



# PULMONER HİPERTANSİYONDA MEDİKAL TEDAVİ

**Prof. Dr. Arzu Mirici, Doç. Dr. Uğur Gönügür**

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

## ÖZET

Son on yılda pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu dönemde pulmoner hipertansiyon sınıflaması da yeniden gözden geçirilmiştir. Tedavide en önemli ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri, prostanoidler, endotelin antagonistleri ve fosfodiesteraz 5 inhibitörleridir. Bu tür

hastalarda seçilecek tedavi, New York Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre değişmektedir. Bu derlemenin amacı pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) olgularda güncel tedavileri gözden geçirmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Pulmoner hipertansiyon , tedavi, bosentan, sildenafil, iloprost *Nobel Med 2011; 7(1): 5-11*

## MEDICAL TREATMENT IN PULMONARY HYPERTENSION

### ABSTRACT

Significant advances in the treatment of pulmonary arterial hypertension have occurred in the last decade.

Over this same period, the classification of pulmonary hypertension has also been revised. The most important

drugs in the therapy are calcium-channel antagonists, prostanoids, endothelin antagonists, and phosphodiesterase 5 inhibitors. The therapeutic option changes according to the New York Heart Association classification in such patients. The aim of this review is to describe the current state for the treatment of the patients with pulmonary arterial hypertension.

**Key Words:** Pulmonary hypertension, therapy, bosentan, sildenafil, iloprost *Nobel Med 2011; 7(1): 5-11*

## GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), yakın zamana kadar geçerli tedavisi olmayan ve tedavi edilmediğinde hızla ölüme götüren bir hastalık olarak görülüyordu. Son yıllarda, bu nispeten nadir görülen ve zor tanı konan hastalık için yeni ve daha etkin tedavi seçenekleri ortaya konmuştur.<sup>1-3</sup> Pulmoner hipertansiyonla ilgili yayınlar diğer akciğer patolojilerine oranla daha az sayıdadır. Son zamanlarda çalışma metodolojisine verilen önem nedeniyle nitelikli çalışma sayısında belirgin bir artış sağlansa da özellikle geleneksel konvansiyonel yöntemler hakkında

ki çalışmaların kanıt değeri düşük kalmaktadır.<sup>2</sup>

Diğer patolojilerde rehberlerin önemi ve değeri tartışmalı olmakla birlikte pulmoner hipertansiyon gibi sınıflama, tanısal yaklaşım ve tedavi ile ilgili tartışmaların sürdüğü ve nadir görülen bir hastalıkta rehberler önemini hala korumaktadır. Bu konudaki en kapsamlı çalışmalardan biri "American College of Chest Physicians" (ACCP) tarafından hazırlanan kanıta dayalı uygulama kılavuzudur. 2004 yılında yayınlanan bu rehber dışında çok sayıda randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır.<sup>3</sup> Bu yazıda amacımız pulmoner hipertansiyon tedavisindeki güncel bilgilerin sunulmasıdır. →

## Tedavide genel önlemler

Tedavide geleneksel yöntemler oksijen, diüretikler, oral vazodilatör ajanlar, dijital ve oral antikoagülanlardan oluşur (Tablo 1). Bu yöntemlerin kullanımından önce pulmoner hipertansiyona eşlik eden bir hastalık ya da altta yatan bir sebep saptanması halinde bu durumun öncelikle düzeltilmesi gereklidir. Özellikle idiopatik olguların doğurganlık çağındaki kadınlarda görülmesi nedeniyle pulmoner hipertansiyon ile gebelik ilişkisi önemlidir. Gebelikte, kan hacminde %30-50'lik artış olmak üzere, kardiyak debide artış, kalp atım hızında artış ve sistemik vasküler resistans ve kan basıncında azalmayı içeren bir dizi hemodinamik değişiklik gerçekleşir. Doğum sırasında kardiyak debi ve kan basıncındaki artışlar daha fazla olacaktır. Bu değişiklikler gebeliğin sonlanmasından 6 hafta sonra normale dönmektedir.<sup>2,4</sup> Gebelikteki bu fizyolojik değişikliklerin idiopatik PAH'lı olgularda mortaliteye olumsuz yönde katkısı olduğu bildirilmektedir. Anne ve bebeğin ölümüne ve/veya zarar görmesine neden olduğundan PAH'lı olgularda etkin bir doğum kontrolü kullanılması ve gebelik olması durumunda da sonlandırılması önerilmektedir. Ancak hormonal kontrasepsiyon yöntemleri ile protrombotik değişiklikler arasındaki ilişki nedeniyle düşük östrojenli seçenekler ya da hormon dışı yöntemler daha güvenli olabilir. Menopoz sonrası dönemdeki hormon replasman tedavisinin de pulmoner hipertansiyonun progresyonuna katkısı tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle post-menopozal dönemdeki PAH olgularında ancak katlanılamayacak yakınmalar olduğunda ve koagülasyon testlerinin izlenmesi olanağı varsa hormonal replasman tedavisi yapılmalıdır.<sup>2-12</sup>

