

Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN
CİLT: 1 SAYI: 1

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Güncel Sorunlar, Bugünü ve Geleceği

Editör :

Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlu

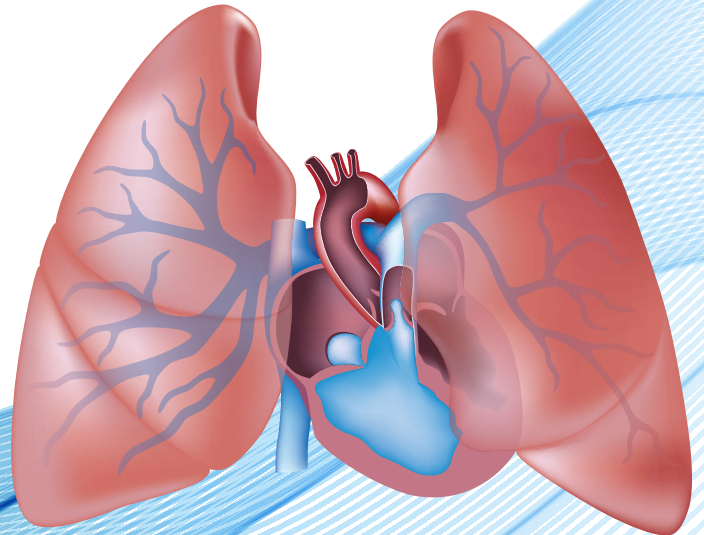
Yazarlar :

Prof. Dr. H. Gül Öngen

Prof. Dr. Zeki Öngen

Prof. Dr. Hakan Kültürsay

Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlu





Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ADHAD BÜLTEN

Cilt: 1 • Sayı: 1

İMTİYAZ SAHİBİ : Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği

Editör : Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü

Yazarlar : Prof. Dr. H. Gül Öngen
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Prof. Dr. Zeki Öngen
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Hakan Kültürsay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü

Baskı : Seçil Ofset
100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi
4. Cad. No: 77 Bağcılar / İSTANBUL
Tel: 0212 629 06 15
www.secilofset.com
Sertifika No: 44903

Baskı Tarihi : Aralık 2021

Yayın Türü : Süreli Yayın

ISSN : 2792-010

İletişim Adresi : Kuzguncuk Mahallesi, İcadiye Cd. No:3, 34674 Üsküdar/İstanbul

Başlarken....

Pulmoner arteriyel hipertansiyon 2000’li yılların başlarından itibaren hastalığa özel ilaçların ülkemizde geri ödeme alması ile gündemimize girmişti. Farklı tıp disiplinlerinin ilgi alanına giren bu hastalık grubu çok sayıda araştırma, kayıt çalışması ve toplantı ile halen yoğun ilgi çekiyor. Akciğer Damar Hastalıkları Araştırma Derneği (ADHAD) bu alanda farklı disiplinleri bir araya getirmek, farkındalığı artırmak ve eğitimler yapmak amacı ile kuruldu. Kurulduğu günden itibaren kongreler, okullar, webinarlar yaparak eğitime, bilgi alışverişine katkıda bulundu. Elinizde tuttuğunuz bülten de bu amacın bir halkası ama “Bilgi paylaşma ile çoğalır” mottomuzun gereği olarak son halkası değil.

Bu sayıda pulmoner hipertansiyonun bugünü ve geleceği ile ilgili yazılar bulacaksınız. Sonraki sayılarda da farklı editör ve yazarlarla bu multidisipliner hastalığa farklı yaklaşımları, farklı olguları ve yeni bilimsel yazıların özetlerini okuyacaksınız.

Bu ilk sayımızda emeği geçen değerli hocalarıma, ADHAD Bültenin sizlere ulaşması için gerekli desteği veren Jannsen firmasına katkıları için teşekkür ederiz.

Bilgi dağarcığınıza katkıda bulunması dileklerimle iyi okumalar...

Prof. Dr. M. Serdar Küçüköğlü
ADHAD Başkanı



NE ile YOLA ÇIKTIĞINIZ

FARK YARATIR

OPSUMIT başlangıç kombinasyonu pulmoner vasküler rezistansta iyileşme sağlamıştır¹

26 haftada PVR'de

%50 azalma

Referans: 1. Chin KM et al. Presented at ATS 2020; abstract A2928.

OPSUMIT KÜB Özeti

OPSUMIT® mg film kaplı tablet.

