

BEŞ YIL PROSTASİKLİN İNFÜZYONU ALAN PRİMER PULMONER HİPERTANSİYONLU HASTANIN KLİNİK İZLEMİ VE PRİMER PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE GELİŞMELER

Dr. Harun KILIÇ, Prof. Dr. Lale TOKGÖZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Yirmisekiz yaşındaki erkek hasta 1995 yılında 21 yaşında iken hemoptizi ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Pulmoner hipertansiyon tanısı konulan hastada diğer sebepler dışlandıktan sonra primer pulmoner hipertansiyon (PPH) olduğuna karar verildi. Ailesinde de primer pulmoner hipertansiyon öyküsü olan hasta 2 yıl süreyle kalsiyum kanal blokeri ve varfarin tedavisi aldı. Hastanın yakınmalarında artış olması nedeni ile intravenöz prostasiklin tedavisine geçildi. Bu tedavi ile yakınmalarında düzelme ve beklenen yaşam süresinde artma sağlanan hastada intravenöz prostasiklin infüzyonunun pek çok yan etkisi ve komplikasyonu da ortaya çıktı. Beş yıl prostasiklin infüzyonu aldıktan sonra , yakınmaları tekrar başladı. Hastanın tedavisine endotelin reseptör antagonisti (bosentan)ve lveya fosfodiesteraz inhibitörünün (sildenafil) eklenmesine karar verildi. Bu olguyu uzun süre intravenöz epoprostenol tedavisi tecrübelerimizi paylaşmak için sunuyoruz. Ayrıca primer pulmoner hipertansiyonun modern tedavisini özetliyoruz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003;31:105-112

Anahtar kelimeler: Primer pulmoner hipertansiyon, prostasiklin, tedavide gelişmeler

SUMMARY

Clinical Progress of a Patient Treated with Prostacyclin Infusion for 5 Years and Developments in the Treatment of Primary Pulmonary Hypertension

A twentyeight year old male patient first presented in 1995 when he was 21 years old with symptoms of hemoptysis and dyspnea. The diagnosis of primary pulmonary hypertension was made after excluding other etiologies of pulmonary arterial hypertension. The patient who had a history of familial primary pulmonary hypertension was treated with calcium channel blockers and warfarin for 2 years. Because of the increase in the patient's symptoms the therapy was changed to intravenous prostacyclin. With this therapy the symptoms of the patient recovered and his survival was prolonged. However, most of the side effects and complications related to intravenous prostacycline infusion were also seen. After receiving prostacyclin for 5 years, the symptoms started again. We decided to add endothelin receptor antagonists(bosentan) and/or phosphodiesterase inhibitors(sildenafil) to the treatment regimen. We are reporting this case to share our experience with long term epoprostenol treatment. An overview of the modern treatment of primary pulmonary hypertension is also given. *Arch Turk Soc Cardiol* 2003;31:105-112

Key words: Primary pulmonary hypertension, prostacyclin, new treatments

Primer pulmoner hipertansiyon (PPH) tanısı konduktan sonra ortalama 2.8 yıl yaşam süresi olan bir hastaluktur⁽¹⁾. Az sayıda hasta kalsiyum antagonistleri ve varfarinle antikoagülasyona cevap vermektedir⁽²⁾. Prostatiklinin devamlı infüzyonunun PPH'lu hastalarda

mortaliteyi belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir⁽²⁾. İntravenöz prostasiklin uygulaması kateter enfeksiyonu ve trombozu, pulmoner vasküler yapıya selektif olmamasına bağlı sistemik yan etkileri nedeni ile kısıtlıdır⁽³⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde

gelişmeler, kullanımı daha kolay inhale ve oral prostasiklin, endotel reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri, nitrik oksit ve L-arginin gibi tedavi seçenekleri ve ek tedaviler sunmuştur⁽³⁾. Bu olgu takdiminde 7 yıldır PPH tanısı olan ve son 5 yıldır da devamlı prostasiklin infüzyonu alan hastamızın klinik izlemi sunuldu. Bu tedavi ile hastamızın yaşam süresi uzamakla birlikte prostasiklin infüzyonun yan etkileri ve komplikasyonlarının birçoğu görüldü. Bu olgu dolayısıyla PPH tedavisindeki yeni gelişmeler anlatıldı.