Solunum yolu enfeksiyonlarının, PAH olgularını olumsuz etkileyeceği düşünüldüğünden influenza ve pnömokoklara karşı bağışıklama önerilir. Diğer kardiyopulmoner hastalıklarda izlenen ölçütler kullanılabilir. Solunum yolu enfeksiyonu geliştiğinde etkin ve hızlı bir şekilde tedavi edilmelidir.<sup>1-3</sup>

Fiziksel aktivitenin pulmoner hipertansiyonun progresyonuna katkısı net olarak bilinmemektedir. Ancak potansiyel olarak zararlı olabilecek semptomlara (dispne, göğüs ağrısı ve senkop gibi) yol açacak eylemlerden kaçınılması gerekir. İskelet kaslarının yeterli çalışmasını sağlayabilmek için semptom gelişmeyecek düzeyde egzersiz yapılması önerilmektedir. Uygun egzersizin hem yaşam kalitesini artırdığı, hem de semptom sıklığını azalttığı saptanmıştır.<sup>2</sup> Yüksek irtifa, hipoksi nedeniyle pulmoner vazokonstriksiyona neden olacağından PAH'lı hastaların bu bölgelere gitme ve/veya uçak yolculuğu konusunda dikkatli olmaları gerekir. 1500-2000 metreden sonra hafif hipobarik hipoksi gelişebilir. Uçakla yolculuk sırasında da

yaklaşık 1666-2500 metreye eşdeğer koşullar olduğundan oksijen desteği gereklidir. Böyle bir durumda seyahat edilecek bölgedeki sağlık kuruluşları hakkında bilgi alınması ve/veya yetkililerle iletişim kurulması yararlı olacaktır.

Hemoglobin düzeylerinin düşük ya da yüksek olmasına karşın dikkatli olunmalıdır. Hafif bir anemi bile PAH'lı hastaları olumsuz yönde etkileyebileceğinden hızla ve etkin bir biçimde tedavi edilmelidir. Bu olgularda daha sık rastlanan durum uzun süreli hipoksi nedeniyle, hemoglobin düzeyinin artmasıdır. Özellikle Eisenmenger kompleksinde, %65 ve üzerindeki hemoglobin düzeylerinde flebotomi önerilir.<sup>8</sup>

Hastanın kullandığı diğer ilaçlar da gözden kaçırılmamalıdır. Bazı ilaçların yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve kontrendikasyon açısından PAH'lı hastanın özellikleri dikkatle değerlendirilmelidir. Pulmoner hipertansiyonda kardiyak debi azalır ve prerenal azotemi gelişir. Bu nedenle glomerüler filtrasyon hızını düşürecek nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların kullanılması önerilmez. İştah kesicilerle PAH ilişkisi eskiden beri bilinmektedir. Ancak yeni kuşak iştah kesici serotonin geri alım inhibitörleri ile ilgili pulmoner yan etki bildirilmemiştir.<sup>9-10</sup>

Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetersizliği olan her hastada sağ ventrikül ön yükünü azaltmak için diüretik, dijital ve/veya amiodaron ile tromboembolik yükü azaltmak için oral antikoagülanlar kullanılmalıdır. Ancak konjestif kalp yetersizliği tedavisinde önerilen ACE inhibitörleri ve beta-blokerlerin PAH'da etkinliği doğrulanmadığından kullanımı önerilmemektedir.<sup>10-11</sup>

Hastalığın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle kişilerin hastalık hakkında doğru ve yeterli düzeyde bilgilendirilmeleri gerekir. Ortalama kırk yaş civarında hastalıklarını öğrendikleri varsayılırsa, egzersiz kısıtlaması ve diğer semptomların oluşturabileceği anksiyete ve depresyonla başa çıkmak için psikolog ve psikiyatrist yardımına ihtiyaç duyulabilir.<sup>12-13</sup> Herhangi bir nedenle ameliyata alınacak hastalarda risk konusunda yeterince nitelikli delil bulunmamaktadır. Ameliyat sırasında ve sonrasında mortalite/morbidite riskinin hastalığın ağırlığı ve ameliyat bölgesine göre değişmesi beklenir. Özellikle torasik ve batın ameliyatlarında risk daha fazladır. Genel anesteziye oranla epidural anestezi alanlarda ve diğer oral ve inhaler tedavilere oranla intravenöz tedavi görenlerde risk oranının düşük olması beklenir. Tedavinin 12-24 saat ve daha fazla süreyle kesilmesi gerektiğinde, önce intravenöz tedavi ile başlanması daha sonra oral ya da inhaler tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir. Ameliyat öncesinde mümkün olan en kısa zamanda oral →