Bileşim: Her film kaplı tablet 10 mg masitentan içerir. Terapötik endikasyonlar: OPSUMIT, monoterapi veya kombinasyon halinde, WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) II veya III olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH, WHO Grup 1) yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** OPSUMIT, yemede birlikte veya yemekten bağımsız olarak günde bir kez 10 mg dozunda oral yolla alınır. Film kaplı tabletler kırılmamalı ve bütün halinde suyla birlikte yutulmalıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** **Böbrek yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize giren hastalarda OPSUMIT kullanımı önerilmemektedir. **Karaciğer yetmezliği:** Farmakokinetik verilerle dayalı olarak, hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik olarak anlamlı ölçüde yüksek hepatik aminotransferaz düzeyleri (Normalin Üst Sınırının (NUS) 3 katından fazla ($> 3 \times \text{NUS}$) olan hastalarda başlatılmamalıdır. **Pediyatrik popülasyon:** Masitentanın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. **Geriatrik popülasyon:** 65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. **Kontrendikasyonlar:** Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, gebelik, güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, emzirme, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz ile birlikte veya siroz olmadan), yüksek hepatik aminotransferaz başlangıç değerleri ($> 3 \times \text{NUS}$ değerinde AST ve/veya ALT). **Özel kullanımı uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer fonksiyonu; Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, PAH ve endotelin reseptör antagonizantları (ERA) ile ilişkilendirilmiştir. OPSUMIT şiddetli karaciğer yetmezliği veya $> 3 \times \text{NUS}$ aminotransferaz düzeyleri olan hastalarda başlatılmamalıdır ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. OPSUMIT başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır ve aylık ALT ve AST izlenmesi önerilmektedir. Hemoglobin konsantrasyonu; Diğer ERA'lar da olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemoglobinin konsantrasyonunda düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Şiddetli anemisi olan hastalarda OPSUMIT'in başlatılması önerilmemektedir. Tedavi başlatılmadan önce hemoglobinin konsantrasyonunun ölçülmesi ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda testlerin tekrarlanması önerilmektedir. Pulmoner veno-ödemli hastalar bir doğum kontrol yöntemi kullanırken pulmoner veno-ödemli hastaların tedaviye başlatılması önerilmektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı; OPSUMIT tedavisi yalnızca gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun öneri verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanılmadan sonra başlatılmalıdır. Kadınlarda, OPSUMIT tedavisi sonlandırıldıktan sonra 1 ay boyunca gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken tespiti edilmesi için OPSUMIT tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı; Masitentan ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (ör. rifampisin, sırt kantaron, karbamazepin ve fenitoin) kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı; Masitentan güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, ritonavir ve sakınavir) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalar; Böbrek yetmezliği olan hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşamaya riski yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobinin izlenmesi düşünülmelidir. **Yardımcı maddeler:** Laktöz monohidrat (şeker kaynağı). Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilaç kullanılmamaları gerekir. Soyadan aşırı duyarlılığı olan hastalar OPSUMIT kullanmamalıdır. **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri:** Masitentan ağırlıklı olarak CYP3A4 (yaklaşık %99) olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. Masitentan ve aktif metabolitinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde klinik olarak ilişkili inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur. Masitentan ve aktif metaboliti, pasif difüzyonla karaciğere girer ve safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkilenebilir. Masitentanın sildosporin A, sildenafil ve varfarin ile klinikte etkileşimi yoktur. Günde bir kez 10 mg masitentan oral kontraseptif farmakokinetiklerini (1 mg noretisteron ve 35 mikrogram etinil östradiol) etkilememiştir. **Gebelik ve laktasyon:** Gebelik kategorisi X'dir. **Gebelik dönemi:** Masitentanın gebelerde kullanılması ilişkin veri yoktur. Laktasyon: OPSUMIT emzirme sırasında kontrendikedir. **Üreme yeteneği/fertilite:** Masitentan tedavisinden sonra erkek hayvanlarda testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir. Spermatogenezde kötüleşme olasılığı göz ardı edilemez. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Masitentanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastanın klinik durumu değerlendirilmelidir. **İstenmeyen etkiler:** En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit, baş ağrısı ve anemidir. Advers reaksiyonların büyük kısmı hafif ila orta şiddettedir. Çok yaygın görülen bronşit, nazofarenjit, anemi, baş ağrısı, ödem, sıvı tutulumu ve yaygın görülen olaylar farengit, grip, idrar yolu enfeksiyonu, hipotansiyon, nazal konjesyon, yaygın olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Ayrıca lökosit ve trombosit sayılarında azalma görülebilir. **Doz aşımı ve tedavisi:** OPSUMIT, sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tekli dozlarda uygulanmıştır. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aşırı doz durumunda, gerekirse standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın yüksek protein bağlanma derecesi nedeniyle, diyaliz etkililiği düşüktür. **Geçimsizlikleri:** Geçirdiği değildir. **Raf ömrü:** 60 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** 28 film kaplı tablet içeren karton kutularda beyaz, opak PVC/PE/PVdC/Alüminyum folyo blister. (KDV dahil perakende satış fiyatı ve onay tarihi: 10.799,18 TL, 20.02.2021) **Ruhsat tarihi ve numarası:** 07.10.2015 ve 2015/804 KÜB onay tarihi: 17.02.2021 **Üretim Yeri:** Patheon Italia S.p.A. Viale G.B. Stucchi 110 20900 Monza (MB) Italya. **Ruhsat sahibi ve adresi:** Johnson and Johnson Şişli Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul Türkiye. Telefon: 0216 538 20 00 **Reçete ile satılır. SGK Geri ödeme koşulları:** Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Madde 4.2.30.A'da belirtilen kullanımı ilkeleri doğrultusunda geri ödenmektedir. Hasta katılım payından muafittir. Daha geniş bilgi ve Kısa Ürün Bilgisi için firmamıza başvurunuz.

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijlans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

PULMONER HİPERTANSİYON TANIM SINIFLAMA VE TANI

Prof. Dr. M. Serdar Küçükoğlu

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Kardiyoloji Enstitüsü

Pulmoner hipertansiyon kalp kateterizasyonunda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının 25 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır (1). Çok sayıda hastalıkta farklı mekanizmalarla da olsa pulmoner arter basıncının yükseldiği bilinmektedir. Mekanizmalara göre sınıflandırıldığında 5 ayrı grup hastalıktan bahsedilmektedir. Bunlar: 1. Pulmoner Arteriyel hipertansiyon (PAH), 2. Sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon 3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon, 4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter obstrüksiyonları 5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH'dur (1). Bunlar içinde grup 2 sol kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon; pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) 15 mmHg üzerinde olması ile diğer gruplardan özellikle de grup 1 Pulmoner Arteriyel hipertansiyondan (PAH) ayrılır. Pulmoner Arteriyel hipertansiyon bugün PAH'a özgü ilaçların endikasyon aldığı tek gruptur.

Pulmoner Arteriyel hipertansiyonda benzer mekanizmalarla pulmoner arter direncini ve basıncını yükselten bir grup hastalıktır. Ortalama Pulmoner Arter basıncının 25 mmHg veya üzerinde olması dışında pulmoner PKUB >15 mmHg ve Pulmoner damar direnci >3 Woods ünitesi olmalıdır.

Pulmoner Arteriyel hipertansiyona neden olan hastalıklar 2015 PH kılavuzunda aşağıdaki gibi sınıflandırılmışlardır (1):

1. İdiyopatik
1. Kalıtsal
1. İlaçlara ve toksinlere bağlı
1. Diğer hastalıklarla bağlantılı (APAH)
 - a. Bağ dokusu hastalıkları
 - b. HIV enfeksiyonu
 - c. Portal hipertansiyon
 - d. Doğumsal kalp hastalığı
 - e. Şistozomiyaz

2018 yılında toplanan Dünya Pulmoner hipertansiyon kongresi bu sınıflamayı şu şekilde güncellemiştir (2):

PAH

1. İdiyopatik PAH
2. Kalıtsal PAH
3. İlaç ve toksinlere bağlı PAH (Tablo 1)
4. Diğer hastalıklara bağlı PAH :

4.1 Bağı dokusu hastalıklarına bağlı

4.2 HIV enfeksiyonuna bağlı

4.3 Portal hipertansiyon

4.4 Doğumsal Kalp Hastalıkları

4.5 Şistozomiazis

5 Kalsiyum kanal blokerlerine uzun süre cevaplı PAH

6 PAH Venöz/kapiller (PVOD/PKH) tutulum ile beraber (Tablo 2)

7 Yeni doğanın Persistan PH sendromu

Kalsiyum kanal bloker tedavisine uzun süreli cevaplı PAH tanımı bu yeni sınıflamada en dikkat çekici gruptur ve bu hastaların ayrı bir grup olarak kendine özgü klinik seyrini, daha iyi prognozunu farklı fizyopatolojik özelliklerini vurgulamak içindir(2).

