

## Pulmoner arter hipertansiyonunun güncel tedavi algoritması

### Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension

**Dr. Nazzareno Galiè,\* Dr. Paul A. Corris,† Dr. Adaani Frost,‡ Dr. Reda E. Girgis,§ Dr. John Granton,||  
Dr. Zhi Cheng Jing,¶ Dr. Walter Klepetko,# Dr. Michael D. McGoon,\*\* Dr. Vallerie V. McLaughlin,††  
Dr. Ioana R. Preston,‡‡ Dr. Lewis J. Rubin,§§ Dr. Julio Sandoval,|||| Dr. Werner Seeger,¶¶ Dr. Anne Keogh##**

\*Bologna Üniversite Hastanesi, Deneysel, Tanısal ve Özel Tıp (DIMES), Bologna, İtalya;

†Hücrel Tıp Enstitüsü Newcastle Üniversitesi ve Newcastle Hastaneler NHS Kuruluş Vakfı, Newcastle, İngiltere;

‡Baylor Tıp Koleji, Houston, Teksas, ABD;

§Michigan Devlet Üniversitesi, College of Human Medicine, Grand Rapids, Michigan, ABD;

||Toronto Üniversitesi, Respiroloji Bölümü, Toronto, Kanada;

¶Fu Wai Hastanesi ve Kardiyovasküler Hastalık için Ulusal Merkez Pekin Union Tıp Koleji ve Çin Tıp Bilimleri Akademisi, Pekin, Çin;

#Viyana Tıp Üniversitesi/Viyana Genel Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Viyana, Avusturya;

\*\*Mayo Clinic, Kardiyovasküler Hastalıklar, Rochester, Minnesota, ABD;

††Michigan Üniversitesi, Kardiyovasküler Tıp, Ann Arbor, Michigan, ABD;

‡‡Tufts Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tufts Mıp Merkezi, Pulmoner, Yoğun Bakım ve Uyku Bölümü, Boston, Massachusetts, ABD;

§§Kaliforniya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, San Diego, La Jolla, Kaliforniya, ABD;

||||Mexico Ulusal Kardiyoloji Enstitüsü, Klinik Araştırma, Mexico City, Mexico;

¶¶Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Kalp ve Akciğer Max Planck Enstitüsü, Giessen/Bad Nauheim, Almanya;

##St Vincent Hastanesi, Kalp Transplantasyonu Ünitesi, Sidney, Avustralya

**Özet**– Çeşitli nenler ile pulmoner arter hipertansiyon (PAH) tedavi algoritmasına ihtiyaç vardır ve bu algoritma bazı yönleri ile de çelişkilidir. Tedavi algoritması genellikle değişen derecelerde bilimsel kanıtlara dayanan farklı türlerdeki önerileri içerir. Ayrıca, algoritma ayrıntılı fakat çok karışık olmamalı, bilgilendirici basit ve anlaşılır olmalıdır. Tedavi algoritmasındaki bilginin türü, hemodinamik, tıbbi, girişimsel, farmakolojik ve düzenleyici önerileri heterojendir. PAH alanında uzmanlığa sahip hekimler, hemşireler, hasta ve hasta dernekleri, sağlık hizmeti sağlayıcıları, düzenleyici kurumlar ve endüstriyi içeren paydaşlar (veya kullanıcılar) sıklıkla farklı nedenlerden dolayı PAH tedavi algoritmasıyla ilgilenirler. Bunlar güncel kanıt dayalı algoritmalar için uygun güncellemeleri yaparken karşılaşılan dikkate değer zorluklardır. Güncel tedavi algoritması üç ana bölüme ayrılabilir: 1) genel ölçümler, destekleyici tedavi, sevk stratejisi, akut vazoreaktivite testi ve kalsiyum kanal blokerleri ile kronik tedaviyi içeren genel tedavi yaklaşımları; 2) onaylanmış PAH ilaçları ile başlangıç tedavisi ve 3) başlangıç terapisi, kombinasyon terapisi, balon atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonuna klinik yanıt. Bu üç bölüm, son 5 yıldaki önemli yeni bilgiler doğrultusunda tekrar gözden geçirilecek ve uygun yerde önerilerde bulunulacak. Önerilen tedavileri sıralamak için Avrupa Kardiyoloji Derneği öneri ve kanıt düzeyleri kabul edilecektir. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D60–72) ©2013 the American College of Cardiology Foundation tarafından.

**Summary**– The demands on a pulmonary arterial hypertension (PAH) treatment algorithm are multiple and in some ways conflicting. The treatment algorithm usually includes different types of recommendations with varying degrees of scientific evidence. In addition, the algorithm is required to be comprehensive but not too complex, informative yet simple and straightforward. The type of information in the treatment algorithm are heterogeneous including clinical, hemodynamic, medical, interventional, pharmacological and regulatory recommendations. Stakeholders (or users) including physicians from various specialties and with variable expertise in PAH, nurses, patients and patients' associations, healthcare providers, regulatory agencies and industry are often interested in the PAH treatment algorithm for different reasons. These are the considerable challenges faced when proposing appropriate updates to the current evidence-based treatment algorithm. The current treatment algorithm may be divided into 3 main areas: 1) general measures, supportive therapy, referral strategy, acute vasoreactivity testing and chronic treatment with calcium channel blockers; 2) initial therapy with approved PAH drugs; and 3) clinical response to the initial therapy, combination therapy, balloon atrial septostomy, and lung transplantation. All three sections will be revisited highlighting information newly available in the past 5 years and proposing updates where appropriate. The European Society of Cardiology grades of recommendation and levels of evidence will be adopted to rank the proposed treatments. (J Am Coll Cardiol 2013;62:D60–72) ©2013 by the American College of Cardiology Foundation.

Geliş tarihi: 11.10.2013 Kabul tarihi: 22.10.2013

Yazışma adresi: Dr. Nazzareno Galiè. Bologna Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, via Massarenti 9, 40138-Bologna, İtalya.

e-posta: nazzareno.galie@unibo.it.

© 2014 Türk Kardiyoloji Derneği

**P**ulmoner arter hipertansiyon tedavi algoritmasının karmaşıklığı, vazoreaktif hastalar için kalsiyum kanal blokerlerden başka, tek onaylı tedavinin sürekli intravenöz infüzyonla uygulanan epoprostenol'un olduğu, 1998'deki Evian/Fransa'da yapılan 2. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumundan (DPHS) beri, artmaktadır.<sup>[1]</sup>

Beş yıl sonra, 2003 yılında, Venedik'te düzenlendiği üçüncü DPHS'da tedavi algoritması 3 farmakolojik sınıfa (prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i) ait ve 4 farklı uygulama yolunu içeren (oral, inhalasyon, subkütan ve intravenöz) 5 bileşene genişletildi.<sup>[2]</sup> 2008 yılında Dana Point'te düzenlenen 4. DPHS'da tedavi algoritmasına 4 ek bileşen dahil edildi (onlardan biri, ERA sitaxentan, daha sonra geri çekildi).<sup>[3,4]</sup> Farklı metaanalizlerde morbidite ve mortalitedeki azalmayla ilişkilendirilen farmakolojik tedavideki bu ilerlemeye rağmen,<sup>[5,6]</sup> yaşamı sınırlayan semptomlar ve kötü prognoz PAH hastalarının özelliği olmaya devam etmektedir. Son 5 yılda, Fransa, Nice'de düzenlenen 5. DPHS'de, 27 Şubat-1 Mart 2013 ta tartışılan ve güncellenen, PAH'ın farklı alanlarında gözlemlenen yeni gelişmeler ve tedavi algoritması burada sunulacaktır.

Güncel tedavi algoritması 3 ana bölüme ayrılabilir: 1) genel ölçümler (rehabilitasyon/egzersiz ve egzersiz eğitimi, psikososyal destek, hamilelik, aşılama), destekleyici tedavi (antikoagülanlar,, diüretikler, dijitaller, oksijen), sevk edilen merkezlerin rolü, akut vazoreaktivite testi ve kronik KKB terapisi; 2) tek tek her bileşiğin kanıt düzeyi ve öneri sınıfının derecesi ve hastaların DSÖ-FS'sine göre herhangi bir ülkede onaylanan tüm ilaçları içeren) başlangıç tedavisi hakkında bilgi; ve 3) başlangıç tedavisine klinik yanıt ve yetersiz sonuç durumunda, öneriler/onaylanan ilaçların kombinasyonunun rolü ve balon atriyal septostomi ve akciğer transplantasyonu gibi ek girişimsel işlemler.

Her üç bölüm gözden geçirilecek, son 5 yılda toplanan yeni bilgiler vurgulanacak ve uygun olduğu yerde güncellemeler önerilecek.

ESC tavsiye sınıfı ve kanıt düzeyi önerilen tedaviyi puanlamak için kabul edilecek (Tablo 1 ve Tablo 2).<sup>[4]</sup> Yeni önerilen tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmektedir.