Tablo 1: Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar.		
Tedavi seçeneği	Endikasyon	Uyarı
Antikoagulan (varfarin)	Pulmoner arter trombozunun önlenmesi	Daha çok idiyopatik vakalarda çalışılmıştır. Kollagen vasküler hastalıklarda dikkatle kullanılmalıdır.
Oksijen	Birlikte bulunan akciğer hastalığı ya da erişkinin nokturnal desatürasyonu halinde, ileri PAH 'da	Düşük doz kullanılmalı (karbondioksit retansiyonu)
Digoksin	Sağ kalp yetersizliğinde	Diğer kalp yetersizliği türlerinde ACE inhibitörleri ve beta blokerler daha uygun olabilir.
Kalsiyum kanal blokerleri	Akut vazoreaktivite testi pozitif olanlarda verilir	Kan basıncı, oksijen satürasyonu ve egzersiz toleransına göre doz ayarlaması yapılmalıdır
Prostasiklin analogları	Tüm PAH formlarında	Özellikle intravenöz formlarında ilacın ani olarak kesilmesinden kaçınılmalıdır.
Endotelin reseptör agonistleri	Fonksiyonel sınıf I,II ve III hastalarında	Gebelik karaciğer yetersizliği, siklosporin, glibenklamid ve bosentana duyarlılık halinde kullanılmamalıdır.
Fosfodiesteraz inhibitörleri	Fonksiyonel sınıf II ve III'de	Tek başına ya da kombine terapi için kullanılabilir.

antikoagulan tedavisinin kesilmesi ama düşük molekül ağırlıklı heparin ile derin ven trombozu profilaksisi yapılması gereklidir.<sup>1-3</sup>

Sağ kalp yetersizliğinin en önemli nedeni myokardın kasılma gücündeki azalmadır. Bu durumun düzeltilmesi amacıyla inotropik ajanların tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Digoksin kullanımı bilimsel verilerden ziyade hekimlerin klinik gözlemlerine dayalı bir uygulamadır. Sağ ventrikül yetersizliği olduğunda gelişen sıvı retansiyonu, santral venöz basıncın artmasına, iç organlarda konjesyona, periferik ödeme ve ilerlemiş olgularda asite yol açar. Diüretikler, intravasküler kan hacmini azaltarak semptomatik ve klinik yarar sağlar. Sodyum ve sıvı alımının kısıtlanması uzun dönemde yararlı olabilir. Ancak hızlı ve sürekli diürez, sistemik hipotansiyona, böbrek yetersizliğine ve senkopa yol açabilir. Diüretik tedavi alan hastalar elektrolit dengesi ve renal fonksiyonlar açısından dikkatle izlenmelidir.

Hipokseminin pulmoner damarlar üzerindeki vazokonstriksiyon etkisi bilindiğinden oksijen satürasyonunun %90 ve üstünde tutulması amacıyla oksijen desteği verilmesi önerilir. Pulmoner hipertansiyona eşlik eden sağ-sol şanlı kalp hastalığı ya da hipoksiye yol açan bir akciğer hastalığı varlığında oksijeni bu düzeyde tutmak güç olduğundan, birlikte bulunan hastalığın etkin tedavisi sağlanmalıdır.<sup>2</sup> Kardiyak şanlı hastalarda devamlı oksijen desteğinin hastanın kan tablosundaki değişikliklere, yaşam kalitesi ve süresine katkısı olmadığı bildirildiğinden kullanılması tartışmalıdır.<sup>14</sup>

Patogenezdaki in-situ tromboz varlığı ve sağ ventrikül yetersizliğindeki venöz staz nedeniyle tromboza eğilimin artması antikoagulan gereksinimini ortaya

koymaktadır. Yapılan çalışmalar idiyopatik PAH olgularında oral antikoagulan kullanımının sağkalımı artırdığını göstermiştir. Bu grupta ve kronik tromboembolik PAH'da etiyojiye yönelik olarak varfarin kullanılması önerilmektedir. Ancak diğer PAH tiplerinde oral antikoagulan kullanımına ilişkin güçlü kanıtlar yoktur. Porto-pulmoner PAH ile skleroderma ve konjenital kalp hastalıklarına bağlı PAH olgularında varfarin kullanımı, gastrointestinal kanama ve hemoptizi riski göz önünde bulundurularak planlanmalıdır.<sup>15-17</sup>