İlaç ve toksinlere bağlı PAH grubuna giren ilaç ve toksinlerde yenilenmiştir. (Tablo 1)

Kesin	Mümkün
Aminoreks	Kokain
Fenfluramin	Fenylpropanolamine
Dexfenfluramin	L-trİptofan
Benfluoreks	St John's wort
Methamfetaminler	Amfetaminler
Dasatinib	İnterferon-α ve -β
Toksik rapeseed yağı	Alkalizan ajanlar
	Bosutinib
	Hepatit C virüsüne karşı Direkt-etkili antiviral ajanlar
	Leflunomide
	İndirubin (Çin bitkisel ilacı Qing-Dai)

Bu tabloda vurgulanan venöz/kapiller tutulumun da özellikleri belirtilmiştir (Tablo 2)(2)

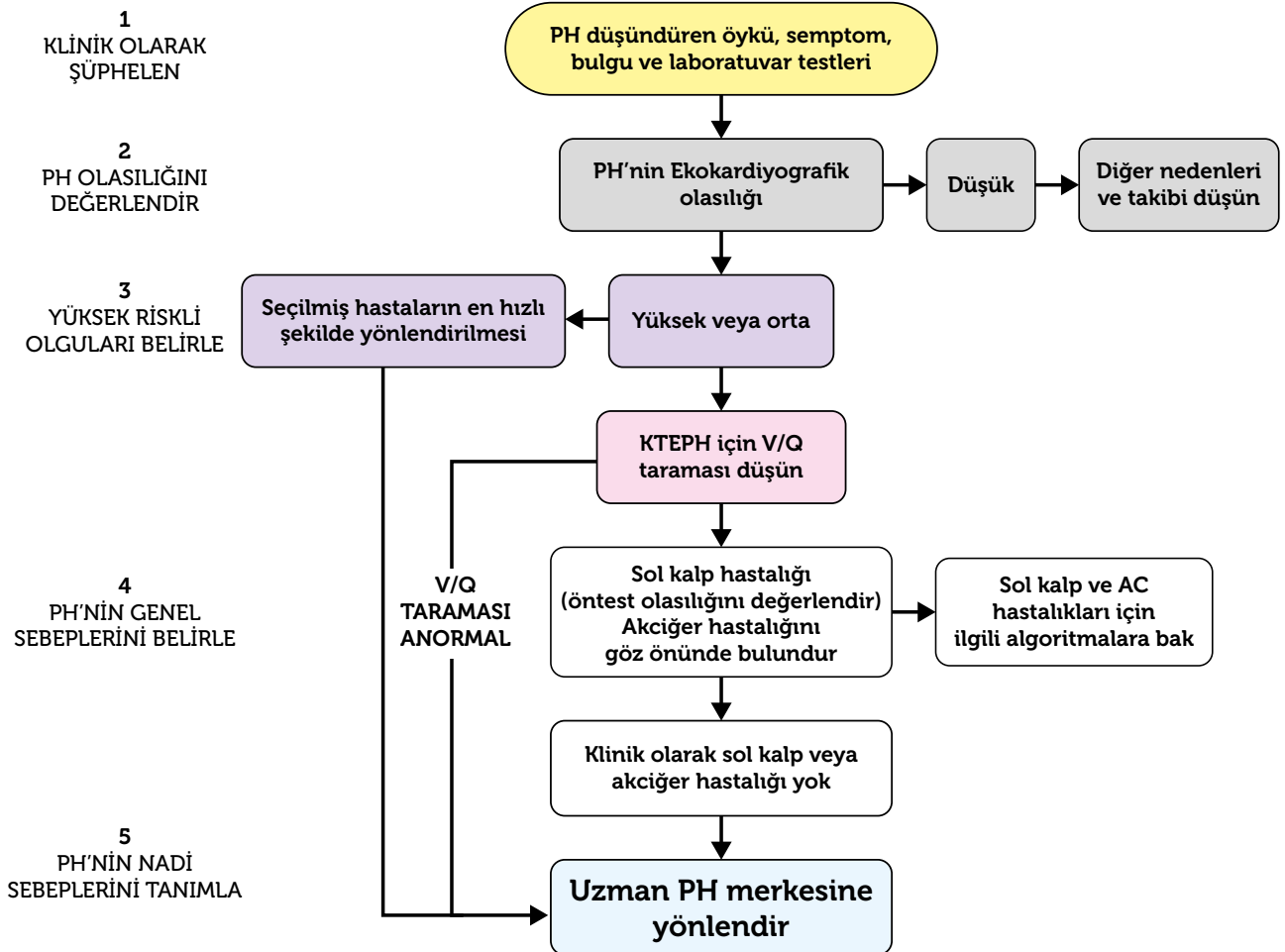
Pulmoner fonksiyon testleri	Azalmış DLCO (sıklıkla <50%)
	Ağır hipoksemi
Toraks HRCT	Septal çizgiler
	Sentrilobuler ground-glass opasiteleri/noduller
	Mediastinel lenf düğüm büyümesi
PAH tedavisine cevap	Pulmoner ödem riski
Genetik bozukluk	Biallelik IF2AK4 mutasyonları
Meslek Maruziyeti	Organik solvent (trikloroetilen)

2018 yılında toplanan Dünya Pulmoner hipertansiyon kongresi sadece sınıflamayı düzenlemedi, PH hemodinamik tanımını ortalama 20 mmHg indirmeyi önerdi (2). Buna göre güncellenmiş hemodinamik sınıflama tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Pulmoner hipertansiyonun (PH) Hemodinamik tanımı (2)

Tanım	Özellikler	Klinik gruplar
Pre-kapiller PH	mPAP > 20 mmHg	1, 3, 4 ve 5
	PAWP < 15 mmHg	
	PVR < 3 WU	
İzole post-kapiller PH (IpcPH)	mPAP > 20 mmHg	2 ve 5
	PAWP > 15 mmHg	
	PVR < 3 WU	
Kombine pre- ve post-kapiller PH (CpcPH)	mPAP > 20 mmHg	2 ve 5
	PAWP > 15 mmHg	
	PVR > 3 WU	

Bu kongrede PAH tanısı için kullanılan algorithmada güncellenmiştir (3). (Şekil 1)



PAH tanısı şüphe ile başlar, Anamnezde, fizik muayenede, elektrokardiyografi ve akciğer grafisinde PH şüphelenilen hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır (3) (Şekil 1). Transtorasik ekokardiyografide pulmoner arter basıncı yüksekliği ve sağ kalp, pulmoner arter ve inferior vena cavada pulmoner arter basınç yükselmesinin sonuçlarının araştırılır (1) (Tablo 4a/4b). Ekokardiyografide pulmoner hipertansiyon olasılığının yüksek ya da orta derecede görülmesi ile sebep olan hastalıkların tek tek aranıp ekarte edilmesini gerektirir (3) (Şekil 1)

Tablo 4a. Pulmoner Hipertansiyon Kuşkusu Taşıyan Semptomatik Olgularda Ekokardiyografik Pulmoner Hipertansiyon Olasılığı

Zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (m/s)	Diğer EKO 'PH bulguları'nın varlığı	Ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olasılığı
$\leq 2,8$ ya da ölçülemeyen	Yok	Düşük
$\leq 2,8$ ya da ölçülemeyen	Var	Orta
2,9-3,4	Yok	
2,9-3,4	Var	Yüksek
$> 3,4$	Gerekli değil	

Tablo 4b. Pulmoner Hipertansiyonda görülen ekokardiyografik değişiklikler

A: Ventriküller	B: Pulmoner arter	C: Inferior vena cava ve sağ atrium
Sağ ventrikül/ sol	Sağ ventrikül çıkış yolu	Inferior cava çapı > 21 mm ve
Ventrikül bazal çap	Doppler Akselasyon zamanı	azalmış inspiratuvar kollaps
Oranı > 1	> 105 msn ve/veya midsistolik	
	Çentiklenme	
İnterventriküler	Erken diastolik pulmoner	Sağ atrium erken sistol sonu
Septumun düzleşmesi	Regurjitasyon hızı > 2.2 msn	alan > 18 cm ²
(sol ventrikül eksentrisite		
İndeks sistolde ve/veya		
diastolde > 1.1		
	PA Çapı > 25 mm	

Öncelikle sık görülen sol kalp hastalıkları ve akciğer hastalıkları sonra kronik tromboembolik PH ayırt edilmelidir. Ekokardiyografi kalp kapak hastalıkları ve sol ventrikül fonksiyonlarını gösterebilen bir tetkik olduğu için grup 2 PH ekarte etmek için altın standarddır (Tablo5). Grup I PH içinde bulunan doğumsal kardiak şantların tanısı için transözafageal ekokardiyografi gerekebilir.