OLGUNUN BİLDİRİMİ

Yirmisekiz yaşındaki erkek hasta ilk kez 1995 yılında 21 yaşında iken hemoptizi yakınması ile başvurdu. Hasta göğüs ağrısı ve senkop olmaksızın efor dispnesinden yakındı. Hastanın efor kapasitesi NewYork Kalp Derneği fonksiyonel sınıflaması III'e sokuldu. Herhangi bir intravenöz veya solunumsal reaksiyonel ilaç kullanımı, anoreksinojen kullanımı veya HIV enfeksiyonu risk faktörlerini içeren öyküsü yoktu. Bilinen kalp ve akciğer hastalığı olmayan hastanın soygeçmişi sorgulandığında 27 yaşında primer pulmoner hipertansiyondan, ilk tanının yapılmasından yaklaşık 2 yıl sonra ölen bir erkek kardeşinin olduğu öğrenildi. Her iki ebeveynin ve diğer aile üyelerinin hiçbirinde pulmoner hipertansiyon yoktu.

Fizik incelemesinde; kalp atımı 86/dk ve ritmik, kan basıncı 115/90 mmHg, oda havasında oksijen saturasyonu %95, periferik venöz basıncı 8 cm H₂O 'dan düşük bulundu. Akciğerler dinlemekle temizdi. Kalp palpasyonunda 2+ sağ ventriküler vuru, dinlemekle sağ taraflı S4 ve P2' de sertleşme, nefes almakla artan triküspid odakta 1 / 6 'ıncı derece pansistolik üfürüm duyuldu. Karında asit ve hepatomegali, periferik ödem bulunmadı.

Elektrokardiyografisinde sağ ventrikül hipertrofisi, akciğer grafisinde ana pulmoner arterlerde genişleme ve mediasten genişlemesi görüldü. Ekokardiyografisinde sekonder pulmoner hipertansiyon yapacak yapısal kalp hastalığı bulunmadı. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisinde parenkimal akciğer hastalığı yoktu. Pulmoner anjiyografide herhangi bir tromboembolik hastalık görülmedi. Kollajen doku hastalığına dair serolojik çalışmalar negatif sonuç verdi.

Hastaya yapılan kalp kateterizasyonunda: Pulmoner arter basıncı 100/45 (ortalama 68) mmHg, sağ atriyal basınç 3mmHg, pulmoner kapiller basınç 8 mmHg, sistemik arteriyel basınç 128/90 mmHg, kalp debisi 6L/dk, oda havasında solunum yaparken arteriyel oksijen saturasyonu

%95, karma venöz oksijen saturasyonu %72 bulundu. Hastaya 10, 20 ve 40 ppm'de soluma şeklinde nitrik oksit uygulandı. Pulmoner arter basıncında yaklaşık 69/35(ortalama 50) mmHg düşüş oldu. Sistemik arteriyel kan basıncı değişmezken kalp debisi hafif düştü. Nitrik oksit solumasının durdurulmasını takiben pulmoner arter basıncı eski düzeyine döndü.

Hastada ailesel primer pulmoner hipertansiyon olduğuna karar verildi.

Geri dönüşümlü vazoreaktivitenin bulunduğu düşünülerek 30 mg/gün nifedipin tedavisi ilk aşamada başlandı. Bu dozun hastanın tolere edebileceği düzeye kadar (60 ve 90 mg) çıkılması planlandı. Buna ek olarak oral antikoagülasyon verildi. Varfarin ve nifedipin tedavisi altında giderek artan efor dispnesi nedeniyle nisan 1997'de tekrar kateterizasyon yapıldı. Pulmoner arter basıncı 125/50 mmHg ortalaması 85 mmHg, sağ atriyal basınç ortalaması 8 mmHg ve kalp debisi 6 L/dk bulundu. Nifedipin ve varfarin tedavisine refrakter PPH olduğu düşünülerek intravenöz prostasiklin infüzyon tedavisi başlandı. Devamlı infüzyon yapılması gereken hastaya santral venöz yol için Hickman kateteri yerleştirildi. Sürekli infüzyon tedavisinin başlanmasından sonra hasta nefes darlığında azalma, egzersiz kapasitesinde artış hissetti. Yapılan kontrol kateterizasyonunda; pulmoner arter basıncı 108/46 mmHg, ortalaması 67 mmHg, sağ atriyal ortalaması 6 mmHg ve kardiyak debi 8.3 L/dk olarak bulundu. Bu dönemde hastada anemi ve gaita da gizli kan saptandı. Yapılan endoskopide eroziv gastrit saptandı ve omeprazol tedavisi verildi. Tedavi boyunca zaman zaman trombositopeni gelişerek doz artırılması ertelendi. Yine tedavi boyunca diare ve "flushing" her doz artımında hastayı rahatsız edecek derecede arttı. Hastanın ayak altında ve eklemlerinde ağrı da tedavi boyunca sürekli oldu ve hastayı rahatsız etti. Normalde hasta kompliansını olumsuz yönde etkileyecek bu yan etkiler, iyi hasta eğitimi ve palyatif tedavilerle geçştirildi ve hastanın ilacı bırakmaması sağlandı.