Pulmoner damarlardaki düz kas hipertrofisi ve vazokonstriksiyon nedeniyle vazodilatör ajanlar yaygın olarak kullanılmıştır. Günümüzde oral vazodilatör ajanların, vazodilatör teste pozitif yanıt veren olgularda kullanımı önerilmektedir. Vazodilatör test yanıtı alınmadan özellikle idiyopatik PAH olgularında körleme oral vazodilatör ajan kullanımından kaçınılması gereklidir. Bu ilaçlar arasında en fazla deneyim olan grup kalsiyum kanal blokerleridir (diltiazem, nifedipin). Bradikardik olgularda nifedipin (120-240 mg/gün; günde iki kez), taşikardik olgularda diltiazem'in (240-720 mg/gün; günde 4 kez) önce düşük dozda başlanarak yavaş yavaş yükseltilmesi önerilir. Doz yükseltirken periferik ödem ve sistemik hipotansiyon meydana gelmesi dozun iyi tolere edilmediğini gösterir. Kalsiyum kanal blokerlerinin yan etkileri diüretik ve digoksin ile giderilebilir.<sup>18</sup>

#### Pulmoner hipertansiyon patogeneziye yönelik tedaviler

Pulmoner hipertansiyonunun patogeneziye yönelik tedaviler 1990'ların başında gündeme gelmiştir. Bunlar prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. →

**Tablo 2:** Pulmoner hipertansiyonda tedavi amaçları.

<b>Semptomları azaltmak</b>
<b>Hemodinamiyi düzeltmek</b> Ortalama pulmoner vasküler kama basıncı Ortalama sistolik ve diyastolik pulmoner arter basıncı Pulmoner arter diyastol sonu basıncı Pulmoner vasküler direnç
<b>Egzersiz kapasitesini artırmak; İyî prognoz göstergeleri</b> -6 dakika yürüme mesafesinin en az 380 metre (50 yaş altında 500 metre) olması -Egzersiz sırasında $VO_2$ 'nin 10,4ml/dak/kg'dan fazla olması -Egzersiz sırasında en yüksek sistolik kan basıncının 120 mm Hg'dan yüksek olması
<b>Yaşam kalitesini artırmak</b>
<b>Mortalite ve morbiditeyi azaltmak</b>

Prostasiklin, endotel hücrelerinde üretilen bir araşidonik asitmetabolitidir. Hem sistemik hem de pulmoner dolaşım için güçlü bir vazodilatör ajan olmanın yanı sıra anti-agregan etkileri vardır. Halen kullanıma sunulmuş olan prostasiklin analogları epoprostenol, treprostinil ve iloprost'tur.

Epoprostenol, etkisini cAMP üzerinden göstererek vasküler düz kasın gevşemesine neden olan bir prostasiklin derivativesidir. Damar çeperindeki düz kas ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek, remodeling yaptığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda hastaların fonksiyonel kapasitesini, semptomlarını, hemodinamiği düzelttiği, egzersiz toleransını artırdığı, yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.<sup>19-21</sup> İlacın yarı ömrü çok kısa olduğundan santral venöz kateter yardımıyla sürekli infüzyon şeklinde uygulanır. Oda ısısında yapısı hızla bozulacağından uygulama öncesinde ve sırasında soğuk tutulması gereklidir. Epoprostenol'ün en önemli dezavantajları, ilaca karşı tolerans gelişimi, pahalı olması, kateterle ilgili sorunlar ve ilacın yan etkileridir. Devamlı infüzyon ile verildiğinden, kateter yerinde enfeksiyon, sistemik enfeksiyon, emboli, derin ven trombozu, kateterin tıkanması, kanama, trombositopeni, pnömotoraks gibi sorunlar yaşanabilir. Epoprostenol'ün yan etkileri, sistemik hipotansiyon, bradikardi, flashing, baş ve çene ağrısı, ishal, kusma, ayak-bacak ağrısı, lekeli eritemli döküntüler şeklindedir. Yan etkilerin daha çok doza bağımlı olduğu, dozun azaltılması ile iyileştiği bildirilmektedir. Ancak epoprostenol tedavisinin aniden kesilmemesi gerekmektedir. Ani ilaç kesilmelerinde pulmoner hipertansiyonunun hızla kötüleşmesi, sağ kalp yetersizliği, kollaps ve ölüm riski vardır. Kateter takıldıktan sonra 1-2 ng/kg/dk gibi düşük bir dozla başlanıp, 15 dakikalık aralıklarla yan etki ve hasta toleransı göz önüne alınarak 2 ng/kg/dk artırılarak en çok 20-40 ng/kg/dk'ya kadar yükseltilir.<sup>2,19-21</sup>

Barst ve arkadaşlarının<sup>20</sup> çalışmasında; epoprostenol'ün idiyopatik pulmoner hipertansiyonlu hastalarda, plase-

boya oranla yaşam kalitesini, hemodinamiği, pulmoner arter basıncını ve mortaliteyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Sitbon ve arkadaşlarının<sup>22</sup> 4 yıllık, Mc Laughlin ve arkadaşlarının<sup>23</sup> 3 yıllık izlem çalışmalarında epoprostenol'ün idiyopatik pulmoner hipertansiyonda plaseboya göre sağkalımı artırdığı bildirilmiştir.