## Genel ölçümler, destekleyici tedavi, sevk merkezleri ve vazoreaktivite testi

**Genel ölçümler.** Bu bölümde hamilelik, rehabilitasyon ve egzersiz eğitimi ile ilgili yeni bilgiler sunulacaktır.

### Kısaltmalar:

APAH	Alkalı pulmoner arter hipertansiyonu
BAS	Balon atriyal septostomi
KKB	Kalsiyum kanal blokleri
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
PVD	Pulmoner vasküler direnç
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
6DYM	6 dakika yürüme mesafesi testi
DSÖ-FS	Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı

**G e b e l i k .** PAH'ta, hamilelik önemli bir mortalite oranıyla ilişkili olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, hamileliğin sonucunun

iyi kontrol edilen ve özellikle uzun dönem kalsiyum kanal blokörüne yanıt veren PAH hastalarında iyileştiği yakın zamanda yayınlanan bir makalede bildirilmiştir.<sup>[7]</sup> Üç yıllık dönemde, 13 katılımcı merkezden 26 hamilelik bildirildi. Üç kadın (%12) vefat etti ve 1 kadında (%4) acil kalp ve akciğer transplantasyonu gerektiren sağ kalp yetmezliği gelişti. 8 düşük vardı: 2 tanesi spontan ve 6'sı indüklenerek oldu. 16 hamilelik (%62) başarılıydı (yani, kadınlar komplikasyon olmadan sağlıklı bebek doğurdu). Bu bilgi, PAH'lı tüm hastalarda gebeliği önlemek için genel tavsiye olarak tekrar düşünülmeden önce, daha geniş seriler tarafından doğrulanmalıdır (tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi: C).

**Rehabilitasyon ve egzersiz eğitimi.** 2009 pulmoner hipertansiyon kılavuzlarında hastaların semptom sınırları için aktif olmaya teşvik edilmeleri önerildi.<sup>[4]</sup> Hastaların sıkıntılı semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınması tavsiye edildi. Fakat fiziksel kondisyon eksikliği durumunda, gözetim altında egzersiz rehabilitasyonu yapılabilir. Bu bilgi egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, egzersiz programına katılan PH'lı hastalarda yaşam kalitesi, egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin iyileştiğini bildiren randomize kontrollü çalışmanın sonucuna dayandırıldı.<sup>[8]</sup> Bu bulgular o zamandan beri egzersiz eğitiminin farklı modellerini kullanarak yapılan, kişisel deneyimleri içeren ve kontrol grubu olmayan çalışmalar ile desteklemiştir.<sup>[9-13]</sup> Ayrıca, egzersiz yapmayan hastalarla karşılaştırıldığında, egzersiz yapan PAH hastalarının fiziksel aktivitesinin daha yüksek olduğu, yorgunluk şiddetinin azaldığı, 6 dakika yürüme mesafesi, kardiyorespiratuvar fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşme yaptığını, gösteren iki RKÇ'da yayınladı.<sup>[14,15]</sup> Bu çalışmaların örneklem büyüklüğü oldukça küçüktür (19 ile 183 arasında değişen hasta)

**Tablo 1. Tavsiye sınıfları**

Tavsiye sınıfları	Tanım	Kullanımı önerilen ifade
Sınıf I	Kanıt ve /veya verilen tedavi ya da işlemin faydalı, kullanışlı ve etkili olduğuna ilişkin genel görüş birliği	Önerilir, gereklidir
Sınıf II	Verilen tedavinin veya işlemle ilgili çelişkili kanıtlar ve/veya kullanışlılığı/etkinliği hakkında fikir ayrılığı	
Sınıf IIa	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf IIb	Yararlılık/etkinlik kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf III	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı, hatta bazı olgularda zararlı olabileceğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	Önerilmez

ve tüm ya da başlangıç eğitimi sıkı gözetim altında ve bazı durumlarda hasta ortamında gerçekleştirildi. Bu kısıtlamalara rağmen, sonuçların uyumlu olması ve 3 randomize kontrollü çalışmanın genel kanısı egzersiz eğitim ve rehabilitasyon için önerinin Sınıf I ve Kanıt Düzeyi A'ya yükseltilmesini önermektedir.

Ayrıca, ne egzersiz gözetiminin nasıl yapılacağı ve semptomların, egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin iyileştirilmesinin mekanizmaları ne de egzersiz eğitiminin prognoz üzerine olası etkileri açık değildir. Egzersiz eğitimi programları hem PH hasta bakımı hem de düşük hastaların rehabilitasyonu konusunda deneyimli merkezlerce yapılmalıdır.

**Destekleyici tedavi.** Antikoagülanlar, diüretikler, dijitaler ve oksijenle ilgili yeni bir bilgi mevcut değil ve önerilerle ilgili hiçbir değişiklik önerilmedi.<sup>[4]</sup> Uzun dönem oksijen tedavisi, arteryel kan O<sub>2</sub> basıncını  $\geq 8$  kPa (60 mmHg) korumak için önerilir.

**Sevk merkezleri ve vazoreaktivite testi.** Öldürücü, sakatlayıcı, maliyetli ve tedavi edilebilen nadir, kronik ve ilerleyici bir durumdur. Yüksek hacimli, uzmanlaşmış merkezler, hasta memnuniyetini, en düşük komplikasyon oranları, en kısa süre hastanede yatış ve sağlık ödeyenleri için en iyi değeri koruyarak, tekrar tekrar tıbbın farklı alanlarında hastalar için en iyi sonuçları elde ettikleri gösterilmektedir.<sup>[16]</sup> Gelişmiş ülkelerde, PAH bakım organizasyonu üzerine araştırma ve olası acil tedavi modelleri<sup>[17]</sup> üzerine tavsiyeler yayımlandı.<sup>[18]</sup> PAH tanısından sonra hastaları uzman merkezlere sevk önerisi devam etmektedir. Yüksek doz, uzun dönem kalsiyum kanal blokörü tedavisine yanıt verecek bireyleri belirlemek için, idyopatik PAH hastalarında akut vazoreaktivite testi zorunludur. İn hale nitrik oksit (iNO) akut test için seçilecek bile-

şiktir ve önceki deneyimlere göre, intravenöz epoprostenol ya da adenosin alternatif olarak kullanılabilir (sistemik vazodilatör etki ile birlikte).<sup>[4]</sup> Daha yakın zamanlarda, inhale iloprost uzun dönem KKB tedavisinde fayda görebilecek hastaları belirlemede başarılı olmuştur.<sup>[19]</sup>

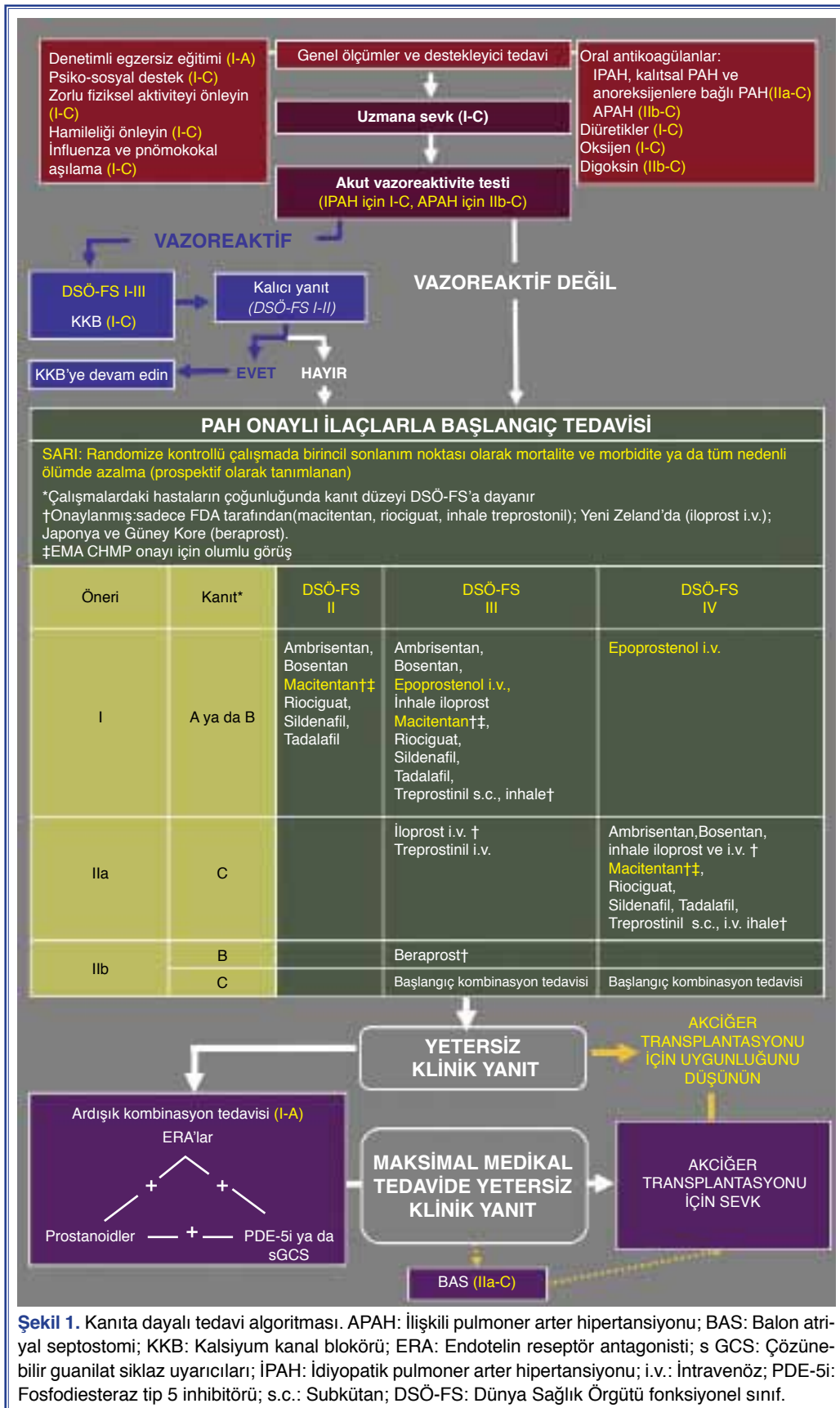
### PAH-onaylı ilaçlarla başlangıç tedavisi

PAH-onaylı ilaçlarla tedavinin, vazoreaktif olmayan ya da vazoreaktif olup KKB tedavisine uygun şekilde yanıt vermeyen PAH hastalarında başlatılması gerekmektedir (Şekil. 1). Başlangıç terapisi için, yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalara dayanılarak, ilaçlar tavsiye sınıfına (Tablo 1) ve kanıt düzeyine (Tablo 2) göre sınıflandırılır. Ayrıca, başlangıç ilaç terapileri DSÖ-FS'ye göre de sınıflandırılır.