Ocak 2000 tarihine kadar ekokardiyografi ile ölçülen sistolik pulmoner arter basıncı 60 mmHg'da kararlı gitti. Bu tarihte ani gelişen nefes darlığı ile hastaneye başvurdu. Kateter trombozuna bağlı intravenöz epoprostenol tedavisinde kesilme saptanan hastaya periferik ven yolu ile epoprostenol verildi, kısa zamanda Hickman kateteri değiştirildi.

Mayıs 2002 tarihinde masif hemoptizi, nefes darlığı ile tekrar hastaneye başvurdu. Hastamız ortopneik, siyanotik, takipneik bulundu. Yoğun bakım ünitesinde tedaviye alınan hastanın masif hemoptizisi 4 saat sonra durdu. O dönemde INR'si 4.2 olarak bulundu. Ateşi 39°C kadar yükselen hastaya antibiyotik tedavisi başlandı. Zamanla kliniği düzelen hastaya prostasiklin

ile pulmoner arter basıncını daha fazla düşüremeyeceğimiz düşünülerek ilave tedavi olarak bosentan ve/ veya sildenafil başlanması planlandı. Ancak sadece sildenafil temin edilebildi. Hasta halen NewYork Kalp Derneği fonksiyonel sınıf II düzeyinde izlenmektedir. Ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter sistolik basıncı 70 mmHg dir. Hastamız şu an da 6 ng/kg/dk'dan epoprostenol intravenöz infüzyonu, sildenafil 2x50 mg, diyare için loperamide, ağrı kesici olarak asetaminofen, gastrit yakınması için omeprazol ve INR'yi 1.5-2.0 arasında olacak şekilde varfarin almaktadır. Görüldüğü gibi bu hastamızda prostatiklin infüzyonu pulmoner arter basıncını düşürmede ve hastanın yaşam süresini uzatmada başarılı oldu, ancak tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan birçoğu tedavi esnasında ortaya çıktı.

TARTIŞMA

Primer pulmoner hipertansiyon klinik olarak pulmoner arter basıncının, belirgin bir sebep gösterilemeden, kalıcı şekilde yükselmesi olarak tanımlanır. Bu yükselme istirahatte 25 mmHg üzeri veya egzersizle 30 mmHg üzeri olarak tanımlanabilir⁽⁴⁾. PPH semptomları özgül değildir; hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, yorgunluk ve periferik ödem bulunabilir. Bir yılda milyonda 2-3 olarak görülen nadir bir hastalıktır⁽⁴⁾. Puberte sonrası kadınlarda daha fazla görülür, özellikle 20-40 yaş arasında olanları etkiler⁽⁵⁾. Puberte öncesi cinsiyetler arasında insidans farkı yoktur⁽⁵⁾. NewYork Kalp Derneğinin fonksiyonel sınıflamasına göre beklenen sağkalım sınıf IV kalp yetersizliği olanlarda 6 ay, sınıf III olanlarda 2.5 yıl ve sınıf I ve II için 6 yıldır⁽⁶⁾. Pek çok durum ve hastalık PPH'dakine benzer pulmoner vasküler lezyonlara ve klinik sonlanıma yol açabilir. Bunlar arasında skleroderma⁽⁷⁾, karaciğer hastalığı⁽⁸⁾, HIV enfeksiyonu⁽⁹⁾ ve bazı iştah kapatıcı^(10,11) ilaçların kullanımı da vardır. Bütün bu hastalıklar, PPH gibi pulmoner arteriyel hipertansiyon tipleri olarak sınıflanmaktadır.

PPH sağ kalp yetersizliğine yol açan prekapiller pulmoner arterlerin daralması ile karakterizedir. Histolojik olarak küçük pulmoner arterlerde duvar kalınlığında artma, normalde musküler olmayan damarlara düz kasların ilerlemesi, neointima oluşması ve pleksiform lezyonlar görülür⁽¹²⁾. Sağ ventrikül hipertrofi olarak kompanse eder ve yüksek basınca rağmen fonksiyonunu belirli bir süre korur. Fakat zamanla dekompanse olur, kardiyak debi azalır ve periferik ödem gelişir.

Hastamız 21 yaşında iken hemoptizi ve nefes darlığı yakınması ile başvurdu. Sekonder pulmoner hipertansiyon yapabilecek sebepler dışlandıktan sonra, puberte sonrası kadınlarda daha sık görülmesine karşın erkek olan hastamıza, aile öyküsünün de bulunması nedeni ile, ailesel PPH tanısı kondu. Gelişinde sınıf III kalp yetersizliği bulunması nedeniyle 2.5 yıl yaşam süresi beklentisi olan hastamız, yoğun tedavi ile 7 yıldır hayattadır.