Treprostinil, epoprostenole göre oda sıcaklığında daha stabil yapıda kalabilen yarı ömrü 3 saat olan bir prostasiklin analogudur. Amerika ve Avustralya 'da kullanılmaktadır. İntravenöz ya da subkutan uygulanabilir. Kateter ile ilgili sorunlar, etki ve yan etkileri epoprostenole benzer şekildedir. Ayrıca enjeksiyon yerinde eritem oluşturabilir. Bu yan etkinin lokal sıcak-soğuk uygulamalar, topikal etkili anti-inflamatuar ilaçlar ile kontrol edilebildiği bildirilmiştir. Simonneau ve arkadaşlarının<sup>24</sup> plasebo kontrollü çalışmasında, 12 hafta treprostinil kullanımının pulmoner arter basıncını azalttığı, yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi düzelttiği, ayrıca dispneyi de iyileştirdiği gösterilmiştir.

İloprost, kimyasal olarak stabil olan intravenöz, oral ve inhaler yolla kullanılabilen bir prostasiklin analogudur. Yarı ömrü 20-25 dakika, etki süresi 60-120 dakikadır. Günde 6-12 kez uygulanması, her uygulamanın 10-15 dakika sürmesi önerilir. Etki ve yan etkileri diğer prostanoidlere benzemekle birlikte, verilme yolu ile ilgili olarak en sık yan etki öksürük olmaktadır. Artrit ve açıklanamayan kilo kaybı iloprostta özgü yan etkiler arasındadır.<sup>1-3,25</sup> İloprost ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda hastaların dispne indekslerinde, hemodinamik parametrelerinde ve fonksiyonel kapasitelerinde düzelme saptandığı bildirilmiştir.<sup>25</sup>

Nitrik oksit (NO), endotel kökenli gevşetici faktör olarak da bilinir. Damar genişletici etkisi yanında, bronkodilatör, anti-agregan ve bağışıklığı düzenleyici özellikleri de vardır. Daha çok vazodilatör test amacıyla kullanılır. Yarı ömrü 5-10 dakika gibi çok kısa olduğunda sürekli kullanımı çok zordur. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonunda, KOAH'ta oksijen ile birlikte verildiğinde pulmoner arter basıncını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.<sup>2</sup>

Endotelin, insanda üç ayrı formda bulunur (ET-1, ET-2, ET-3). ET-1 primer olarak damar endotelinden salgılanan, kuvvetli ve uzun süreli vazokonstriksiyon yapan bir ajandır. Nötrofil ve mast hücrelerinden sitokin salınımını uyarmak suretiyle inflamasyonu tetikler. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda proliferasyona yol açar. İki tip endotelin reseptörü vardır: ET-A reseptörleri daha çok damar düz kas hücrelerinde, ET-B reseptörleri ise daha çok endotelde bulunurlar. Vazodilatör etki amacıyla her iki reseptörü birlikte inhibe eden çift etkili reseptör→