**Bireysel bileşikler.** İlişkili patobiyolojik yollar temelinde, PAH'ta her bir bileşik için yapılmış RKÇ'ların özeti Tablo 3-6'da gösterilmiştir. Tabloda ayrıca PAH için onay almamış ilaçların yanısıra halen endikasyonu incelenmeye devam eden ilaçlar da vardır. Farmakolojik sınıflar ve ilaçlar alfabetik sırayla

**Tablo 2. Kanıt düzeyi**

Düzye	Tanım
A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya metaanalizden elde edilen veriler
B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çaplı çalışmalardan elde edilen veriler
C	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar



**Tablo 3. Endotelin yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)**

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Önceki tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (İkincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Ambrisentan	ARIES-1	Hayır	6DYM	KKGZ(NS)	12	202
	ARIES-2	Hayır	6DYM	KKGZ	12	192
Bosentan	Çalışma-351	Hayır	6DYM	KKGZ	12	32
	BREATHE-1	Hayır	6DYM	KKGZ	16	213
	BREATHE-2*	Hayır	PVD	–	12	33
	EARLY	Sildenafil yok (%16)	PVR,6DYM	KKGZ	24	185
	BREATHE-5	Hayır	SaO <sub>2</sub> , PVR	–	12	54
Mecitentan†	SERAPHIN	Yok,PDE-5i ya da inhal İloprost	KKGZ	Güvenlik	100	742

\*Bosentan+ epoprostenole karşı plasebo+epoprostenol. †PAH hastaları için FDA tarafından onaylanmış ve basım sırasında bu endikasyon için Tıbbi Ürünler Komitesi'nin EMA İnsanlarda kullanımı için olumlu görüşünü kazandı. 6DYM=6-dakika yürüme mesafesi; inhal: İnhalasyon; NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil; PDE5i: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri; PVR: Pulmoner vasküler direnç; SaO<sub>2</sub>: Parmak oksijen satürasyonu; KKGZ: Klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman

listelenmiştir. Sadece PAH onayı almış ya da yasal onayı olan bileşikler tedavi algoritmasına dahil edilmiş alfabetik sırayla listelenmiştir (Şekil 1).

Bunu takiben, farmakolojik sınıfına göre bileşiklerin kısa bir tanımı verilmiştir.

**Endotelin yolu.** Endotelin sistemin aktivasyonu PAH hastalarının plazma ve akciğer dokusunda göste-

rilmiştir.<sup>[20]</sup> Endotelin plazma düzeyindeki artış PH'ın nedeni mi ya da sonucu mu olduğu açık olmamasına rağmen, bu bilgiler PAH patogenezinde endotelin sisteminin belirgin rolünü desteklemektedir.<sup>[22]</sup>

**Endotelin reseptör antagonistleri.** Endotelin, pulmoner vasküler düz kas hücreleri olan endotelin-A ve B reseptörleri gibi iki ayrı reseptör izoformuna bağla-

**Tablo 4. Nitrik oksit yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)**

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Önceki tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (İkincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Çözünebilir guanilat siklaz uyarıcıları						
Riociguat*	PATENT	Bosentan ya da prostanoid yok	6DYM	KKGZ	12	443
Fosfodiesteraz Tip 5 inhibitörleri						
Sildenafil	SUPER-1	Hayır	6DYM	KKGZ(NS)	12	277
	Sastry	Hayır	TT	–	12	22
	Singh	Hayır	6DYM	–	6	20
	PACES	Epoprostenol	6DYM	KKGZ	16	264
	Iversen	Bosentan	6DYM	–	12	20
Tadalafil	PHIRST	Yok ya da bosentan (%54)	6DYM	KKGZ	16	405
Vardenafil†	EVALUATION	Hayır	6DYM	KKGZ	12	66

\*PAH ve KTEPH hastaları için FDA tarafından onaylanmış ve şu anda her iki endikasyon için EMA tarafında yasal onay sürecinden geçmektedir. †Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. TT: Treadmill testi; diğer kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.



**Tablo 5. Trombosit kökenli büyüme faktörü yolunu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)**

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Bazal tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (ikincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
Tirozin kinaz inhibitörleri*	Faz 2	Bosentan ve/veya sildenafil Ve/veya prostanoidler	6DYM (NS)	–	24	59
	IMPRES	Bosentan ve/veya sildenafil Ve/veya prostanoidler	6DYM	–	24	202

\* Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. Kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.

arak vazokonstriktör ve mitojenik etkiler gösterir. Endotelin-B reseptörü endotel hücrelerinde de bulunur ve aktivasyonu NO ve prostasiklin gibi endotelin-

1'in zararlı etkilerini dengeleyen vazodilatör ve antiproliferatif maddelerin salınımına neden olur. Reseptör izoform aktivitesindeki potansiyel farklılıklara rağmen

**Tablo 6. Prostanoidler yolu engelleyen pulmoner arter hipertansiyon ilaçları ile yapılan randomize kontrollü çalışmaların özellikleri (Referanslar için metne bakınız)**

Test edilen ilaçlar	Çalışma	Önceki tedavi	Birincil sonlanım noktası	Sonuç (ikincil sonlanım noktası)	Süre (Hafta)	Hasta sayısı
<b>Prostanoidler</b>						
Beraprost	ALPHABET	Hayır	6DYM	–	12	130
	Barst	Hayır	KK(NS)	–	52	116
Epoprostenol	Rubin	Hayır	6DYM	–	12	23
	Barst	Hayır	6DYM	Sağkalım	12	81
	Badesh	Hayır	6DYM	–	12	111
İloprost	AIR	Hayır	6DYM ve FS	–	12	203
	STEP	Bosentan	6DYM	KKGZ	12	67
	COMBI	Bosentan	6DYM(NS)	–	12	40
Treprostinil	SC- Simonneau	Hayır	6DYM	–	12	470
Vardenafil†	EVALUATION	Hayır	6DYM	KKGZ	12	66
	Inhal TRIUMPH	Bosentan ya da sildenafil	6DYM	–	12	235
	PO- Freedom M	Hayır	6DYM	–	16	185
	PO- Freedom C1	Bosentan ve/veya sildenafil	6DYM (NS)	–	16	354
	PO- Freedom C2	Bosentan ve/veya sildenafil	6DYM (NS)	–	16	310
<b>Prostasiklin IP-reseptör agonistleri</b>						
Selexipag*	Faz 2	Bosentan ve/veya sildenafil	PVD	6DYM (NS)	17	43

\*Pulmoner arter hipertansiyonu için onaylanmamış. KK: Klinik kötüleşme; FS: Fonksiyonel sınıf; İnhal: İnhalasyon; PO: Oral; SC: Subkütan; diğer kısaltmalar Tablo 3'teki gibidir.

**Tablo 7. Pulmoner arter hipertansiyonunda akciğer transplantasyonu sonrası sağkalım**

	1 yıl	5 yıl	10 yıl
Pitsburg (Toyoda ve ark., 2008 <sup>[74]</sup> )	86	75	66
Paris (Fadel ve ark., 2010 <sup>[75]</sup> )	79	52	43
Toronto (de Perrot ve ark., 2012 <sup>[76]</sup> )	78	60	45
Viyana (Klepetko, yayınlanmamış veriler, 2011)	73	71	–

men, PAH'ta ikili endotelin-A ve endotelin-B reseptör antagonisti ilaçların etkinliği kıyaslanabilir olduğu görülmektedir.

**Ambrisentan.** Ambrisentan, sülfonamid olmayan, propanoik asit sınıfından, endotelin-A reseptör için seçici olan bir ERA'dır. Bir pilot çalışmada<sup>[23]</sup> ve 2 büyük RKC'de (ARIES [Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebocontrolled, multicentre, Efficacy Study]-1 and -2) değerlendirildi. Semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanı üzerine, PAH ve bağ dokusu hastalığı ve HIV enfeksiyonuyla ilişkili PAH'da etkili olduğu gösterildi.<sup>[24]</sup> DSÖ-FS II ve III hastaların tedavisi için onay aldı. Karaciğer testlerinde bozulma insidansı %0.8 ile %3 arasında değişmektedir. Önceden diğer ERA'ları kullanırken bozulma görülen hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya yönelik bir eğilim gözlenmedi ve Birleşik Devletlerde aylık karaciğer fonksiyon değerlendirmesi zorunlu değildir.<sup>[25]</sup> Periferik ödem insidansında artış ambrisentan kullanımında bildirildi. Ambrisentan PAH hastaları için onay almıştır.