Tedavi seçenekleri

Antikoagülasyon

Pulmoner tromboembolizm sekonder bir olay olarak gerçekleşebilir^(13,14). Bu hastalarda yaşam süresini uzattığı gösterilmiş olduğundan trombozu önlemek için varfarin ile kronik antikoagülasyon önerilmektedir⁽¹⁵⁾. Yavaşlamış pulmoner kan akımı, genişlemiş sağ boşluklar ve venöz yetersizlik nedeni ile de tromboembolizme yatkındırlar. INR 1.5 ile 2.0 arası önerilmektedir⁽¹⁾.

Tanının konulmasından itibaren hastamıza antikoagülasyon başlandı. Hasta mayıs 2002'de masif hemoptizi ile başvurdu. PPH hastalarda pulmoner arter damar yapısının sklerotik olması ve INR' nin 4.2' ye kadar yükselmesi hastamızda hemoptiziye yol açan en önemli sebepti. Buradan da anlaşıldığı gibi PPH'lu hastalarda INR 1.5-2.0 olacak şekilde yakın takip gerekmektedir.

Kalsiyum kanal blokerleri

PPH tedavisinde daha önce beta agonistlerin, alfa - blokerlerin ve hidralizinin faydalı etkilerine dair pek çok rapor yayınlanmışsa da bu etkiler kalıcı olmamıştır. Kalsiyum kanal blokerleri daha önceden hiç tedavi almamış hastaların yaklaşık % 20 ile 25' inde kalıcı olarak pulmoner vasküler dirençte azalma sağlar⁽¹⁵⁾. Hastalara kısa dönem vazodilatör cevap testini takiben uzun dönem agresiv vazodilatör tedavi başlanır. Her ne kadar akut vazodilatasyon cevabı sağlanan her bir hastada uzun dönemde sürekli etki görülme de bu özelliğin bulunması iyi prognoz belirtisidir ve pek çok hasta tek başına kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edilmiştir.

Hastamıza vazodilatör cevap testinde olumlu sonuç alınmasıyla nifedipin tedavisi başladık fakat 2 yıllık tedavinin sonunda kalsiyum kanal blokerine cevapsızlık gelişmesi üzerine intravenöz prostatiklin tedavise geçildi.

İntravenöz epoprostenol ve iloprost

İntravenöz epoprostenol sadece kalsiyum kanal blokerlerine cevap veren hastalarda değil aynı zamanda cevap alınmayanlarda da fonksiyonel kapasiteyi artırır ve her iki tip hasta grubunda da sağkalımı olumlu etkiler⁽¹⁶⁾. Bu bulgular kalsiyum kanal blokerlerine cevap vermeyen ve NewYork Kalp Derneği sınıf IV kalp yetersizliği olan pek çok hastada yaygın şekilde intravenöz devamlı epoprostenol infüzyonu kullanımına yol açmıştır. Epoprostenolun güçlü vazodilatör aktivitesi dışında faydalı etkilerinin mekanizması belirli değildir, fakat pozitif inotropik etkisi, hafif derecede sistemik vazodilatör etkisi, antiplatelet etkisi ve antiproliferatif etkisi bulunabilir⁽¹⁷⁾. Epoprostenolün santral bir kateter ile devamlı infüzyonu pahalıdır⁽¹⁸⁾.