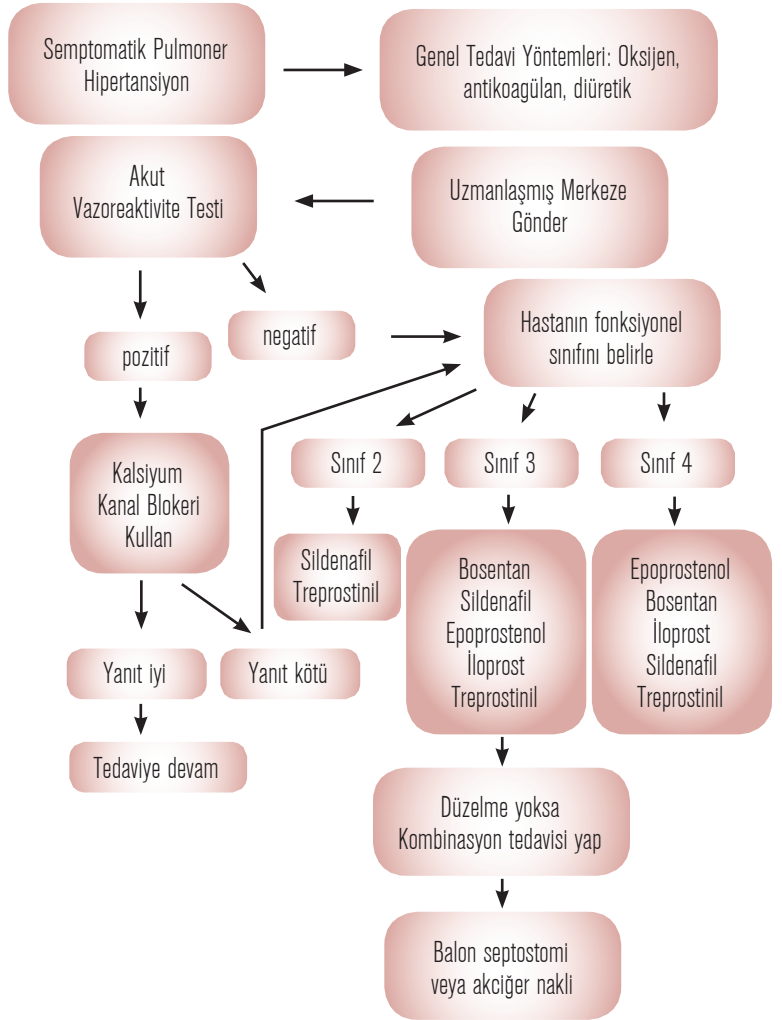
antagonisti bosentan ve selektif ET-A antagonistleri sitaksentan/ambrisentan kullanılmaktadır.<sup>1-3</sup>

Bosentan'ın oral yoldan ilk dört hafta günde 2 kez 62,5 mg alındıktan sonra iyi tolere edildiği takdirde, daha sonra yine günde 2 kez 125 mg alınması önerilmektedir. Burun tıkanıklığı, flashing, senkop, hipotansiyon gibi vazodilatasyona bağlı yan etkileri yanında hepatotoksik etkisi nedeniyle hasta dikkatle izlenmelidir. Bu amaçla transaminazların aylık takibi yapılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gerek gebeliğin pulmoner hipertansiyon gelişimine katkısı gerekse bosentan'ın teratojenik yan etkileri nedeniyle etkin bir kontrasepsiyon yapılması gereklidir. Bosentan'ın hormonal kontrasepsiyonun etkinliğini azaltabileceği akıld tutularak ek bir kontrol yöntemi de kullanılmalıdır. Ayrıca erkek hastalarda testis atrofisi ve infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>3</sup> Selektif endotelin reseptör antagonistlerin (sitaksentan ve ambrisentan) yan etki açısından daha güvenilir bir profile sahip olmakla birlikte, sitaksentanın varfarin metabolizmasını etkileyerek etkinliğini artırdığı, bu nedenle varfarin dozlarının düzenlenmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, pulmoner hipertansiyon tedavisinde umut vaat eden bir başka gruptur. Nitrik oksitin etkisini belirginleştirerek etki gösterirler. Grubun en önemli ve en çok denenmiş üyesi sildenafil'dir. Pulmoner hipertansiyonlu olgularda kardiyak indekste artış ile birlikte pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>26-30</sup> Nitrik oksit ile birlikte kullanıldığında, etkisini ve etki süresini artırdığı ancak nitrik oksitten farklı olarak sistemik hemodinamik etkilerinin daha belirgin olduğu anlaşılmıştır.<sup>2</sup> Uzun süreli kullanımda da hemodinamik yararları yanında altı dakika yürüme testi ve dispne indeksinde iyileşmeler sağlandığı gösterilmiştir. Günde 3 kez 25-100 mg doz ile yapılan çalışmalarda tek başına ve kombine tedavide hemodinamik parametrelerde düzelme, fonksiyonel sınıf ve egzersiz kapasitesinde iyileşmeler bildirilmiştir. Bu ilacın kullanımında da baş ağrısı, flashing, diyare, dispepsi gibi yan etkiler görülmektedir.

### Pulmoner hipertansiyonlu hastada medikal tedavinin planlanması

Pulmoner hipertansiyon tedavisi ile ilgili en kapsamlı yayın 2004 yılında yayınlanan ACCP'nin Kanıtı Dayalı Klinik Uygulama Kılavuzudur. Bu kılavuz ile pulmoner hipertansiyon tedavisi kliniğe ve gözleme dayalı olmaktan çıkarak kanıtı dayalı bir şekilde yapılması anlam kazanmıştır. Daha önce 3. Dünya Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Sempozyumunda oluşturulan akış şemasına dayalı bir tedavi algoritması sunulmaktadır. 2007 yılında ACCP kılavuzu güncellenmiştir (Şekil).