**Bosentan.** Bosentan, oral aktif ikili endotelin-A ve -B reseptör antagonistidir ve sınıfında sentezlenen ilk moleküldür. Bosentan, PAH'ta, (idyopatik, bağ dokusu hastalığı ve Eisenmenger sendromu ile ilişkili PAH)5 RKC'de (Study-351, BREATHE [Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy]-1, BREATHE-2, BREATHE-5, and EARLY [Endothelin Antagonist tRial in mildLY symptomatic pulmonary arterial hypertension patients]) değerlendirildi ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamik veriler, ekokardiyografik ve Doppler değişkenleri ve klinik kötüleşme zamanında iyileşme gösterdi.<sup>[26-30]</sup> Hepatik aminotransferazlarda artış hastaların %10'unda ortaya çıktı, fakat doza bağlı olduğu ve doz azaltıldıktan ya da ilaç kesildikten sonra geri dönüşümlü olduğu saptandı. Bu nedenlerden dolayı, bosentan alan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri

aylık olarak yapılmalı. Bosentan, PAH hastaları için onay almıştır.

**Macitentan.** Etkinliğini ve güvenliğini artırmak için bosentanın yapısını değiştirerek ikili ERA macitentan geliştirildi. Devamlı reseptör bağlama ve gelişmiş doku penetrasyonu özelliği vardır. Olay güdümlü SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) çalışmasında,<sup>[31]</sup> 742 PAH hastası 3 ya da 10 mg macitentan ile tedavi edildi ve ortalama 100 hafta plasebo ile karşılaştırıldı. Birincil sonlanım noktası, tedavinin başlangıcından birleşik ölüm sonlanım noktası, atriyal septostomi, akciğer transplantasyonu, intravenöz ya da subkütan prostanoidler ile tedaviye başlama ya da PAH'ın kötüleşmesiydi. Macitentan, PAH hastaları arasında morbidite ve mortaliteyle ilgili birleşik sonlanım noktasını azalttı ve egzersiz kapasitesini de artırdı. Daha önceden tedaviyi almayan ve PAH için önceden tedavi alan hastalarda fayda gösterildi. Hiçbir karaciğer toksisitesi görülmezken, 10 mg macitentan alan hastaların %4.3'ünde hemoglobinde azalma ( $\leq 8$  g/dl) gözlemlendi. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi tarafından PAH hastaları için onayladı ve bu endikasyon için, basım sırasında, Avrupa İlaç Ajansı Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesinin olumlu görüşünü elde etti.

**Nitrik oksit yolu.** NO sentezinin ve çözünebilir guanilat siklaz (sGC), siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolu arasındaki sinyal iletiminin bozulması pulmoner hipertansiyon patogenezinde rol oynar.

Sildenafil tadalafil verdanafil gibi PDE5i NO-cGMP yolunu artırır cGMP yıkımını azaltırken çözünebilir Guanilat siklaz uyarıcıları (sGSS) cGMP üretimini artırır ve potansiyel olarak endojen NO tükendiği durumlarda da etkilidir.<sup>[32]</sup> sGC uyarıcıları ile yapılan prelinik çalışmalarda, çeşitli hayvan modellerinde antiproliferatif ve antiremodeling özellikleri gösterildi.

**Riociguat.** Riociguatın endojen NO ile sinerji içinde hareket eden, iki yönlü hareket modu vardır. NO varlığından bağımsız olarak direkt olarak sGC'yi de uyarır. Bir RKC olan (PATENT [Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial]-1)<sup>[33]</sup>'te 443 hasta günde 2.5 mg'a kadar günde 3 kez riociguat ile tedavi edildi ve egzersiz kapasitesi, DSÖ-FS ve klinik kötüleşme zamanı üzerine olumlu sonuçlar gösterildi. Background tedavi alan hastalarda egzersiz kapasitede de artış gösterildi. Plasebo grubunda ve 2.5 mg grubunda en ciddi yan etki senkoptu (sırasıyla %4 ve %1). Riociguat ve PDE-5i birleşimi hipotansiyon ve PATENT-plus çalışmanın açık etiketli fazında tespit edilen diğer ilişkili yan etkilerden dolayı kontraendikedir.<sup>[34]</sup> PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için FDA tarafından onaylanmıştır ve şu anda her iki endikasyon için EMA tarafından yasal onay sürecinden geçmektedir. Sıklık guanozin monofosfatı yıkan PDE-5 enzimi inhibisyonu, bu enzimin eksprese edildiği yerlerde, NO / c-GMP yolu aracılığıyla vazodilatasyon yapar. Pulmoner vasküler yatak önemli miktarda PDE-5 içerdiği için, PDE-5i'nin potansiyel etkileri PAH hastalarında incelendi. Ayrıca, PDE5i'leri, antiproliferatif etkiler gösterir.<sup>[35,36]</sup> 3 PDE-5i'nin hepsi de erektil disfonksiyonu tedavisi için FDA onayını aldı. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil önemli ölçüde pulmoner vazodilatasyona neden olur ve maksimum etki sırasıyla 60,75 ile 90 ve 40 ile 45 dakikadan sonra gözlenir.<sup>[37]</sup>

**Sildenafil.** Sildenafil, oral olarak aktif, güçlü, selektif PDE-5 inhibitörüdür. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçları olduğu, 5 RKC ile doğrulandı.<sup>[38-41]</sup> Sildenafilin epoprostenole eklenmesinin etkilerini ele alan PACES (Pulmonary Arterial hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) çalışmasında 6 dakika yürüme mesafesi ve klinik kötüleşmeye geçen zamanda 12 hafta sonra iyileşme görüldü. Bu çalışmada 7 ölüm gerçekleşti ve hepsi plasebo grubundaydı.<sup>[42]</sup> Sildenafilin onaylanan dozu günde 3 kez 20 mg'dır. Sildenafilin çoğu yan etkisi hafif ve orta şiddette ve esas olarak vazodilatasyonla ilişkilidir (baş ağrısı, kızarma, burun kanaması). Farmakokinetik bilgi temelinde, sildenafilin intarvenöz formülasyonu,<sup>[43]</sup> geçici olarak tablet yutamayan hastalarda uzun dönem tedaviye köprü olarak FDA ve EMA tarafından onaylandı. Sildenafil PAH hastalarının tedavisi için onay almıştır.

**Tadalafil.** Günde bir kez alınan, seçici PDE-5 inhibitörüdür. Bir RKC'de (PHIRST [Pulmonary arterial Hypertension and Response to Tadalafil] trial), tadalafil ile tedavi edilen (2.5, 10, 20, ya da 40 mg günde tek doz) 406 PAH hastasında (%53 background bosentan tedavisi alan), egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterildi.<sup>[44]</sup> Yan etki profili sildenafilinkine benzerdi. Tadalafil PAH hastalarının tedavisi için onay almıştır.

**Vardenafil.** Günde iki kez alınan PDE-5 inhibitörüdür. Bir RKC'de (EVALUATION [Efficacy and Safety of Vardenafil in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension]), vardenafil ile tedavi edilen 66 naif hastada günde iki kez 5 mg vardenafilin egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanında olumlu sonuçlar gösterildi.<sup>[45]</sup> Yan etki profili sildenafilinkine benzerdi. Vardenafil PAH hastalarının tedavisi için şu anda onay almamıştır.

**Trombosit kökenli büyüme faktör yolu.** Endotel hücrelerinin ve vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasıyla birlikte damar lümeninin daralması ya da tıkanması, PAH hastalarında, distal pulmoner arterlerin histopatolojik özelliğidir. Trombosit kökenli büyüme faktörü ve c-KIT sinyalinin hayvan modelleri ve insanlarda hastalıklardan elde edilen kanıtlar ile vasküler düz kas hücreleri proliferasyonu ve hiperplazisinde önemli rolü olduğu gösterilmiştir.

**Tirozin kinaz inhibitörü. İmatinib.** Bcr-Abl, kronik myeloid lösemide tirozin kinazı hedeflemek için geliştirilmiş antiproliferatif bir ajandır. Ayrıca, trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörleri ve C-KIT üzerindeki inhibitör etkileri PAH hastalarında etkili olabileceğini düşündürmektedir. İmatinib ile tedavi edilen PAH hastaları (hepsi en az 2 PAH-onaylı ilaçla tedavi almakta olan) üzerinde yapılan iki önemli RKC'de egzersiz kapasitesi ve hemodinamik veriler üzerinde pozitif sonuçlar gösterildi (veriler muhtemelen tedavi edilen grupta tedaviyi bırakma oranından etkilenmiştir), fakat klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerine olumlu sonuç gösterilememiştir.<sup>[46,47]</sup> Ayrıca, subdural hematoma insidansında artış ve hem imatinib hem de oral antikoagülan ile tedavi edilen hastalarda gözlemlendi. İmatinib'in PAH endikasyonu için yapılan girişimler son zamanlarda durdurulmuştur.