Epoprostenole bağlı sık görülen yan etkiler baş ağrısı, çene ağrısı, ayak ağrısı, diare, hipotansiyon ve kusmadır⁽¹⁹⁾. İntravenöz epoprostenolun optimal dozu henüz kesin değildir. Epoprostenol için 2-4 ng/kg dakika başlangıç dozu önerilir⁽¹⁹⁾. Bu dozda istenilen klinik düzelme veya yan etkiler ortaya çıkana kadar 1-2 ng/kg dakikalık artışlar yapılarak hastaya uygun kronik infüzyon hızı tesbit edilir⁽¹⁹⁾. Klinik çalışmalarda yan etkiler nedeni ile çıkılabilen en yüksek doz ortalaması 8.6±0.3 ng/kg/dk' dir⁽¹⁹⁾. Ortalama başlangıç kronik infüzyon hızı ise 5 ng/kg/dakikadır⁽¹⁹⁾. Zamanla tolerans gelişmesi nedeniyle doz artırılması gerekir. Kronik infüzyon dozu tesbit edildikten sonra PPH yakınmalarında kötüleşme veya tekrarlar olursa doz artırılır veya yan etkiler nedeni ile hasta tarafından tolere edilemez duruma gelirse doz azaltılır. Ne var ki pek çok hasta PPH yakınmalarını hafifletmek için bir miktar kontrollü yan etkiye katlanmaktadır. Tekrarlayan PPH yakınmaları olduğu zaman doz en az 15 dakikalık aralıklarla 1 ile 2 ng/kg/dakikalık artışlar yapılarak tekrar kronik infüzyon hızı belirlenir⁽¹⁹⁾. Uygun doz tekrar tesbit edildikten sonra hastaya 24 saat süresince dozaj toleransı açısından yatarak ve ayakta kan basıncı ve kalp hızı izlemi yapılır. Benzer şekilde tolere edilemeyen yan etkileri azaltmak için en az 15 dakika aralıklarla 2 ng/kg/dakikalık doz azaltımları yapılır⁽¹⁹⁾. Hızlı doz azaltılmasından kaçınılmalıdır. Yan etkiler ortaya çıktığında doz artırılmasından kaçınmak veya dozu azaltmak yerine yan etkilere yönelik ek tedaviler verilmelidir. Baş ağrısı için 4 saat aralıklarla asetaminofen, diyare de loperamide, bulantı için gerekli olursa antiemetikler, çene ağrılarında yemeklerden

önce bir miktar eklemek çiğnenmesi, ayak ağrılarında masaj ve elevasyon, ışığa duyarlılığın artması nedeniyle gün ışığında uzun süre kalınmaması denenmelidir. Epoprostenol infüzyonu ile beraber; PPH tedavisinde diüretikler, antikoagülanlar ve digoksin verilebilir⁽¹⁹⁾. Ayrıca sempatomimetikler ve antihistaminiklerin epoprostenol ile birlikte verilmesinde sakınca yoktur. Amfetamin yapısındaki ilaçlar ve alkolden kaçınılması gerekir. Antibiyotikler ayrı bir damar yolundan verilebilir⁽¹⁹⁾. Tipik olarak PPH'da trombositopeni görülür, fakat klinik önemi yoktur⁽³⁾. Trombositopenide artış olsa da epoprostenol dozunda azaltma yapılmamalıdır çünkü trombositopeni epoprostenol doz düzeyi ile bağlantılı değildir. Ciddi komplikasyonları karmaşık infüzyon sistemi ile ilgilidir. Kalıcı bir venöz yol gerekmektedir, sıklıkla Hickman kateter veya venöz port takılır ve bunlar infeksiyon ve kateter trombozu gibi ciddi komplikasyon riskleri taşımaktadır. Katetere bağlı sepsis insidansı 0.1 ile 0.4 hasta yılı olarak rapor edilmiştir⁽²⁰⁾. Pompa bozukluğu veya santral venöz kateterin tıkanması ilaç akışında duraklama yaratabilir. Epoprostenol sıvı çözeltilerde kararsızdır ve yarı ömrü 1-2 dakika kadardır. İnfüzyondaki duraklama hemodinamik etkilerde ani ve ölümcül kayba yol açabilir. Bu sebeple daha kararlı prostasiklin analogu olan iloprostun avantajları vardır. İloprostun yarı ömrü 20-30 dakikadır. İloprostun intravenöz uygulaması ve akut hemodinamik etkileri epoprostenole benzerdir⁽²¹⁾. Uzun dönem etkilerine dair bilgiler sınırlıdır. NewYork Kalp Derneği fonksiyonel sınıfı III ve IV giren hastalarda intravenöz prostaglandin ilk seçenek tedavidir.

Kalsiyum kanal blokeri tedavisine cevapsızlık gelişen hastaya intravenöz prostasiklin tedavisi nisan 1997'de başlandı. Sürekli intravenöz prostasiklin infüzyonu gerektiren bu tedavi ile hastanın yakınmalarında düzelme sağlandı. Baş ağrıları, eklem ağrıları ve diare için düzenli şekilde parasetamol ve loperamide kullanmak zorunda kaldı. Olgumuz nefes açlığı hissetmektense prostasiklinin yan etkilerine katlanmayı pek çok PPH'lu hasta gibi tercih etmektedir. Hastamızda santral venöz kateterinde tıkanma nedeniyle ocak 2000'de akut solunum sıkıntısı ile başvurdu. Epoprostenol yurtdışından özel istek ile getirilmektedir. Sürekli intravenöz infüzyonu gerektiren, duraklanması durumunda bile ölüme yol açabilecek solunum sıkıntısına sebep olabilecek bu ilacın, devamlı yerine konması da ülkemizdeki hastalar için diğer bir sorundur.