Grup 3 PH içeren akciğer hastalıkları (Tablo 6) ayırt etmek için göğüs röntgeni, kan gazları , solunum fonksiyon testi (karbon monoksit difüzyon kapasitesi dahil), yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografi gerekir.

Grup 2 ve 3 ekarte edildikten sonra grup 4 pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH araştırılması gerekri (Tablo 7). Bu grubun en önemli başlığı kronik tromboembolik PH'dır. Bu grupta tanı için ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, Pulmoner BT angiografi ve/veya konvansiyonel selektif pulmoner angiografi kullanılır.

Tablo5: Sol kalp Hastalıklarına Bağlı PH (Grup 2)

1. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH
2. Düşük Ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğine bağlı PH
3. Kalp Kapak Hastalığı
4. Post-kapiller PH yol açan konjenital/kazanılmış kardiovasküler durumlar

Tablo6: Akciğer Hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH (Grup 3)

1. Obstruktif akciğer hastalıkları
2. Restriktif akciğer hastalıkları
3. Restriksiyon ve obstrüksiyonun birlikte olduğu diğer akciğer hastalıkları
4. Hipoksi – akciğer hastalığı olmaksızın
3. Gelişimsel akciğer bozuklukları

Tablo7: Pulmoner Arter Obstrüksiyonlarına bağlı PH

- 1 Kronik tromboembolik PH
2. Pulmoner arter obstrüksiyonuna neden olan diğer sebepler
 - 2.1 Sarkoma veya angiosarkoma
 - 2.2 Diğer malign tümörler
 - Renal karsinoma
 - Uterus karsinoma
 - Testisin Germ hücreli tümörleri
 - Diğer tümörler
 - 2.3 Selim tümörler
 - Uterus leiomyoma
 - 2.4 Arterit (bağ dokusu hastalığı olmadan)
 - 2.5 Konjenital pulmoner arter darlıkları
 - 2.6 Parazitler
 - Hydatidosis

Bu hastalıklar dışında pulmoner hipertansiyona hangi mekanizma ile sebep oldukları kesin olmayan veya çoklu mekanizmaların pulmoner hipertansiyona sebep olduğu bir grup hastalıklar vardır. Bu hastalıklar grup 5 içinde sınıflandırılır. (Tablo 8)

Tablo 8: dışında pulmoner hipertansiyona hangi mekanizma ile sebep oldukları kesin olmayan veya çoklu mekanizmaların pulmoner hipertansiyona sebep olduğu bir grup hastalıklar

1. Hematolojik Bozukluklar:
 - Kronik hemolitik anemi
 - Myeloproliferatif bozukluklar
2. Sistemik ve metabolik bozukluklar
 - Pulmoner Langerhans hücreli histiositozis
 - Gaucher hastalığı
 - Glikogen depo hastalığı
 - Neurofibromatosis
 - Sarkoidoz

3. Diğer

Kronik renal yetersizlik (hemodializ olsun olmasın)

Fibrozan mediastinitis

4. Kompleks Konjenital kalp hastalıkları

Segmental pulmoner hipertansiyon

Duktus orijinli izole pulmoner arter

Pulmoner arter yokluğu

VSD ve major aorto-pulmoner kollateral arterlerle beraber pulmoner atresia

Hemitruncus

Diğer

Tek ventrikül

Scimitar sendromu

Daha sonra yapılması gereken PAH tanısını koymak için sağ kalp kateterizasyonudur. PAH tanım kriterlerine uyan, yani ortalama Pulmoner arter basıncının 25 mmHg, PKUB >15 mmHg ve Pulmoner damar direnci >3 Woods ünitesi olan hastalara etyoloji belirlenmesi için ek tetkikler yapılır. Bu ek tetkikler içinde karaciğer ultrasonografisi, HIV testi, romatolojik markerlar, tiroid fonksiyonlarının belirlenmesi sayılabilir.

Görüldüğü gibi pulmoner hipertansiyon tanısı zaman alıcı, uzmanlık, bilgi, tecrübe ve mutlaka birçok disiplinin ortak çalışmasını gerektiren karmaşık süreçtir. Bu özelliklerinden dolayı güncel kılavuzlar PH tanısının multidisipliner yapısı olan uzmanlaşmış merkezlerde yapılmasını önermektedir.

KAYNAKLAR:

1. 20115 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori, Marius Hoeser European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317
2. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajor, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams and Rogerio Souza Eur Respir J 2019; 53: 1801913 [https://doi.org/ 10.1183/13993003.01913-2018].
3. Diagnosis of pulmonary hypertension Adaani Frost, David Badesch, J. Simon R. Gibbs, Deepa Gopalan, Dinesh Khanna, Alessandra Manes, Ronald Oudiz, Toru Satoh, Fernando Torres and Adam Torbicki Eur Respir J 2019; 53: 1801904 [https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018].

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON İLAÇ TEDAVİSİ

Prof. Dr. H. Gül Öngen

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH), akciğer damar duvarında yeniden biçimlenme (remodeling) ile başlayan, sağ ventrikül yetersizliği ve ölüm ile sonuçlanabilen ilerleyici ender bir hastalıktır (1). Son 20-25 yıl içinde tedavisinde önemli adımlar atılarak hastaların yaşam kalitesi bir miktar düzeltilmiş, hastalığın ilerlemesi kısmen yavaşlatılabilmiş olmakla birlikte halen prognozu kötü bir hastalıktır. Beş yıllık sağ kalım, REVEAL kayıt çalışmasına göre %61-65'dir(2).