**Prostasiklin yolu.** Prostasiklin çoğunlukla endotel



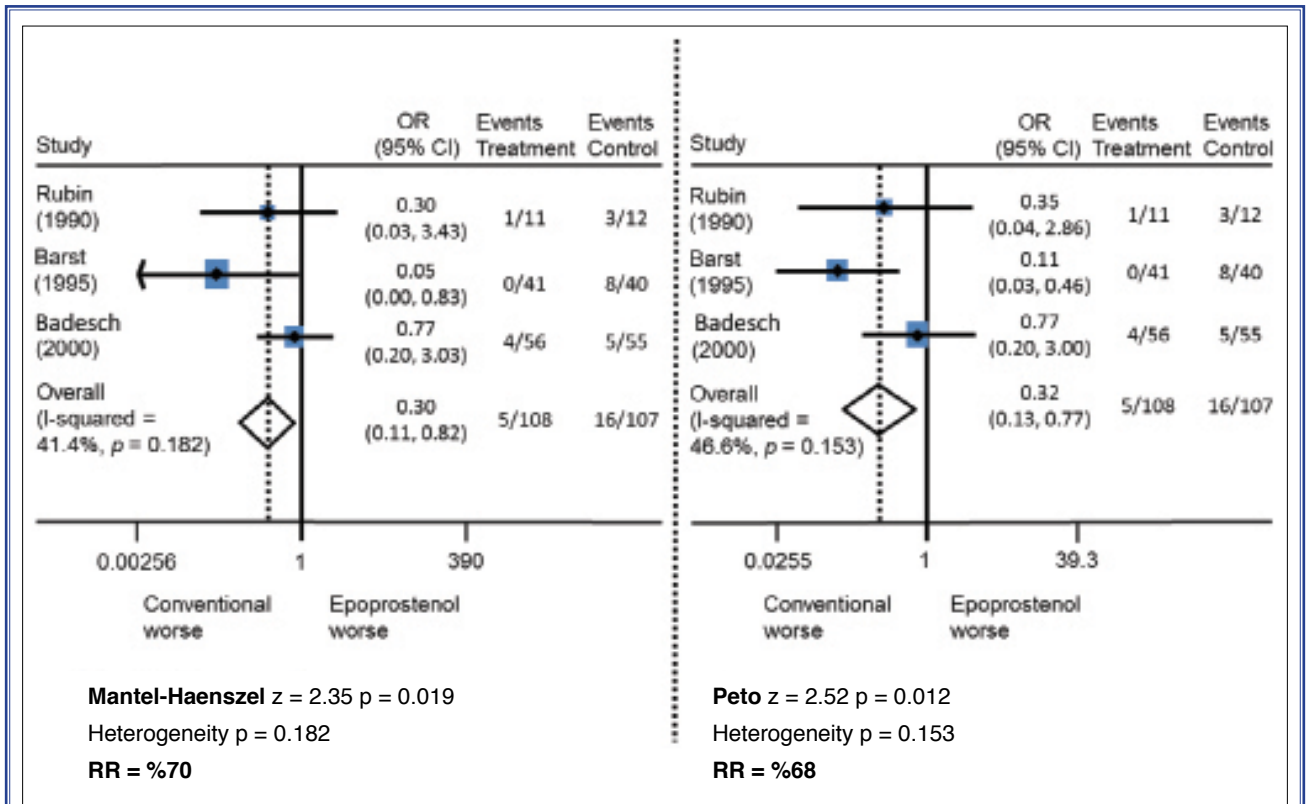
hücreleri tarafından üretilir ve tüm vasküler yatakta güçlü vazodilatasyonu indükler. Platelet agregasyon inhibisyonuna ek olarak sitoprotektif ve antiproliferatif etkileri de vardır.<sup>[48]</sup> Pulmoner arterlerde prostasiklin sentaz ekspresyonunun ve prostasiklinin üriner metabolitlerinin azalması ile değerlendirilen prostasiklinin metabolik yolunun düzensizliği PAH hastalarında gösterildi.<sup>[49,50]</sup>

**Prostanoidler.** PAH hastalarında prostasiklinin klinik kullanımı kararlı analogların senteziyle genişletildi.

**Beraprost.** Beraprost ilk kimyasal olarak kararlı ve oral olarak aktif prostasiklin analogudur. Avrupada, RKÇ olan ALPHABET(Arterial Pulmonary Hypertension And Beraprost European Trial)<sup>[51]</sup> çalışmasında ve bu bileşikle Birleşik Devletlerde<sup>[52]</sup> ikinci bir çalışmada egzersiz kapasitesinde, ne yazık ki sadece 3 ila 6 aya kadar devam eden bir iyileşme gösterildi. Hemodinamik olarak fayda sağlanmadı. En sık yan etkiler başağrısı, kızarma, çene ağrısı ve diya-

reydi. Japonya ve Güney Kore’de PAH için onay aldı.

**Epoprostenol.** Epoprostenolün (sentetik prostasiklin) kısa bir yarılanma süresi (3 ila 5 dakika) vardır ve oda sıcaklığında sadece 8 saat kararlıdır ve soğutma, infüzyon pompası ile devamlı uygulama ve kalıcı tünelli kateter gerektirir. Devamlı intravenöz uygulamanın etkinliği 3 kör olmayan RKÇ’da, idiyopatik PAH hastalarında<sup>[53,54]</sup> ve PAH ilişkili hastalıkların skleroderma spektrumunda test edildi.<sup>[55]</sup> Her iki klinik durumda, epoprostenol semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamik verileri iyileştirir ve randomize çalışmada, idiyopatik PAH’ı olan hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilen tek tedavidir.<sup>[54]</sup> Epoprostenolle ilgili 3 RKÇ’nin, Mantel–Haenszel ve Peto fixed-effect yöntemleri ile yapılan total mortalite metaanalizi sırasıyla %70 ( $z=2.35$ ,  $p=0.019$ , heterojenite  $P=0.182$ ) ve %68 ( $z=2.52$ ,  $p=0.012$ , heterojenite  $P=0.153$ ) göreceli risk (RR) azalması gösterdi (Şekil 2). İlaç verme sistemiyle ilgili ciddi yan etkiler pompa arızası, lokal enfeksiyon, kateter tıkanması



**Şekil 2.** Haenszel ve Peto Yöntemleri pulmoner arter hipertansiyonunda epoprostenol ile yapılan yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların metaanalizi. Analize 3 çalışmadan 215 hasta dahil edildi. Şekil kontrol grubu ile karşılaştırılan aktif tedavi grubundaki ölüme ilgili toplam rölatif riski gösteriyor. Mortalite riskindeki genel azalma Mantel–Haenszel ve Peto yöntemleri ile sırasıyla %70 ( $p=0.019$ ) ve %68’tir ( $p=0.012$ ). CI: Güven aralığı; OR: Odds oranı.

ve sepsistir. PAH hastaları için IV epoprostenol onay almıştır. Epoprostenolün bir termostabil formülasyonu Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya ve Avrupa ülkelerinin çoğunda onaylanmıştır ve 8 ile 12 saatin ötesinde kararlılığını korumak için soğutma paketleri gerektirmez.

**İloprost.** İntravenöz, oral ve inhale olarak uygulanabilen kimyasal olarak kararlı bir prostasiklin analogudur. İn hale iloprost bir RKÇ'de (AIR [Aerosolized Iloprost Randomized] study) değerlendirildi ve günde tekrarlayan iloprost inhalasyonu (günde 6-9 kez 2.5-5 mcg inhalasyon, ortalama 30 mcg), PAH ve KTEPH hastalarında plasebo ile karşılaştırıldı.<sup>[56]</sup> Çalışma egzersiz kapasitesinde artış ve semptomlar, pulmoner vasküler direnç (PVR) ve klinik olaylarda iyileşme gösterdi. İki ek RKÇ'da (STEP [Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension] ve COMBI [COMBination therapy of Bosentan and aerosolized Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension]) önceden bosentanla tedavi edilen hastalarda ihale iloprostun eklenmesiyle çelişkili sonuçlar gösterildi.<sup>[57,58]</sup> Genel olarak, kızarma ve çene ağrısı en çok görülen yan etkiler olmakla birlikte inhale iloprost iyi tolere edilir. İloprostun devamlı intravenöz uygulaması, küçük kontrollü olmayan PAH ve KTEPH'li hasta serilerinde, epoprostenol kadar etkili olduğu görülmektedir.<sup>[59]</sup> İn hale iloprost Yeni Zelanda'da PAH için onay almıştır.

**Treprostiniil.** Treprostiniil epoprostenolün trisiklik benzinin analogudur ve ortam sıcaklığında uygulanabilmek için yeterli kimyasal kararlılığı vardır. Bu özellikler, bileşiğin intravenöz, subkütan ve oral yoldan uygulanmasına izin verir. Subkütan uygulaması küçük bir subkütan kateter ve bir mikroinfüzyon pompası ile yapılabilir. Treprostiniil PAH hastalarındaki etkisi RKÇ'de çalışıldı ve egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve semptomlarda iyileşme gösterildi.<sup>[60]</sup> İnfüzyon yerindeki ağrı en sık görülen yan etkidir ve aktif ilaç alan vakaların %8'inde ilacın kesilmesine ve doz artışında sınırlandırmaya neden olur.<sup>[60]</sup> PAH hastalarında, intravenöz treprostiniil ile yapılan RKÇ olan çalışmada (TRUST [Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Compared Continuous IV Treprostiniil to Placebo in PAH Patients]), planlanan 126 hastanın 45 (%36) alındıktan sonra, güvenle ilgili konulardan dolayı, çalışmanın kaydı kapatıldı.<sup>[61]</sup> Randomizasyon fazından sonra (23

aktif ve 8 plasebo) 31 (% 25) hayatta kalanlardan elde edilen veriler güvenilir olarak kabul edilmiyor ve çalışmas Tablo 6'ya dahil edilmedi.