Subkutanöz treprostinil

Prostasiklinin sürekli intravenöz infüzyonunda santral venöz kateterlere bağlı komplikasyon riskleri vardır. Bu nedenle devamlı subkutan olarak verilebilecek kararlı prostasiklin analogu olan treprostinil geliştirilmiştir. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü çalışmada altı dakikalık yürüme mesafesinde treprostinil alan grupta küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı bir (+17 metre daha fazla) artış olmuştur⁽²²⁾.

Oral prostasiklin analogu

Beraprost sodyum oral yolla etkili prostasiklin analogudur. Kontrolsüz çalışmalarda⁽²³⁾ pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) hemodinamiyi düzelttiği gösterilmiştir. "A European placebo-controlled multicenter trial (ALPHABET)" çalışmasında⁽²⁴⁾, NewYork Kalp Derneği sınıf II ve III olan 130 PAH'lu hastada 6 dakika yürüme mesafesinde en önemli artış (+46 metre daha fazla) PPH'lu hastalarda görülmüştür. Şu anki tecrübelerle göre beraprost daha az ciddi pulmoner hipertansiyonu olan NewYork Kalp Derneği sınıf II ve belki erken kararlı NewYork Kalp Derneği sınıf III hastalar için verilebilir.

İnhale iloprost

İnhale iloprost güçlü bir pulmoner vazodilatördür⁽²⁵⁾. NewYork Kalp Derneği fonksiyonel sınıfı III ve IV olan 203 pulmoner hipertansiyonlu hastanın alındığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü Aerosolized Iloprost Randomized (AIR)⁽²⁶⁾ çalışması yapılmıştır. Altı dakika yürüme mesafesinde %10 artış ve NewYork Kalp Derneği fonksiyonel sınıfında iyileşme iloprost alan hastaların %17'sinde gerçekleşirken, plasebo grubunda %4 olmuştur. Bu tedavinin en önemli olumsuz yönü etkinin kısa süreli olmasıdır. Hastaların istenilen klinik etki için günde 6 ile 12 kez inhalasyon yapmaları gerekmektedir. İnhale iloprost NewYork Kalp Derneği sınıf III olan hastalarda başlanabilir. Fakat hastaların çok sık inhalasyon yapmaları gerekir.

Fosfodiesteraz inhibitörleri

Memeli fosfodiesterazlarından (PDE) izoenzim 3 ve 4 cAMP hidrolizinde görev alır. İkinci mesajcı cAMP primer olarak prostasiklinin vazodilatör etkisinden sorumludur, cGMP ise nitrik oksite bağlı vazodilatör etkiyi sağlar. PDE 3/4 inhibitörü olan tolafentrine'nin inhale prostasiklinin hemodinamik etkilerini güçlendirdiği ve uzattığı gösterilmiştir⁽²⁷⁾. PDE 5/6

inhibitörü sildenafil orijinal olarak erektil disfonksiyon için geliştirilmiş etkin bir pulmoner vazodilatördür. PDE 5 inhibisyonu sadece intrasellüler cGMP düzeylerini değil aynı zamanda cAMP'de artırır çünkü cGMP PDE 3'ü bloke eder. Oral sildenafil inhale iloprostun vazodilatör etkisini hem artırır hem de uzatır. PPH da sildenafilin uzun dönem faydalarını gösteren pek çok olgu rapor edilmiştir^(28,29,30). Sildenafilin uzun dönem kullanımı ile ilgili çekinceler vardır çünkü PDE 6 inhibisyonu geri dönüşümsüz retinal hasara yol açabilir⁽³¹⁾.

Beş yıl intravenöz prostasiklin infüzyonu ile kliniği kararlı giden hastanın kliniğinde bozulma olması üzerine PPH'lu hastalarda etkinliği gösterilmiş olan, oral alınabilen ve ülkemizde bulunan sildenafil tedaviye eklendi.

Nitrit oksit ve L-arginin

PAH'da inhale nitrit oksit güçlü akut pulmoner vazodilatördür. Fakat bu tedavi sürekli nitrit oksit inhalasyonu yapan cihaz gerektirmektedir, bu da pratik değildir. Nitrit oksit amino asit L-argininden nitrit oksit sentaz tarafından üretilir. Bu nedenle L-arginin verilmesinin pulmoner arteriyel hipertansiyonda faydalı etkileri olabilir. Bir çalışmada pulmoner hipertansiyonlu hastalarda intravenöz L-arginin verilmesi endojen nitrit oksit üretimini artırarak pulmoner vasküler direnci düşürmüştür⁽³²⁾. Fakat diğer bir çalışmada sonuçlar olumlu değildir⁽³³⁾.