Günümüzde PAH tedavisi çok yönlü bir yaklaşımla gerçekleştirilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon fizyopatolojisinde rolü olan üç yolak üzerine etkili az sayıda ilaçla yapılan **PAH'a özgül tedavi** yanı sıra, alınacak **genel önlemler** ve **destek tedavileri** ile hastanın sağkalımı uzatılabilir ve hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir. Hastalığın kalıcı etkileri oluşmadan erken dönemde başlanan tedavinin sonuçları daha iyidir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, damar endotelinin hasarlanması ile başlar, endotel işlev bozukluğu ve pulmoner damarlarda remodeling ile devam eder ve sağ ventrikül yetmezliği ve ölümle sonuçlanır (3, 4). Pulmoner damar endotelinde başlayan işlev bozukluğunun sonucunda, vazodilatasyon etkisi olan prostoglandinlerin (PGI2) ve nitrik oksitin (NO) yapımı azalırken, güçlü vazokonstriksiyon etkiye sahip endotelin (ET-1) ve tromboksan yapımı artar. Bu nörohümorale değişim, damar tonusunun artmasına, normalde düz kas hücrelerinden yoksun olan pulmoner damar duvarında düz kas hücre proliferasyonuna ve trombosit agregasyonuna neden olur (5,6). Sonuç olarak damar lümenini daralır, pulmoner arter basıncı ve direnci artar, ve giderek artmış pulmoner basınç karşısında kas yapısı daha güçsüz olan sağ ventrikül, yetersiz kalır.

Prostosiklin ve Nitrik oksit yolakları üzerine geliştirilmiş ilaçlar bu yolakların pulmoner damarlardaki vazodilatasyon etkisini güçlendirmeyi hedefler. *Endotelin yolağı* üzerine geliştirilmiş ilaçlar ise endotelinin güçlü vazokonstriksiyon etkisini baskılamaya yönelik ilaçlardır. Tüm PAH ilaçları hastalığı tamamen iyileştiremez ancak, hastanın egzersiz kapasitesini, yaşam süresini ve kalitesini sınırlı ölçülerde düzeltebilmektedir. Bu ilaçlar hastanın risk kategorisindeki yerine göre, tek veya ikili, üçlü kombinasyonlar halinde kullanılabilir. PAH'a özgül ilaçlar dışında, hastaların koruyucu önlemler de destek tedavilerine de gereksinimleri vardır. PAH a özgül tedavi verilen her hastada gerekli olan genel önlemler alınmalı ve destek tedavi gereksinimi olup olmadığı değerlendirilmelidir. Her hasta ve hasta yakınları PAH hastalığı, PAH tedavisinin başarı ve başarısızlıkları, tedavinin yan etkileri, tedavi uyumunun önemi konularında bilgilendirilmeli ve yönlendirilmelidir.

Genel Önlemler

Genel önlemlerin gerekliliği konusu her PAH hastasında gözden geçirilmeli ve karar her hasta için bireyselleştirilmelidir. Alınacak bazı önlemler, PAH'a özgül ilaç tedavisinin başarısını artırır ve bu nedenle çok önemlidir.

İnfeksiyonlardan korunma: PAH hastalarında sık rastlanan ek hastalıklar ve akciğer infeksiyonları hastalığın klinik gidişini olumsuz yönde etkiler. Bu durum *infeksiyonlardan korunmanın* önemini artırmaktadır. Bu nedenle hastalara Covid-19, influenza ve pnömoni aşılı düzenli olarak yapılmalıdır (7,8). Covid-19 pandemisi sürecini yaşadığımız bu günlerde hastalar aşıları dahi olsalar, sosyal mesafe kuralına, özellikle kapalı alanlarda maske takılmasına ve el/vücut hijyenine uymalarının sağlanması çok önemlidir. PAH hastalarında covid-19 infeksiyonunun ağır seyrettiği, PAH'ın klinik gidişini kötüleştirdiği ve mortalite nedeni olduğu akılda tutulmalıdır(9).

Gebeliğin önlenmesi: Doğurganlık çağındaki kadın PAH hastaları için gebeliğin önlenmesi çok önemlidir. Gebelik süresinde, doğum sırasında ve sonrasında, hastalık klinik ve hemodinamik olarak kötüleşir ve hastanın hayatını tehdit eder(10,11). Özellikle PAH hastalığı ileri düzeyde (oPAB>79 mmHg) olan gebelerin ve fetüsün mortalitesi yüksektir (12).

Bu nedenle kadın PAH hastalar, eşleri ve aileleri konunun önemi hakkında bilgilendirilmelidir. Hastaların gebe kalması durumunda gebelik erken sonlandırılmalıdır. Gebeliğin önlenmesi için birden fazla doğum kontrol yönteminin birlikte kullanılması önerilir(7). Östrojen içeren oral kontraseptifler, arteriyel ve venöz tromboz riski taşıdıklarından, tercih edilmemelidir. Metroksiprogesteron asetat ve etonogestrol gibi yalnızca progesteron içeren kontraseptifler kullanılır(13). Levonorgestrel salgılayan intrauterin spiraller ve bariyer yöntemleri de diğer seçeneklerdir (7). Gebeliği sürdürmekte ısrarcı olan hastalar, deneyimli PH merkezlerin ve kadın doğum ekibinin işbirliği ile gebelik süreci izlenmeli ve doğum elektif şartlarda gerçekleştirilmelidir (14).

Kardiyopulmoner rehabilitasyon: PAH hastaları semptomlarının izin verdiği ölçüde fiziksel aktivite yapmaya teşvik edilmelidir. Kardiyopulmoner rehabilitasyon programları mutlaka gözetim altında uygulanmalıdır. Her hasta için bireyselleştirilmiş solunum egzersizlerinin, hastanın fonksiyonel kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri vardır (15-16).

Psikososyal destek: Hemen her PAH hastası ve ailesinin psikososyal desteğe ihtiyacı vardır(7). PH merkezleri bu ihtiyacı karşılayacak donanıma sahip olmalıdır. Merkezlerde, hastanın sorunlarına çözüm üretmek, tedaviye uyumunu denetleyip, destekleyecek sosyal hizmet uzmanı, psikiyatrist, psikologlar ve genetik danışmanlar olmalıdır. Tedavinin devamlılığı çok önemlidir. Bu nedenle hastaların ilaçlarının düzenli sağlanabilir olması gerekir. Bu konudaki bürokratik işlemler açısından merkezler hasta ve hasta yakınlarına yardımcı olmalıdır.

Destek Tedaviler

Gereken hastalarda, PAH'a özgül tedavi yanı sıra destek tedavilerin de yapılmalıdır çünkü, bu tedavilerin hastanın kliniğine katkısı çok değerlidir.

Diüretikler: İleri evre PAH hastalarının hemen hepsinde sağ ventrikül yetersizliği oluşur ve bu durum PAH mortalitesinin en önemli nedenidir. Sağ ventrikül yetersizliği ve sıvı yüklenmesi bulguları olan hastalara diüretikler verilmelidir. Loop diüretiklerinden furasemide ve bumetanide ilk seçenek ilaçlardır. Aldosteron antagonistleri de ek olarak verilebilir. Diüretiklerin neden olabileceği yan etkiler dikkate alınarak, böbrek fonksiyonları, elektrolit düzeyleri ve sistemik kan basıncı izlenmelidir.

Digoksin ve diğer kalp ilaçları: İdiyopatik PAH'da digoksinin akut olarak kalp debisini iyileştirdiği bilinir ancak uzun süreli etkisi tam bilinmemektedir(7). Atriyal taşiaritmi gelişen PAH hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için digoksin uygulanabilir. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin-2 reseptör antagonistleri, beta-blokerler ve ivabradin kullanılması, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, koroner arter hastalığı ya da sol kalp yetersizliği) gerektirmedikçe PAH hastalarında önerilmez.