Bosentan ya da sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında inhale treprostiniil ile yapılan bir RKÇ'da tepe doz ile 20 m kadar 6 dakika yürüme mesafesinde, N-terminal pro B-tip natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyinde ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşme gösterildi.<sup>[62]</sup> Oral treprostiniil bosentan ve/veya sildenafil ile tedavi edilen (PAH) hastalarında yapılan iki RKÇ'da değerlendirildi (FREEDOM [Multicenter, Double-101 Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Oral treprostiniil Sustained Release Tablets in Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension] C1 ve C2) ve her iki birincil sonlanım noktasında 6 dakika yürüme mesafesi istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı.<sup>[63,64]</sup> Bazal tedavi almayan PAH hastalarında yapılan bir diğer RKÇ'da en yüksek dozda, 6 dakika yürüme mesafesinde 26 m'ye kadar iyileşme gösterildi.<sup>[65]</sup> Subkütan treprostiniil PAH için onay almıştır. İntravenöz treprostiniil Birleşik Devletler ve Avrupa Birliğinde subkütan uygulamayı tolere edemeyen (biyoeşdeğerliliğe dayalı) PAH hastalarında onay almıştır. İn hale treprostiniil Birleşik Devletlerde PAH için onay almıştır. Oral treprostiniil PAH için şuanda onay almamıştır.

**Prostasiklin IP-reseptör agonistleri. Selexipag.** Selexipag ağızdan alınan bir seçici prostasiklin reseptör agonistidir. Selexipag ve metabolitleri endojen prostasiklininkine benzer (IP reseptör agonizmi) etki modları vardır. Prostasiklinden kimyasal olarak farklıdır ve farklı farmakoljileri vardır. PAH hastalarında yapılan bir pilot RKÇ'da selexipag 17 hafta sonra PVD'i azalttı.<sup>[66]</sup> Geniş, olay-güdümlü faz 3 RKÇ olan bir çalışma (GRIPHON [Prostocyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension] trial) halen devam etmektedir. Selexipag şimdilik PAH için onay almamıştır.

### Klinik yanıt, kombinasyon tedavisi ve girişimsel işlemler

Başlangıç tedavisinden sonraki adım klinik yanıt göre yapılır ve tedavi başlangıcından 3 ile 6. ayda tekrar değerlendirilir.

Klinik yanıt, DSÖ-FS, egzersiz kapasitesi, kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı, NT-proBNP plazma düzeyleri, ekokardiyografi parametreler ve tedavinin değiştirilmesi ya da eklenmesi için algılanan ihtiyacı

içeren farklı parametrelerin değerlendirilmesine dayanır. Klinik yanıtın tam tanımı bu ekin başka bir sayfasında ele alınmıştır ve bu yazının kapsamı dışındadır.

Klinik yanıtın yeterli olmadığı kabul edilirse, kombinasyon terapisine geçilmesi düşünülebilir.

**Kombinasyon tedavisi** İki ya da daha fazla sınıftan ilacın birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi sistemik hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Prostatiklin yolu, endotelin yolu ve NO yolu olmak üzere üç farklı sinyal yolunun dahil olduğu PAH tedavisi için de kombinasyon tedavisi çekici bir seçenektir.

Tablo 3 ve Tablo 6'da PAH hastalarında yapılan RKÇ'ların 13'ünde (%43) en azında bir altgrubunda kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen hastalar vardı. Kombinasyon tedavisiyle ilgili deneyim giderek artıyor ve 858 hastayı içeren ve kombinasyon tedavisi ile yapılan 6 RKÇ üzerinde yakın zamanda yapılan bir metaanaliz yayımlandı.<sup>[67]</sup> kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi klinik kötüleşme riskini azalttı (RR: 0.48; 95% güven aralığı: 0.26 ile 0.91; p=0.023), 22 m'ye kadar önemli ölçüde 6 dakika yürüme mesafesini artırdı ve ortalama pulmoner arter basıncını, sağ atriyum basıncını ve PVD'yi azalttı. Ciddi yan etki insidansı iki grupta benzerdi (RR: 1.17; 95% güven aralığı: 0.40 ile 3.42; p=0.77). Tüm nedenli ölümden azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte, PAH ilaçları ile yapılan RKÇ'da mortalite insidansı göreceli olarak düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmak için hastaların binlerce büyüklüğündeki bir numune gerekebilir.<sup>[67]</sup>

Kombinasyon tedavisi ardışık (sequential) ya da başlangıçta kombinasyon (upfront) tedavisi şeklinde uygulanabilir.

Ardışık kombinasyon, hem RKÇ'da (kombinasyon tedavisi ile ilgili yapılan 13 RKÇ'den 12'si) hem de klinik uygulamada en çok kullanılan tedavi stratejisidir (Tablolar 3 ile 6). Monoterapiye klinik yanıtın yetersiz olduğu durumda ya da klinik bozulma durumunda ikinci ya da üçüncü ilacın eklenmesi gerekir. Klinik sonuçların yeterliliğini değerlendirmek için yapılandırılmış bir prospektif program, "olan hedef odaklı tedavi" de, tedavi hedefi olarak bilinen prognostik göstergeleri kullanan bir tedavi stratejisidir. Sadece hedeflere ulaşırsa, tedavi yeterli kabul edilir. Hedef odaklı tedavi ve yapılandırılmamış yaklaşımlar arasındaki temel fark, tedavi hedeflerine ulaşılmamış

olsa bile, stabilize olan ya da hafifçe iyileşen hastalar hala ek tedaviyi alabilirler. Hedef odaklı tedavi, DSÖ-FS I ya da II ve istirahat kardiyak indeks ve/veya NT-proBNP plazma düzeylerinin normalleşmesini içeren farklı hedefleri öneren güncel PAH kılavuzları tarafından onaylanmıştır.<sup>[4]</sup> Bu hedefe ulaşan hastalarda, ulaşamayanlara göre, yakın zamanlı bir çalışmada daha iyi prognoz olduğu doğrulandı.<sup>[68]</sup> Ardışık kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapiye yeterli klinik yanıt olmayan PAH hastalarında tavsiye sınıfı I ve kanıt düzeyi A olarak belirlendi.

Başlangıç kombinasyon veya ardışık kombinasyon tedavisi için gerekçe, aşamalı yaklaşım ile tedaviden daha çok önleyici kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen maligniteler ve kritik tıbbi hastalıklar (kalp yetersizliği, malign hipertansiyon) gerçeği ve PAH'ın bilinen mortalitesinin bir çok maligniteyi hatırlatmasına dayanır. Başlangıç kombinasyon tedavisi ile RKÇ'den elde edilen deneyimler BREATHE-2 çalışması ile sınırlıdır. Bu çalışmada başlangıç olarak epoprostenol ve bosentan ile kombinasyon Epoprostenol monoterapisine üstün bulunmamıştır.<sup>[28]</sup> Daha yakın zamanlı deneyimde, 23 tedavi almamış hasta, başlangıç tedavisi olarak epoprostenol ve bosentan kombinasyon tedavisi ile tedavi edildi ve epoprostenol ile tedavi edilen eşleşmiş tarihi kontrol grubu ile karşılaştırıldı.<sup>[69]</sup> Çalışmada, başlangıç kombinasyon tedavisi ile PVD'de istatistiksel olarak anlamlı daha fazla azalma gösterildi, fakat bu hemodinamik fayda sağkalımda ya da transplant olmadan sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca dönüşmedi. De novo DSÖ-FS II ve III PAH hastalarında tadalafil, ambrisentan ile ilk basamak tedavi ve tadalafil ve ambrisentan ile kombinasyon tedavisini karşılaştıran Çok merkezli, kör, plasebo kontrollü bir çalışması (AMBITION [A Randomized, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension]), başlangıç kombinasyon tedavisinin etkinlik ve güvenlik oranını ele almak için bu metnin basımı sırasında devam etmekteydi. IV prostanoidlerin olmadığı durumda, DSÖ-FS IV PAH hastalarında, başlangıç kombinasyon tedavisi tavsiye sınıfı IIB ve kanıt düzeyi C olarak sınıflandırıldı.

**Girişimsel işlemler. Akciğer transplantasyonu.** Şiddetli PAH için hastalık hedefli tedavinin uygulanması akciğer transplantasyonu programları için hasta sevkini azaltmış ve geciktirmiştir.<sup>[70]</sup> Medikal tedavi

edilen hastaların uzun dönem sonuçları belirsizliğini koruyor ve bu tip tedavileri alırken başarısız olan ve DSÖ- FS III ya da IV olarak devam eden hastalar için transplantasyon önemli bir seçenek olmaya devam etmektedir.<sup>[71,72]</sup> Uzun bekleme süresi ile birlikte gecikmiş sevk birleşimi, organ bağışının sıkıntısı nedeniyle, bekleme listesinde mortalite ve transplantasyon zamanında klinik şiddeti artabilir.

PAH hastalarında transplantasyon sonrası tüm 5 yıllık sağkalım, devam eden iyi yaşam kalitesiyle, %45 ile %50 kabul edilir.<sup>[73]</sup> Daha yakın zamanlı bilgi 5 yılda sağkalımın %52 ile %75 ve 10 yılda %45 ile %66 olduğunu gösterdi (Tablo 7).<sup>[74-76]</sup>

Önceki bilgilerle düşünüldüğünde, başlangıç monoterapsine yetersiz klinik yanıt ve maksimal kombinasyon tedavisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra akciğer transplantasyonu için uygunluğun düşünmek akla uygun görünüyor (Şekil 1).