Plasebo-kontrollü bir çalışmada 1 hafta süreyle oral L-arginin verilmiştir. Belirgin bir yan etkiye yol açmaksızın egzersiz kapasitesi ve hemodinami üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir⁽³⁴⁾.

Endotelin-1 reseptör antagonistleri

Plazma endotelin düzeyi PPH'lu hastalarda yükselmiştir⁽³⁵⁾. Endotelin endotel hücrelerinden promolekül olarak salınır. Promolekül sistemik ve akciğer damarlarında endotelin-1'e, böbrekte ve sindirim sisteminde ise endotelin-2'e dönüşür. Endotelin-1 iki reseptöre etkir. Endotelin-B reseptörü aktivasyonu nitrik oksit üretimine ve vazodilatasyona ve endotelin -A reseptör aktivasyonu ise vazokonstriksiyon ve düz kas büyümesine yol açar. İdeal endotel reseptör antagonistinin endotelin-A'ya özgü olması gerekir. Bosentan spesifik olmayan endotelin reseptör antagonistidir. Çift kör, plasebo kontrollü çalışmada⁽³⁶⁾ 213 NewYork Kalp Derneği sınıf III PAH'lu hastada küçük ama istatistik olarak

anamlı faydalı etkileri saptanmıştır. PAH tedavisi için günde iki kez hap almak mevcut tedavi seçenekleri içinde en uygundur. Bosentanın gösterilmiş klinik etkinliği olduğu için pek çok klinisyen için PAH'lu fonksiyonel sınıf III hastada ilk seçenek tedavi olacaktır. Hastamızın tedavisine bosentan eklenilmesi düşünülmektedir. Bosentan kullanımı kolaydır. Ayrıca intravenöz prostasiklinin etkinliğini artırmaktadır. Fakat ilacın sürekli olarak sağlanması güçtür.

Gen tedavisi

PPH'lu ailesel olguları inceleyen çalışmalar patogenezi hakkında daha temel görüş sağlamıştır. Kromozom 2q33 bölgesindeki (PPH1 bölgesi) genlerin araştırılması ile PPH'na sebep olabilecek tip 2 bone morphogenetic reseptörü (BMPR-II) geninde çok sayıda mutasyon saptanmıştır^(37,38). Aile öyküsü olan hastaların %60'ında mutasyonlar bulunurken, sporadik olguların %25'inde vardır. BMPR-II genindeki mutasyonların veya uyarı yolundaki bazı komponentlerin gen tedavisi ile düzeltilmesi gelecekteki tedavi şekli olabilir.

Olgumuzda ailevi bir PPH hastasıdır. Yirmiyedi yaşında ilk tanının konulmasından 2 yıl sonra ölen bir erkek kardeşi vardır. Olgumuza genetik bir inceleme yapılmadı. Bu tür hastalarda gelecekte gen tedavisi temel tedavi şekli olabilir.

İntravenöz prostasiklin veya iloprost, subkutan treprostinil, inhale iloprost, oral beraprost, endotelin reseptör antagonisti bosentan, L-arginine ve PDE inhibitörü sildenafilin PAH üzerine faydalı etkileri vardır. Klinik tecrübe en çok intravenöz epoprostenol ile birlikte intravenöz iloprost da vardır. Şu an mevcut olan en güçlü pulmoner hipertansiyon ilaçlarıdır. Bütün bu tedavilerin uzun dönem etkilerine dair bilgiler yetersizdir. İnhal nitrit oksit veya adenozin akut vazodilatör cevabı olan NewYork Kalp Derneği fonksiyonel sınıf I ve II durumdaki hastalarda kalsiyum kanal blokerleri tedavi seçeneğidir^(39,3). Akut cevap olarak kabul etmek için pulmoner arteriyel basınçta ve pulmoner vasküler dirençte en az %20'lik düşme olmalıdır. Vazodilatör tedaviye cevapsız NewYork Kalp Derneği sınıf II hastalarda oral veya inhale prostaglandin veya oral bosentan verilebilir⁽³⁾. Daha ciddi pulmoner hipertansiyonlu NewYork Kalp Derneği sınıf III hastalarda parenteral olmayan prostaglandinler veya endotelin antagonistleri ilk

tercih tedavi olarak seçilebilir⁽³⁾. Fakat bu hastalar yakından izlenmelidir. Kliniklerinde bir bozulma olduğunda intravenöz epoprostenole veya iloprosta geçilmelidir. NewYork Kalp Derneği sınıf IV olan hastalarda oral beraprost veya subkutan treprostinil önerilmez çünkü bunların klinik cevabının oluşması için haftalar geçmesi gerekmektedir. Bu hastalarda tedavi seçeneği intravenöz epoprostenol veya iloprostur⁽³⁾.