Oksijen tedavisi: PAH hastalarının çoğunda hipoksemi vardır. Fonksiyonel sınıf II-III hastaların bir bölümü egzersiz sırasında desatüre olur. DSÖ fonksiyonel sınıf III-IV olan hastaların çoğunluğunda hipoksi dinlenme konumunda dahi belirgindir. Dinlenme konumunda veya egzersiz sırasında O₂ satürasyonu < %91 veya oda havasında alınan arter kan gazında PaO₂ değeri <55-60 mmHg olan hastalara O₂ tedavisi önerilmelidir(7-17,18). Oksijen tedavisi ile dinlenme konumunda oksijen satürasyonu düzeyi > %90 üzerinde tutulmalıdır(19). Oksijen tedavisinin pulmoner damar direnci azalttığı, kalp indeksini düzelttiği ve semptomlar üzerine yararı olduğu gösterilmiştir(20). Ancak uzun süreli O₂ tedavisinin ölüm riskini azalttığına ilişkin veriler olsa da, sağ kalım

üzerine yararlı olduğunu ilişkin, PAH hastalarında yapılmış, yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur(21). Buna rağmen, $\text{PaO}_2 \leq 55$ mm Hg ya da oksijen saturasyon (SaO_2) $\leq$ % 88 olanlarda ve PaO_2 'si 56-59 mm Hg veya SaO_2 % 89 olduğu halde, sağ kalp yetersizliği bulguları, kor pulmonalesi veya eritrositozu (hematokrit $>$ %55) olanlarda uzun süreli O_2 tedavisi düşünülmelidir. Uzun süreli oksijen tedavisi için O_2 konsantratörleri, egzersiz sırasında hipoksemisi olanlar için taşınabilir O_2 tedavisi önerilebilir.

Anemi ve demir düzeyi: İdiyopatik PAH başta olmak üzere PAH hastalarının yaklaşık %40'ında demir eksikliği saptanır(22). Bazı hastalarda anemi belirgin olmasa da demir eksikliği vardır(23,24). Bu durum eksikliğin düzeyinden bağımsız olarak hastanın egzersiz kapasitesini ve sağ kalım süresini azaltır(25,26). Bu nedenle PAH hastalarının demir düzeyleri izlenmeli, eksiklik varsa demir replasman tedavisi yapılmalıdır(27).

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyona Özgül İlaçlar

Günümüzde PAH tedavisi için geliştirilen ilaçların PH'nın diğer grupları için, özellikle Grup 2 (sol kalp hastalıklarına bağlı PH) ve Grup 3 (hipoksik akciğer hastalıklarına bağlı PH) için endikasyonları yoktur. Bu konuda yapılan tüm çalışmalar olumsuz sonuçlanmıştır. Sadece riociguat endartrektomiye uygun olmayan Grup 4- KTEPH olgularının medikal tedavisinde endikasyonu vardır(28). Dünyada ve ülkemizde bulunan PAH'a özgül ilaçlar, etkili oldukları mekanizmalar üzerinden Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde Kullanılan ilaçlar

PDE-5 inhibitörü	sGC stimülatörü	Prostoglandin analogu	Prostosiklin reseptör agonisti	Entotelin reseptör antagonisti
Sildenafil	Riosiguat	Epoprostenol	Seleksipag	Bosentan
Tadalafil		Treprostinil		Ambrisentan
		İloprost		Masitentan

Prostasiklin yolağına etkili ilaçlar

Bu yolağına etkili ilaçlar *prostasiklin analogları* ve *prostasiklin IP reseptör agonisti* olarak iki alt grupta toplanabilir. *Epoprostenol*, *iloprost*, *treprostinil*, *beraprost* prostasiklin analogu olan ilaçlardır. Seleksipag ise prostasiklin IP reseptör agonistidir

Prostasiklin, damar endotel hücreleri tarafından salgılanır ve tüm damar yataklarında güçlü vazodilatasyon etkisi vardır. Vazodilatasyon etkisi dışında, antiproliferatif, endojen trombosit agregasyonu inhibisyonu ve sitoprotektif etkilerinin de olması nedeniyle, bu yolağına etkili olan ilaçlar, PAH tedavisinde en güçlü etkiye sahip ilaçlardır (29-31).

Prostasiklin analogları:

Epoprostenol: PAH tedavisi için üretilen ilk ve İPAH sağ kalımı uzattığı kanıtlanmış tek ilaçtır(32). Bu ilaç özellikle fonksiyonel sınıf (FS) III ve IV olan İPAH ve APAH hastalarında klinik, egzersiz kapasitesi ve hemodinamik bulguları düzelttiği ve mortalite riskini azalttığı gösterilen ilk ilaçtır(33,34). Fonksiyonel sınıf IV olan hastalarda ilk seçenek ilaç olarak kombinasyon tedavisi içinde yer almalıdır(7,17,35). Yarılanma ömrü kısadır (3–5 dakika) ve oda sıcaklığında 8 saat stabil kalabilir. Bu nedenle bir infüzyon pompası ve kalıcı bir kateter aracılığıyla kesintisiz intravenöz olarak uygulanması gerekir. Günümüzde oda havasında 48 saat stabil kalabilen formu vardır. Tedaviye, günde 2–4 ng/kg/dakika dozda başlanır; yan etkileri (yüzde kızarıklık, çene-baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı) yakından izlenerek hastanın tolere edebildiği optimum doza hızla çıkılmalıdır. Opti-

mum doz, hastaya göre değişmekle birlikte, genellikle dakikada 20 ile 40ng/kg'dır. Bu nedenle doz ayarlaması hastane ortamında yapılmalıdır. İlacın uygulama yöntemi olan katetere ya da ilaca ilişkin bazı sorunlar yaşanabilir. Pompanın bozulması, bakımı, uygulama yerinde lokal enfeksiyon, kateterin tıkanması ve sepsis gibi nedenler kullanılmasında yaşanabilecek önemli sorunlardır(36). İlacın kesilmesi gerektiğinde, bu ani yapılmalı, doz azaltılarak kesilmelidir. Ani sonlandırma bazen, rebound pulmoner hipertansiyon ve semptomlarının şiddetlenmesi gibi istenmeyen sonuçlar doğurabilir. İntravenöz epoprostenol ülkemizde bulunmaktadır.

Treprostinil: Treprostinil PGI₂'nin trisiklik benzidin analogu olup, oral, inhaler, intravenöz ve cilt altı uygulanabilecek formları vardır. Ülkemizde sadece cilt altı treprostinil bulunmaktadır. Cilt altı uygulama mikro infüzyon pompası ve cilt altına yerleştirilen bir kateterle yapılır. Başlangıç tedavi dozu dakikada 1-2ng/kg'dır. Özellikle fonksiyonel sınıf III hastalarda ERA veya PD5i tedavisi altında semptomları düzelmeyen hastalarda inhaler treprostinilin eklenmesi önerilmektedir. FS III ve IV hastalarda devamlı infüzyon olarak cilt altı ya da intravenöz olarak kullanılır(18). Yan etkiler yakından izlenerek, optimal doza (20-80ng/kg/dakika) çıkılır. Sıklıkla rastlanan yan etki, infüzyon yerinde ağrı, kızarıklık ve baş ağrısıdır(37). Treprostinil, PAH hastalarında egzersiz kapasitesinde artış, hemodinamik bugularda ve semptomlarda iyileşme sağlar (38,39).