Şekil: Pulmoner hipertansiyonda tedavi algoritması.

Bu bölümde yeni güncellenmiş kılavuzda önerilen algoritma özetlenecektir. Erken fonksiyonel sınıftaki (I ve II) hastalarla ilgili kanıtlar henüz yalnızca özgün çalışmalara aittir. Algoritma daha çok fonksiyonel sınıf III ve IV olgulardaki tedavi seçeneklerini değerlendirmek için düzenlenmiş ve ağırlıklı olarak idiyopatik ve bağ doku hastalıklarına bağlı PAH daki çalışmalara dayandırılmaktadır. Bu yönlendirmeleri diğer etiyolojik nedenlere bağlı PAH olgularında kullanırken dikkatle değerlendirmek gerekir.<sup>1-3</sup>

Yeterli kanıt olmamakla birlikte, idiyopatik olgularda ve ilaç vermek üzere kateter takılan her hastada anti-koagülan kullanımı önerilmektedir. Sıvı retansiyonu varsa diüretik, hipoksemi varsa oksijen desteği genel yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

PAH tanısı alan her hastada akut vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Test sonucunda pozitif yanıt alınan olgularda kalsiyum kanal blokeri ile tedaviye başlanması önerilir. Test yapılmadan ampirik olarak ilaç başlanmamalıdır. Birkaç aylık tedaviye pozitif yanıt alındığında tedavinin devam ettirilmesi, aksi durumda diğer tedavi seçeneklerine geçilmesi gerekmektedir →

tedir. Kalsiyum kanal blokerlerine yanıtın değerlendirilmesi amacıyla daha çok hemodinamik ve klinik özellikler kullanılmaktadır. Normal ya da normale yakın hemodinamik değerler ve klinik olarak I. veya II. fonksiyonel sınıfta olması olumlu yanıt olarak değerlendirilir. İkinci fonksiyonel sınıfta yer alan hastalarda sildenafil ile subkutan ya da intravenöz treprostinil'in etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca sitaksentan ve ambriksentan ile yapılmış çalışmalar ile bosentan ile devam eden bir çalışma vardır. Bununla birlikte verilme yolu ve etkinliği nedeniyle sildenafil bu grup hastalarda en uygun tedavi seçeneği gibi görünmektedir.

Üçüncü fonksiyonel sınıftaki hastalarda bosentan, sildenafil, epoprostenol, inhale iloprost ve treprostinil kullanılabilir. Tedavinin seçimi hastanın klinik özelliklerine ve tercihlerine göre yapılmalıdır. Üçüncü fonksiyonel sınıfın erken dönemlerindeki hastalarda iki oral ilaçtan (bosentan ya da sildenafil) biri önerilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş ya da düzenli kontrolü yapılamayan hastalarda sildenafil, oküler hastalık ya da tekrarlayan epistaksisi olan olgularda bosentan kullanılması daha uygun olur. Sildenafil tedavisinde maliyetin daha düşük oluşu da dikkate alınmalıdır. Daha ilerlemiş üçüncü sınıf hastalarda ise doğrudan prostasiklin analogları (iloprost, epoprostenol ya da treprostinil) ile tedaviye başlanması önerilmektedir.

Dördüncü fonksiyonel sınıftaki olgularda tüm ilaçlar denenmiştir. Çalışmaların kanıt derecesi, risk yarar dengesi göz önüne alınırsa intravenöz epoprostenol uygulanması daha akılcı görünmektedir. Treprostinil ile yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalar sonuçlandırıldığında epoprostenol'e alternatif olabileceği sanılmaktadır.<sup>2,3</sup>

### Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Nadir görülen bir hastalıkta etkinlik belirleme ölçütleriyle ilgili karmaşa olması kaçınılmazdır. Başlangıçta kullanılan ölçütler doğrudan hemodinamik sonuçlara yönelik olmuştur. Zamanla pek çok hastalıkta olduğu gibi bunun hem fazla mükemmeli arayan hem de klinik ile uyumlu olmayan bir yaklaşım olduğu ileri sürülmüştür. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon tedavisinde tedaviden ne beklediğimizi önceden belirlemek ve bunları değerlendirmek önemlidir. Bir başka zorluk da yapılan çalışmaların özgün hasta gruplarının sonuçlarını yansıtmasıdır. Bu sonuçları kendi hastalarımıza nasıl yansıtmanız gerektiği de tartışma konusu olmalıdır.

