıncının daha

**Tablo 4. Pulmoner hipertansiyonlu hastada izlem ölçütleri, değerlendirme sıklığı ve risk düzeyleri<sup>[12]</sup>**

	Ne sıklıkla değerlendirme yapılmalı? <sup>[12]</sup>	Düşük risk (İyi prognoz)	Yüksek risk (Kötü prognoz)
Sağ kalp yetmezliği bulguları	3-6 ayda bir	Yok	Var
Semptomların ilerleyişi	Her klinik vizitte	Yavaş	Hızlı
WHO fonksiyonel sınıfı	Her klinik vizitte	I-II	III-IV
6 dk yürüme mesafesi	Her klinik vizitte	>400 m	<300 m
Kardiyopulmoner egzersiz testinde zirve VO <sub>2</sub>	Özel bir öneri yok	>10.4 ml/kg/dk	<10.4 ml/kg/dk
Ekokardiyografi bulguları	Klinik stabil ise 12 ayda bir, stabil değil ise 6-12 ayda bir veya merkezin izlem şemasına göre	Hafif sağ ventrikül yetmezliği	Perikard efüzyonu, ciddi sağ ventrikül dilatasyonu/disfonksiyonu, sağ atriyum dilatasyonu
Hemodinamik değerlendirme (Sağ kalp kateterizasyonu)	Klinik bozulma olunca veya merkezin izlem şemasına göre	Sağ atriyum basıncı <10 mmHg; kardiyak indeks >2.5 l/dk/m <sup>2</sup>	Sağ atriyum basıncı <20 mmHg; kardiyak indeks <2.0 l/dk/m <sup>2</sup>
B tipi natriüretik peptit	Merkezin izlem şemasına göre	Hafif yüksek	Ciddi yüksek



fazla yükselmemesi de tedaviye bir yanıttır. Önemli olan klinik düzelmenin araştırılmasıdır. Klinik parametrelerde de düzelme olmadığı zaman araştırmacılar verilen tedavi kesilmeden kombinasyona gidilmesini önermektedirler.<sup>[13]</sup> Klinik olarak çalışmalarda en sık kullanılan izlem parametresi ise 6 dakika yürüme mesafesidir. Altı dakika yürüme testi, eğitimli bir hemşire eşliğinde hastanın düz ve engelsiz yüzeyde 6 dakikalık zaman diliminde yürüdüğü mesafedir. Test sırasında nabızlı oksijen saturasyonu ve kan basıncı izlemi uygulanır. Tedavi sonrasında 380 metreden az mesafe yürünmesi kötü prognozu göstermektedir. Kardiyopulmoner egzersiz testi de bu amaçla kullanılabilir; ancak, kılavuzlar deneyimli merkezlerde uygulanmadıkça testin PAH hastaları için güvenilirliğini düşük kabul etmektedir.<sup>[13]</sup> Pro-BNP de doğrudan sağ ventrikül yetersizliğini gösteren bir parametredir; izlemde >150 pg/ml değerleri kötü prognozu gösterir.<sup>[50]</sup>

Kliniğimizde PAH hastalarının tedaviye yanıtı, üç ayda bir 6 dk yürüme mesafesi ve pro-BNP ölçümü ile değerlendirilmektedir. Ayrıca, tedavi altındaki olgularda sağ ventrikül fonksiyonları, hastanın klinik durumuna göre 3-6 ayda bir ekokardiyografi ile değerlendirilmektedir. Kardiyak kateterizasyon ise tüm olgulara ilk kez tedavi öncesi ve tanı koyarken yapılmakta, izlemde rutin olarak kateterizasyon yapılmamaktadır. Ancak, hastanın tedaviye yanıtında ve klinik tablosunda beklenmeyen bir bozulma olursa ve bu durumu açıklayacak bir neden bulunmadığı durumda veya ikinci bir ilacın tedaviye eklenmesi söz konusu olduğunda ya da nakil gerekliliğinin değerlendirilmesi için kateterizasyon yinelenmektedir.

Sonuç olarak, son 10 yılda tedavi alanındaki gelişmelerle PAH hastalarının hayatta kalım süreleri uzamış ve yaşam kalitesinde düzelmeler elde edilmiştir. Bu başarılı sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte, PAH'nin kesin tedavisi hala yoktur ve pek çok hasta tedaviye rağmen semptomatiktir. Önümüzdeki yıllar içinde farklı patofizyolojik süreçlere karşı geliştirilecek yeni ilaçların kullanımı ile daha başarılı sonuçlar alınacağı beklenmelidir. Ancak, tedavi başarısının en önemli bileşenleri hastaların erken dönemde teşhis edilmesi ve tedaviye erken başlanmasıdır. Özellikle deneyimli PAH merkezlerinde multidisipliner bir yaklaşım uygulanması PAH hastalarının tedavi başarısını artırmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:51A-54A.
- Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005;143:282-92.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
- Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:459-75.
- Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest* 2000;117:796-800.
- Kayıkçioğlu M, Kültürsay H. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarla 7 yıllık deneyimimiz: Tek merkezin tanısal yaklaşımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:279-85.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- Kayıkçioğlu M, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. [Article in Turkish] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005;33:423-32.
- Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: diseases and their treatment*. 2nd ed. London: Edward Arnold Publishers; 2004. p. 440-52.
- Kayıkçioğlu M. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerinin yeri nedir? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008;36:71-2.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Iqbal V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, 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.
- Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):35S-62S.
- Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the

- excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-5.
16. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, 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.
  17. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, 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.
  18. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
  19. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
  20. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26:1895-902.
  21. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
  22. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-43.
  23. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006;129:683-8.
  24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 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.
  25. Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F, Kohstall M, Kreckel A, Krick S, 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.
  26. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavallo C, Di Marzio P, Padovani D, et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001;86:661-5.
  27. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25.
  28. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
  29. Galiè N, Rubin Lj, Hooper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, 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.
  30. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:529-35.
  31. Oudiz RJ, Torres F, Frost AE, Badesch DB, Olschewski H, Galie N, et al. ARIES-1: A placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:121S.
  32. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:441-7.
  33. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049-56.
  34. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.
  35. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-12.
  36. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:589-95.
  37. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini AM, Serio A, Klersy C, et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004;5:618-23.
  38. Kurzyna M, Florczyk M, Fijalkowska A, Kuca P, Szewczyk G, Burakowski J, et al. Effect of long-term therapy with oral Beraprost on survival of patients with arterial and inoperable thromboembolic pulmonary hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 2004;111:477-82. [Abstract]
  39. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003;123:1583-8.
  40. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.

41. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
42. Orens JB. Lung transplantation for pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;158:4-9.
43. Guignabert C, Izikki M, Tu LI, Li Z, Ziadigie P, Barlier-Mur AM, et al. Transgenic mice overexpressing the 5-hydroxytryptamine transporter gene in smooth muscle develop pulmonary hypertension. *Circ Res* 2006;98:1323-30.
44. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003;111:1339-46.
45. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Matsumoto Y, et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res* 2004;94:385-93.
46. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811-21.
47. Zhu JH, Wang XX, Zhang FR, Shang YP, Tao QM, Zhu JH, et al. Safety and efficacy of autologous endothelial progenitor cells transplantation in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Pediatr Transplant* 2008;12:650-5.
48. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-9.
49. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-41.
50. Park MH, Scott RL, Uber PA, Ventura HO, Mehra MR. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004;10:221-5.