İloprost: İloprost, intravenöz, inhaler ve oral formları olan stabil bir prostasiklin analogudur. Fonksiyonel sınıf III ve IV PAH hastalarında, fonksiyonel sınıflamada bir üst düzeye geçiş, 6 dakika yürüme mesafesinde en az %10 artış, hemodinamik parametrelerde düzelme elde edilmiştir(40,41). İnhaler formu, günde düzenli aralıklarla 6-9 kez tekrarlanan inhalasyonlarla, 2.5–5mg/gün doz kullanılır. İnhaler iloprost genellikle iyi tolere edilen bir ilaç olmakla birlikte, günde 6-9 inhalasyon uygulanmak gereği en önemli kısıtlılığdır. Bu nedenle hastaların büyük kısmı günde 6 inhalasyon yapabilmektedir. Yan etkileri, hipotansiyon, yüzde kızarma ve çene ağrısıdır. Ülkemizde inhaler iloprostun grup-1 PAH'da endikasyonu vardır. Özellikle fonksiyonel sınıf III hastalarda ERA veya PD5i tedavisi altında semptomları düzelmeyen hastaların tedavilerine inhaler iloprost'un eklenmesi ile FS'de ve 6DYM'de düzelme ve klinik kötüleşmede yavaşlama elde edilmiştir(18).

Beraprost: Oral yoldan etkili ilk prostasiklin analogudur. Çalışmalarda hemodinamik yarar gösterilememekle birlikte, egzersiz kapasitesinde, 3-6 ay süren, düzelme görülmüştür(42). Ülkemizde henüz bu ilaç yoktur. Sadece Japonya'da onay almıştır.

Prostasiklin IP reseptör agonisti

Günümüzde prostasiklin IP reseptör agonisti olarak üretilen ilk ve tek ilaç seleksipagdır

Seleksipag: Prostasiklin yolağı üzerine etkili diğer ilaçlardan farklı olarak, seçici non-prostanoid prostasiklin IP reseptör agonisti olarak etki gösterir. Oral bir ilaçtır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar, kombinasyon tedavilerinde kullanılan selexipag'ın PAH mortalitesi üzerine anlamlı bir azalma sağlamamakla birlikte, hastane yatış sıklığı ve hastalığın kötüleşmesi üzerine tedavi edici etkileri olduğu göstermiştir(43-46). Ülkemizde 200 µg ve 800 µg'lık tabletleri bulunmaktadır. Günde iki kez (BİD) 200 µg tablet ile tedaviye başlanır ve doz haftalık artırılarak titre edilir ve tolere edilen maksimum en yüksek doza (1600 µg BİD) ulaşılmaya çalışılır. Önemli yan etkileri baş ağrısı, bulantı, kusma ve baş dönmesidir(43). Ülkemizde monoterapiye veya ERA ve PDE-5i kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen FS II-III Grup 1 PAH hastalarında kullanım endikasyonu bulunmaktadır.

Endotelin yolağına etkili ilaçlar:

Endotelin(ET₁) damar endotel hücrelerinden salgılanır. Pulmoner arterlerde güçlü bir vazokonstriksiyona ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olan, PAH patogeneğinde önemli role sahip bir polipeptittir. PAH hastalarının serumunda ET₁'in yüksek düzeylerde olduğu öteden beri bilinmektedir. ET₁'in biyolojik

etkisi damar düz kaslarındaki iki reseptör (ET_A ve ET_B) aracılığı ile belirlenir. ET_B reseptörleri yoğun olarak damar endotel yüzeyinde bulunurlar. Bu reseptörler NO ve prostosiklin düzeylerini artırarak vazodilatasyon yaparlar ve akciğerlerin ET_1 'den temizlenmesinde rol oynarlar. Ancak bu koruyucu etkisi yanı sıra, damar düz kasları üzerindeki ET_B reseptörleri, tıpkı ET_A reseptörleri gibi, vazokonstriksiyona ve hücre proliferasyonuna da neden olurlar(47,48). Bundan ötürü, bu reseptörlerin antogonize edilerek ET_1 düzeyinin azaltılması, PAH tedavisinde en önemli hedefidir. Bu yolağa etkili ilaçlardan *Bosentan* ve *Masitentan* non-selektif (hem ET_A ve ET_B reseptör antogonisti), *Ambrisentan* ise selektif (sadece ET_A reseptör antogonisti) ERA olarak bilinir. Tüm ERA'lar oral ilaçlardır.

Bosentan: Bu grup içinde ilk sentez edilen, oral olarak etki gösteren, ET_A ve ET_B reseptör antogonisti olan bir moleküldür. Bosentan ile yapılan çok sayıda randomize kontrollü çalışma ile, PAH'da, fonksiyonel kapasitede, hemodinamik bulgulara düzelme, klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda uzama sağlandığı gösterilmiştir(49-53). Bosentan, PAH tedavisinin ilk 4 haftasında günde iki kez 62.5 mg'lık tabletlerden günde iki kez (125 mg/gün) olmak üzere tedaviye başlanır ve yan etkiler açısından hasta takibe alınır. Bu dozun tolere edildiğine karar verilirse, doz artırılarak günde iki kez 125 mg'a (250 mg/gün) çıkılır. Önemli yan etkileri karaciğer enzimlerinde yükselme ve anemidir(54). Bu nedenle, bosentan tedavisindeki hastalarda ayda bir kez karaciğer fonksiyon testleri ve üç ayda bir hemoglobin takibi yapılmalıdır. Bosentan ülkemizde Grup 1 PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

Masitentan: Oral etkili, güçlü bir ET_A ve ET_B reseptör antogonisti bir ilaçtır. Aynı yolağa etkili bosentana kıyasla pulmoner arter basıncını azaltma etkisi on kat daha fazladır. Dokuya daha iyi penetre olduğu gösterilmiştir(48,55,57). Günde 10 mg oral kullanılması ile PAH'ın ağılaşmasını yavaşlattığı, mortalite, morbiditede ve hastaneye yatış sıklığında azalttığı gösterilmiştir(58). Karaciğer enzimlerinde artış, anemi, periferik ödem yan etkileri yakından izlenmelidir. Ülkemizde Grup 1 PAH hastasında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

Ambrisentan: Ambrisentan, güçlü etkili ET_1 antogonistidir. Entotelin-B reseptörüne kıyasla ET_A 'ya afinitesi çok daha güçlü olduğundan, selektif ET_A antogonisti olarak bilinir ve oral yoldan alınır. Ambrisentan ile yapılan RKÇ'ler PAH hastalarında semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinami ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman gibi sonlanım noktalarına anlamlı etkileri olduğunu göstermiştir(59-60). Ambrisentanın günlük başlangıç dozu 5mg'dır. Yan etkiler izlenerek tolere edildiği belirlenince, günlük doz 10mg'a çıkarılır. Sistemik vazodilatasyona bağlı yan etkileri, periferik ödem, baş ağrısı ve nazal kojestiyondur. Ayrıca seyrek olarak karaciğer toksisitesi ve anemi de görülebilir. Tedavi takibinde ayda bir kez karaciğer fonksiyon testi yapılmalıdır. PAH tedavisinde tek ya da kombinasyonlarda kullanıldığında iyi tolere edilmektedir. Başlangıçta kombinasyon tedavisinde ilk denenen ilaçtır(63). ERA'ların tümü teratajenik olup gebelikte kullanılmamalıdır(61- 63). Ülkemizde PAH tedavisinde onayı bulunmaktadır.