Tedavi edici sonuçlar henüz çok fazla ümit vermediğinden semptomatik yararın değerlendirilmesi hala önemini korumaktadır. Tedavi etkilerinin izlenmesin-

de hemodinamik parametreler, bazı plazma belirteçleri, kardiyak görüntüleme yöntemleri, egzersiz testleri, fonksiyonel sınıf saptanması ve yaşam kalitesi anketleri kullanılabilir. Tedavi seçeneklerinin sağkalıma etkileri de önemli bir ölçüt olabilir. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde amaç, hem hastanın hissettiklerinin ve fonksiyonlarının düzeltilmesi hem de sağkalımın artırılması olmalıdır. Bu nedenle farklı hasta gruplarında temel olarak; semptomları azaltmak, egzersiz kapasitesini düzeltmek, hemodinamiyi düzeltmek, mortalite ve morbiditeyi azaltmak şeklinde olmaktadır.

Tedavisine başlanan her hastada tedavi amaçlarının belirlenerek saptanan süre sonunda bu parametrelerin değerlendirilmesi gereklidir. Hemodinamik parametrelerdeki değişiklikleri gözlemek için sağ kalp kateterizasyonunun tekrarlanması gerekir. Bu işlem sırasında kardiyak indeks, ana pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç gibi değerlerin ölçülerek başlangıç değerleriyle karşılaştırılması öngörülmektedir (Tablo 2). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için önerilen süre 2-6 ay arasında değişmektedir. Daha az invazif olması nedeniyle önerilen ve bazı çalışmalarda kullanılan kriterler de vardır. Altı dakika yürüme testinde 380 metre ve üstü değerlere ulaşılması öngörülmektedir. Bu mesafenin 50 yaş altı için 500 metre olması tartışılmaktadır.<sup>2</sup> Son birkaç çalışmada kardiyopulmoner egzersiz testinde en yüksek oksijen tüketiminin kilo başına dakikada 10,4 ml den fazla olması ve yine egzersiz sırasında sistolik kan basıncını 120 mm Hg'nın üstünde olması halinde prognozun daha iyi olduğu gösterildiğinden, bu kriterlerin bu amaçla kullanımı önerilmektedir.<sup>2</sup>

Pulmoner hipertansiyonda ekokardiyografi bulguları, sağ atriyum ve ventrikülün genişlemesi, sağ ventrikül fonksiyonunda bozulma ve interventriküler septumun yer değiştirmesi şeklindedir. Yapılan çalışmalar ekokardiyografi bulgularının pulmoner hipertansiyonun seyri ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>2,31,32</sup>

Sonuç olarak "pulmoner hipertansiyon" tanısı alan tüm olgularda sağ kalp kateterizasyonu sırasında akut vazoreaktivite testi yapılması ve fonksiyonel sınıfının saptanması gerekmektedir. Vazoreaktivite testi sonucu olumlu yanıt veren olgularda kalsiyum kanal blokerleri ile tedaviye başlanması önerilir. 2-6 ay sonra tedavi yanıtı pozitif olan olgularda tedaviye devam edilir. Olumsuz yanıt alınanlar ile baştan vazoreaktivite testi sonucu olumsuz olan olgularda fonksiyonel sınıflarına göre tedavi seçenekleri belirlenir. Tek ilaç ile yanıt alnamayan olgularda kombine tedaviler daha iyi sonuçlar vermektedir. Hastalığın nadir görülmesi, hastalık ve ilaçlarla ilgili deneyimlerin kısıtlı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle uzmanlaşmış merkezlerde takibi önerilmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81S-88S.
2. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
3. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
4. Manes A, Galie N, Branzi A. Women and pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* [Monograph] 2003; 8: 219-227.
5. Nelson DM, Main E, Crafford W, et al. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension *Obstet Gynecol* 1983; 62: 58-63.
6. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996 *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-1657.
7. Nootens M, Rich S. Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension *Am J Cardiol* 1993; 71: 1124-1125.
8. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
9. Abenhaim 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: 609-616.
10. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1035-1084.
11. Sanguinetti M, Galie N, Magelli C, et al. Precapillary pulmonary hypertension: effect of Captopril. *G Ital Cardiol* 1982; 12: 436-441.
12. Girgis A, Sanson-Fisher RW. Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2449-2456.
13. Stewart M, Davidson K, Meade D, et al. Group support for couples coping with a cardiac condition. *J Adv Nurs* 2001; 33: 190-199.
14. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-1687.
15. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, et al. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-745.
16. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-1150.
17. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782-2784.
18. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1323-1327.
19. 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: 890-896.
20. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
21. 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: 485-491.
22. 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: 780-788.
23. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
24. 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: 800-804.
25. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
26. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
27. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1207-1213.
28. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-2069.
29. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-1141.
30. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
31. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, et al. Two-dimensional and Doppler-ecardiographic and cardiac catheterisation correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-360.
32. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481-484.