Altta yatan duruma göre prognoz değiştiği için PAH etiyojisi karar vermeye yardımcı olabilir. Aslında, konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH daha iyi sağkalıma sahipken, bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH, prostanoid ile tedavi edilse bile daha kötü prognoza sahiptir. En kötü prognoz pulmoner venooklüzif hastalık ve pulmoner kapiler hemanjiyomatozisi olan hastalarda görülür. Çünkü, etkili tıbbi tedavi yoktur ve bu hastalar teşhis konulduğunda transplantasyon için listeye alınmalıdır.

Kurtarılamayan sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ve/veya sol ventrikül disyotolik disfonksiyon için eşik değer bilinmemesine rağmen, hem akciğer hem de kalp ve çift akciğer transplantasyonu PAH hastalarında uygulanmıştır. Şu anda, Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Kayıt Şekillerinde kanıtlandığı gibi hastaların çoğuna bilateral akciğer nakli yapılıyor.<sup>[77]</sup> Basit şantlar nedeniyle Eisenmenger sendromu olan hastalar izole akciğer transplantasyonu ve kardiyak defektin onarımı ya da kalp-akciğer transplantasyonu ile tedavi edilir.<sup>[73]</sup> Kayıt verileri sonucunda ventriküler septal defektle<sup>[78]</sup> ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kalp-akciğer transplantasyonunun sağkalıma faydasını ön planda iken, izole bilateral akciğer transplantasyonu ile ilgili deneyimler büyüdü ve daha yakın zamanlı verilerde, defektin onarımı ile birleştirilen bu yaklaşım desteklenmektedir.<sup>[79]</sup>

Son zamanlardaki raporlar, şuuru yerinde olan son

dönem PH hastalarında venoarteriyel ekstrakorporal membran oksijenasyonun, akciğer trasplantasyonu kadar köprü olarak uygulanabileceğini göstermektedir.<sup>[80]</sup>

**Balon atriyal septostomi.** İnteratriyal sağdan sola şant oluşturulması sağ kalp odalarını rahatlatılabilir ve sol ventrikül önyük ve kardiyak debiyi artırabilir.<sup>[81,82]</sup> Ayrıca, sistemik O<sub>2</sub> taşımını, arteriyel O<sub>2</sub> desatürasyonuna rağmen<sup>[81]</sup> rağmen, iyileştirir ve semptomatik hiperaktiviteyi azaltır. Önerilen teknik balon dilatasyon atriyal septostomidir ve hemodinami ve belirtilerde eşdeğer düzelleme sağlar fakat orijinal bıçak tekniğine göre riski azdır. Diğer teknikler deneysel olarak kabul edilir.<sup>[83]</sup>

İşlem öncesi dikkatli bir risk değerlendirmesi mortalitede azalma sağlar. Ortalama sağ atrium basıncı 20 mm Hg'den fazla ve oda havasında istirahat O<sub>2</sub> satürasyonu <%85 olan son dönem hastalarda balon atriyal septostomi yapmaktan kaçınılmalıdır. Hastalar, BAS düşünülmeden önce, IV inotropik ilaçlarla önceden hazırlanmayı içerebilen en uygun tedaviyi almalıdır. Tıbbi tedaviye dirençli ya da ciddi senkopale semptomları olan sağ kalp yetersizlikli DSÖ-IV hastalarında faydalı olduğunu söyleyen yayınlanmış raporlar vardır.<sup>[81,82]</sup> Transplantasyon bekleyen ya da tıbbi tevi bulunmadığında da düşünülebilir. Çalışmalar kardiyak endeks ve sağ atriyal basınçta azalma ve 6 dakika yürüme mesafesinde iyileşme olduğunu gösteriyor.<sup>[81,82]</sup> BAS'ın uzun dönem sağkalıma etkisi RKÇ'ler ile kanıtlanmamıştır.<sup>[81,82]</sup> BAS hafifletici ya da köprüleme işlemi olarak kabul edilmeli ve bu yöntemde deneyimler merkezlerce yapılmalıdır.<sup>[70]</sup>

### Tedavi algoritma ilkeleri ve tanımlaması.

#### İlkeler.

- PAH hastaları için tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmektedir. Tavsiye sınıfının ve kanıt düzeylerinin tanımları Tablo 1 ve 2'de bildirilmiştir.
- Esas olarak farklı tedaviler idyopatik PAH, kalıtsal PAH, anoreksijen ilaçlara bağlı PAH ve bağ dokusu hastalığı ya da konjenital kalp hastalığı (cerrahi olarak düzeltilmiş ya da düzeltilmemiş) ile ilişkili PAH hastalarında RKÇ'ler ile değerlendirildi. Diğer ilişkili PAH durumları için öneri sınıfları ve kanıt düzeyleri daha düşük olabilir. Bununla birlikte, tedavi algoritması önemli bir değişiklik olmadan ilişkili PAH durumlarına uygulanabilir.



- PAH nadir görülen bir hastalıktır ve düzenleyici kurumlar kullanımına onay vermek için önceden belirlenmiş özellikleri olan (örneğin, boyut, süre, sonlanım noktası, istatistiksel anlamlılığın seviyesi) sadece bir RKÇ istemektedir. Bu nedenlerden dolayı, kanıt düzeyi A (birden fazla RKÇ ya da meta-analiz) ve kanıt düzeyi B (bir RKÇ) ile onaylanmış ilaçlar birlikte gruplandırılmış.
  - Tedavi algoritması diğer klinik durumlardaki hastalara ve özellikle sol kalp hastalığı (grup 2) veya akciğer hastalıkları (grup 3) ile ilişkili PH hastalarında uygulanmaz.
  - Sadece resmi olarak PAH için onaylanan bileşikler ya da en az bir ülkede yasal onay süreci altında olanlar dahil ediliyor. Tek bileşikler farmakolojik isme göre alfabetik sırayla listelenmiştir.
  - Farklı ilaçları kafakafaya birbirleri ile karşılaştıran çalışmalar olmadığından ilk basamak tedavisi olarak kanıta dayalı tercih edilecek bir tedavi yoktur. Bu durumda ilaç seçimi, onay durumu, etiketleme uygulama yolu, yan etki profili, hasta tercihleri, hekim deneyimi ve maliyeti içeren çeşitli faktörlere bağlı olabilir.
  - RKÇ'deki sonlanım noktaları için 4-seviyeli bir hiyerarşi uzmanlar tarafından, etkinlikle ilgili kanıt düzeyine göre önerilmektedir:<sup>[84,85]</sup> Seviye 1 Gerçek klinik etkinlik ölçüsüdür; Seviye 2 (özel bir hastalık durumu ve girişim müdahale sınıfı için) bir; Seviye 3 doğrulanmamış bir vekildir. Henüz klinik olayın yerini tutabilecek doğrulanmış bir vekildir. 1 klinik faydayı oldukça muhtemel tahmin etmek için kurulmuştur (özel bir hastalık durumu ve girişim müdahale sınıfı için); ve Seviye 4 biyolojik aktivitesinin bir ölçüsü olan bir korelatır. Fakat daha yüksek bir seviyede bu kadar olduğu kanıtlanmamıştır. PAH için tüm nedenli ölüm ve morbidite ve mortalite sonlanım noktaları Seviye 1'e<sup>[84]</sup> dahil edilmiştir, oysaki 6 dakika yürüme mesafesi PAH'ta<sup>[86]</sup> doğrulanmış bir vekil olarak kabul edilmiyor ve Seviye 3 ya da 4'e dahil edilebilir. Bu hiyerarşiye göre, RKÇ'lerde primer sonlanım noktalarında olduğu gibi morbidite ve mortalitesi olan ilaçlar ya da tüm nedenli ölümlerde azalmayla ilgili ilaçlar (prospektif olarak tanımlanan) vurgulandı.
- Tanımlama**
- PAH tanısından sonra önerilen ilk yaklaşım genel önlemlerin benimsenmesi, destek terapisinin başlanması ve uzman merkeze sevk etmedir.
  - Akut vazoreaktivite testi, İdyopatik PAH, kalıtsal PAH ve anoreksijen kullanımıyla ilişkili PAH'ın akut pozitif yanıt gösterme olasılığının ve yüksek doz KKB'den fayda görme olasılığının yüksek olmasına rağmen, PAH'lı tüm hastalarda (grup 1) uygulanmalıdır. Vazoreaktif hastalar yüksek ve en uygun KKB dozu ile tedavi edilmelidir; 3-4 ay sonra yeterli yanıt doğrulanmalıdır.
  - DSÖ-FS II olan ve akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen hastalar oral bir bileşiklerle tedavi edilmelidir.
  - Akut vazoreaktivite testine yanıt vermeyen veya yanıt verip de DSÖ-FS III kalan (ya da ilerleyen) hastalar PAH onaylı ilaçlardan herhangi biriyle tedavi adayı olarak kabul edilmelidir.
  - Farklı bileşikler arasında başa baş karşılaştırmalar bulunmadığından, kanıta dayalı hiç bir ilk basamak tedavi DSÖ-FS II ya da III hastaları için önerilemez.
  - Sağkalım faydasından dolayı, devamlı IV epoprostenol DSÖ-FS IV PAH hastaları için ilk basamak tedavi olarak önerilir. IV epoprostenol yokluğunda, tüm diğer bileşikler kullanılabilir.
  - Ambrisentan, bosentan ve sildenafil DSÖ-FS IV hastaları için Birleşik Devletlerde onaylanmasına rağmen, sadece bu hastaların küçük bir sayısı bu ajanlarla ilgili RKÇ'lere dahil edildi. Buna göre, çoğu uzman, ciddi bir şekilde hastalarda bu tedavileri ikinci basamak olarak düşünüyor.
  - DSÖ-FS IV hastalarında kombinasyon terapisi düşünülebilir.
  - Yetersiz klinik yanıt durumunda, sıralı kombinasyon terapisi düşünülmelidir. Kombinasyon terapisi ERA+PDE-5'i'yi ya da prostanoid+ERA ya da postanoid+PDE-5'i' içerebilir. Yasal onayından sonra, s GC stimülatörü riociguat farklı kombinasyon türlerinde PDE-5'i'ye potansiyel bir alternatif olarak düşünülebilir. Riociguat ve PDE-5i kombinasyonu kontraendikedir.
  - İkili kombinasyon terapisine yetersiz klinik yanıt durumunda, üçlü kombinasyon terapisi denetlenmelidir.