Daha uzun yarı ömrü ve kararlı yapısı olan prostaglandin analoglarının geliştirilmesi ile prostaglandinlerin terapötik potansiyeli artmıştır. Endotelin reseptör antagonistleri ve PDE inhibitörleri alternatif olarak girmişse de prostaglandin analogları tedavideki merkezi yerini korumuştur. PDE inhibitörleri daha az ciddi hastalıkta veya prostaglandinlerin etkinliğini artırmak için kombinasyon tedavide kullanılabilir. Endotelin reseptör antagonistleride ilk seçenek tedavi olarak kullanılabilir fakat prostaglandinlerle kombinasyonu daha etkili olabilir. Şimdiki çalışmalar endotelin reseptör antagonisti bosentan ve intravenöz prostasiklin kombinasyonunun etkinliği ve güvenliği üzerine yoğunlaşmıştır.

Pulmoner vasküler ve düz kaslardaki profilyasyonunun pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneziindeki rolünün anlaşılması ile pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin regresyonu gerçekçi terapötik amaç olacaktır. Pulmoner hipertansiyonun gelecekteki tedavisinde BMPR-II deki mutasyonlara gen tedavisini önemli rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Stephen Archer, Stuart Rich: Primary Pulmonary Hypertension A Vascular Biology and Translational Research "Work in Progress" Circulation 2000;102:2781
2. Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension: N Engl J Med 1997;336:111-7
3. Marius M, Hooper, Nazzareno G, Gerald S, Rubin LJ: New treatments for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1209-16
4. Gaine SP, Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998;352:719-25
5. Trenton D, Nauser, And Steven W. Stutes: Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Am Fam Physician 2001;63:1789-98.1800

6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al: Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-349
7. Gurubhagavatula I, Palevsky HI: Pulmonary hypertension in systemic autoimmune disease: Rheum Dis Clin North Am 1997;23:365-94
8. Mandell MS, Groves BM: Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:17-33
9. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD: Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:37-45
10. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, Humbert M, Jagot JL: Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramine derivatives. *Chest* 1998;114:195S-9S
11. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al: Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:609-16
12. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, et al: Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994;144:275-85
13. Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al: The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997;112:714-21
14. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, et al: Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. *Chest* 1996;110:710-17
15. Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81
16. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS: Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409-15
17. Galie N, Manes A, Branzi A: Medical therapy of pulmonary hypertension: the prostacyclines. *Clin Chest Med* 2001;22:529-37
18. Petros AJ, Turner SC, Nunn AJ: Cost implications of using inhaled nitric oxide compared with epoprostenol for pulmonary hypertension. *J Pharm Technol.* 1995;11:163-66
19. Rich S, McLaughlin VV: The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1184-87
20. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, et al: A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy in primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302
21. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Takao M, Cremona G, Akamine S: Treatment of pulmonary hypertension with continuous infusion of prostacyclin analogue. iloprost. *Heart* 1998;79:175-79
22. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacycline analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-804
23. Nagaya N, Uematsu M, Okana Y, et al: Effect of orally active prostacycline analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1188-92
24. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: Effect 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
25. Hooper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al: A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:176-82
26. Hooper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70
27. Schermuly RT, Roehl A, Weissmann N, et al: Subthreshold doses of specific phosphodiesterase type 3 and 4 inhibitors enhance the pulmonary vasodilatory response to nebulized prostacyclin with improvement in gas exchange. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:512-20
28. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA: Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342
29. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG: Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4
30. Diker E, Aydoğdu S: Oral sildenafil sitratın sıradışı bir kullanımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:208-10
31. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA: Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:1397-1404
32. Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, Levy RD: Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995;92:1539-45
33. Boeger RH, Mugge A, Bode-Boeger SM, Heinzel D, Hooper MM, Froelich JC: Differential systemic and pulmonary hemodynamic effects of L-arginine in patients with coronary artery disease or primary pulmonary hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:323-28

34. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, et al: Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:887-91
35. Giaid A, Yanagsawa M, Langleben D, et al: Expression of endothelin-1 in the lungs of patients primary pulmonary hypertension: *N Engl J Med* 1993;328:1732-9
36. Rubin LJ, Badedesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;345: 319-24
37. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al: Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor_II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-44
38. The International PPH Consortium: Heterozygous germlike mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nature Genetics* 2000;26:81-4
39. Newman JJ: Treatment of primary pulmonary hypertension. The next generation *N Engl J Med* 2002;346:933-35