- Monoterapiye yetersiz klinik yanıt ve maksimal kombinasyon terapisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra akciğer transplantasyonu için uygunluğun düşünmek akla uygun görünüyor.
- Maksimal tıbbi tedaviye rağmen kötüleşen hastalarda, BAS hafifletici ya da köprüleme işlemi olarak kabul edilmelidir.

*Dr. Galiè, danışma kurulunda görev yaptı ve Eli Lilly, Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline ve Novartis'ten ödenmiş dersler aldı; Eli Lilly and Company, Pfizer, Bayer-Schering, ve GlaxoSmithKline'dan ders ücreti aldı; ve Actelion, Pfizer, Bayer-Schering, GlaxoSmithKline, ve Novartis'ten kurumsal bağış desteği aldı. Dr. Corris, Bayer ve Actelion'dan bağış desteği aldı; ve konuşma, toplantı başkanlığı için Actelion, Bayer, Pfizer, ve Glaxo-SmithKline'dan ücret aldı. Dr. Frost, Gilead, Actelion, Pfizer, GlaxoSmithKline, InterMune, Eli Lilly, United Therapeutics, AIREs, Novartis, Bayer ve IKARIA'dan araştırma hibeleri aldı. Actelion, Gilead, United Therapeutics, Bayer, ve Pfizer'dan konuşma bürosu sunumları için hizmet ücreti aldı; AIREs, AMBITION (Gilead, GlaxoSmithKline, Eli Lilly) için yönlendirme komitesinde görev yaptı; for Bayer, Gilead, ve Actelion için danışma kurulunda görev yaptı; AIREs, IKARIA, Gilead/GlaxoSmithKline, ve United Therapeutics/Lung LLC için yönlendirme komitesinde çalıştı; ve Actelion tarafından finanse edilen Entelligence and REVEAL için komite üyesi olarak çalıştı. Dr. Girgis, Bayer için konuşma bürosunda çalıştı ve Gilead için danışmanlık yaptı. Dr. Granton, Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Lilly, United Therapeutics, Icaria, ve Pfizer'dan araştırmacı tarafından başlatılan araştırma için destek aldı; Actelion, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Icaria, ve Bayer'den danışmanlık işi için enstitüsüne yönlendirilen hizmet ücreti aldı; Actelion, Bayer, ve Lilly'den kurumu için destek aldı; ve araştırma tarafından başlatılan araştırma için Actelion ve Pfizer/CIHR grant (Canadian Institute for Health Research)'dan sınırsız destek aldı. Dr. Jingdanışman, bilimsel danışma kurulu üyesi, araştırmacı ve konuşmacı olarak Actelion, Bayer Schering, Pfizer, GlaxoSmithKline ve United Therapeutics çalışmalarında görev yaptı. Dr. McGoon, Medtronic ve Gilead'den araştırma önderliğindeki çalışma için onun kurumuna yöneltilen hibe desteği aldı; Actelion ve Gilead (finanse edilen konferanslar, konuşmacı büroları değil) için konuşma aktivitelerine katıldı; Pharma ve Acteli-*

*on için danışman olarak görev yaptı; REVAL Registry başkanı olarak görev yaptı; Gilead için veri karar verme komitesinde; Lung LLC ve Glaxo-SmithKline için danışma komitesinde. Dr. McLaughlin, Gilead ve United Therapeutics için konuşma bürosunda görev yaptı; Actelion, Bayer, Gilead, United Therapeutics için danışma kurulu/yönlendirme komitesi üyesi ya da danışman olarak görev yaptı. has; ve Actelion, Bayer, Lkana, ve Novartis'ten kurumsal bağış/araştırma desteği aldı. Dr. Preston, Actelion, Bayer, Gilead, United Therapeutics, Novartis, GeNO, ve AIREs'ten araştırma ücretleri aldı; ve Actelion, Bayer, Gilead, ve United Therapeutics için danışman olarak görev yaptı. Dr. Rubin'in United Therapeutics, Bayer, GeNO, NHLBI, FDA, Actelion, Lung LLC, Gilead, Reata Pharmaceuticals, Arena Pharmaceuticals, ve AIREs ile ilişkileri vardı. Dr. Sandoval Bayer Schering'den hizmet ve ders ücreti aldı. Dr. Seeger, Pfizer ve Bayer HealthCare'den konuşmacı ücreti aldı; ve Bayer Pharma AG'de danışmandır. Dr. Keogh, Actelion, Aires, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer, Novartis, Arena, ve United Therapeutics için klinik çalışmacı olarak görev yaptı; Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline için danışma kurulunda görev yaptı; ve Actelion, Bayer ve GlaxoSmithKline için konuşmacı bürosunda görev yaptı. Diğer tüm yazarlar bu yazının içeriğiyle ilgili söylenecek hiçbir ilişkilerinin olmadığını raporladı.*

## KAYNAKLAR

1. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension advances in medical and surgical interventions. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:739-43.
2. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S81-8.
3. Barst R, Gibbs J, Ghofrani A, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84.
4. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
5. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
6. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*

- 2011;120:157–65.
7. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–5.
  8. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–9.
  9. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:669–75.
  10. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration* 2011;81:394–401.
  11. Grunig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R148.
  12. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:84–92.
  13. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:375–81.
  14. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013;107:778–84.
  15. Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:333–43.
  16. Thiemann DR, Coresh J, Oetgen WJ, Powe NR. The association between hospital volume and survival after acute myocardial infarction in elderly patients. *N Engl J Med* 1999;340:1640–8.
  17. Delcroix M, Naeije R. Optimising the management of pulmonary arterial hypertension patients: emergency treatments. *Eur Respir Rev* 2010;19:204–11.
  18. Delcroix M, Adir Y, Andreassen AK, et al. Care organization for pulmonary arterial hypertension in developed countries: a survey. *J Heart Lung Transplant* 2012;31 4 Suppl:s81–2.
  19. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:1354–60.
  20. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732–9.
  21. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114:464–9.
  22. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227–37.
  23. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529–35.
  24. 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.
  25. McGoon M, Frost A, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135: 122–9.
  26. 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;358:1119–23.
  27. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114:48–54.
  31. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–18.
  32. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–21.
  33. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369: 330–40.
  34. Galie N, Neuser D, Muller, Scalise AV, Grunig E. A placebo-controlled, double-blind phase II interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving sildenafil (PATENT PLUS). *Am J Resp Crit Care Med* 2013;187:A3530.
  35. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:105–13.
  36. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005;100:131–8.
  37. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differ-

- ences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488–96.
38. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–57.
  39. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–53.
  40. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–31.
  41. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851.e1–5.
  42. Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al. Addition of sildenafil to longterm intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–30.
  43. Vachiery JL, Huez S, Gillies H, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:289–92.
  44. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–903.
  45. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1723–9.
  46. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171–7.
  47. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013;127:1128–38.
  48. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890–6.
  49. 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.
  50. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–37.
  51. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496–502.
  52. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2125.
  53. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin(epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485–91.
  54. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
  55. Badesch DB, Tapson VF, McGoon 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.
  56. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–9.
  57. 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.
  58. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;4:691–4.
  59. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998;80:151–5.
  60. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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.
  61. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137–49.
  62. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–22.
  63. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the freedom-c study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142:1383–90.

64. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 Study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013;142:1363–4.
65. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127:624–33.
66. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40:874–80.
67. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080–6.
68. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of followup assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589–96.
69. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:150–8.
70. Keogh A, Benza RL, Corris P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67–77.
71. 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.
72. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477–82.
73. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation reportd2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:880–92.
74. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1116–22.
75. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of doublelung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:277–84.
76. de Perrot M, Granton JT, McRae K, et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14- year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:910–8.
77. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant reportd2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073–86.
78. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heartlung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:731–7.
79. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:661–9.
80. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–8.
81. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297–304.
82. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–83.
83. Althoff TF, Knebel F, Panda A, et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2008;133:283–5.
84. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statist Med* 2012;31:2973–84.
85. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs* 2005;24:67–78.
86. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192–201.

**Anahtar sözcükler:** Endotelin reseptör antagonisti; guanilat siklaz uyarıcıları; hipertansiyon, pulmoner; akciğer transplantasyonu; fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri; prostanoidler; pulmoner.

**Key words:** Endothelin receptor antagonists; guanylate cyclase stimulators; hypertension, pulmonary; lung transplantation; phosphodiesterase type-5 inhibitors; prostanoids; pulmonary.