NO yolağına etkili ilaçlar

Nitrik oksit, 1980'lerin sonlarına doğru bulunmuş olan, damar endotelinden açığa çıkan, güçlü vazodilatasyon etkiye sahip endojen bir mediatördür. Bu biyolojik etkisini, çözünür(soluble) guanilat siklazı (sGC) aktifleştirip, sıklık guanozin monofosfat (cGMP) sentezini artırarak gösterir. Ancak cGMP kısa süre sonra fosfodiesteraz enzimi tarafından hızla yıkılır. İnsandaki fosfodiesteraz enziminin 11 alt grubu vardır. Bunlardan *fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) isoformu* akciğer damarlarında daha yoğun olarak bulunurlar(64,65). Bu nedenle NO yolağı üzerine etkili olan ilaçlar PDE-5'i inhibe ederek cGMP düzeylerinin artmasını sağlayan *fosfodiesteraz tip5- enzim inhibitörleri(PDE5-i)* ve NO düzeyinden bağımsız olarak doğrudan sGC'ı uyarak cGMP'yi artıran *guanilat siklaz stimülatörü* olmak üzere iki alt grupta toplanır. (66,67).

Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5i)

Fosfodiesteraz tip 5'i inhibe eden ilaçlar şunlardır: *sildenafil*, *tadalafil* ve *vardenafil*. Bunlardan sildenafil ve tadalafil ülkemizde bulunmaktadır.

Sildenafil: Sildenafil oral olarak kullanılan aktif, güçlü bir PDE-5 inhibitörüdür. Bu yolak için üretilen ilk ilaçtır. PAH hastalarında egzersiz kapasitesinde, semptomlarda ve/veya hemodinamik bulgulara düzelme sağladığı önemli RKÇ'lerle kanıtlanmıştır(68-71). Yirmi mg'lık tabletleri vardır. Günlük dozu 60 mg'dır (3x20mg). Sildenafilin yan etkileri vazodilatasyona bağlı, baş ağrısı, kızarma, epistaksisdir. Ülkemizde PAH'da monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı bulunmaktadır.

Tadalafil: Tadalafil uzun etkili PDE tip-5 inhibitörüdür, oral kullanılır ve 20 mg'lık tabletleri olup günde bir kez verilir. PAH tedavisinde hastaların egzersiz kapasitesinde artış, semptomlarda ve hemodinamik bulgulara düzelme ve klinik kötüleşmeye kadar geçen süre bakımından artış elde edilmiştir(72). Yan etki profili sildenafille benzemektedir. Ülkemizde PAH 'da monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı vardır.

Çözünür guanilat siklaz stimülatörü

Doğrudan guanilat siklazı uyarak NO düzeyinden bağımsız olarak cGMP üretimini artıran ilk ve tek molekül günümüzde riosiguattır.

Riosiguat: Riosiguat güçlü vazodilatasyon etkisi yanı sıra anti-fibröz, antinflamatuar ve anti-proliferasyon özellikleri de vardır. Ayrıca NO-sGC bağlanmasını stabilize ederek sGC'yi endojen NO'ya duyarlı hale getirir. Oral bir ilaç olan riosiguatla PAH hastalarında yapılan çalışmalarda, egzersiz kapasitesinde, hemodinamik bulgulara, fonksiyonel sınıfta ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede düzelme sağladığı gösterilmiştir (73). Etkili en yüksek doza titrasyonla çıkılır. Başlangıç dozu 0.5mg, günde 3 kez'dir (3x0.5mg), yan etkiler gözlenerek doz iki haftada bir, tablet dozu 0.5 mg (3x1mg; 3x1.5mg; 3x2mg) artırılarak, optimum doz olan günde 3x2.5mg'a ulaşılmaya çalışılır. Riosiguat kombinasyon tedavilerinde, aynı yolağa etkili diğer PDE5 inhibitörleri ile birlikte asla kullanılmamalıdır(73). Ülkemizde PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı vardır.

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)

Sağ kalp kateterizasyonu (SKK), PAH tanısında olduğu kadar tedavi seçiminde de çok önemli rolü olan girişimsel bir işlemdir. Her hastada SKK ile hemodinamik tanı kesinleştikten sonra vazoreaktivite testi de yapılmalıdır. Bu testi pozitif olanlarda PAH seyri daha ılımlı olabilmektedir. Bu nedenle PAH'ın 2018 klinik sınıflamasında ayrı bir alt başlık olarak yer almıştır(1). Bu testi pozitif olan hastalarda öncelikle yüksek doz KKB ile tedavi başlanmalıdır(74,75). Vazoreaktivite test sonucu bilinmeyen hastalarda bu ilaçlar ampirik olarak verilmemelidir. Kullanılması önerilen KKB'ler nifedipin, diltiazem veya amlodipindir (76, 77). İlaç seçiminde başlangıçtaki kalp hızı ilaç seçiminde önemlidir. Bradikardisi olanlarda nifedipin (120-240mg/gün) ve amlodipin (20mg/gün), taşikardisi olanlarda ise diltiazem (240-720mg/gün) tercih edilmelidir. Bu ilaçlar önce düşük dozlarla (nifedipin 30 mg; diltiazem 60 mg; amlodipin 2.5mg) başlanır ve yavaş artırılarak, sistemik hipotansiyon ve periferik ödem yan etkileri izlenerek yukarıda verilen maksimum dozlara çıkmak hedeflenmelidir(17).

Vazoreaktif oldukları halde KKB tedavisine hiç yanıt vermeyen ya da kısa süre ile yanıt veren PAH hastaları olduğu için, KKB başlanan hastalar yakın izlenmeli ve 3 ay sonra SKK tekrarlanmalıdır. Tedavi yanıtı olsa da, klinik ve hemodinamik açıdan yanıtın yeterli olmadığı hastalara PAH'a özgül ilaçlar da eklenmelidir. Hiç yanıt yoksa KKB kesilmeli ve PAH ilaçları ile tedavi başlanmalıdır(7,17).

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde Risk Değerlendirmesinin Rolü

Risk değerlendirmesi, yeni tanı konmuş PAH hastalarında, hastalığın bir yıllık mortalitesini öngörerek buna uygun tedavi stratejisini belirlemek ya da tanısı olup tedavisi başlanmış hastaların, tedavi yanıtını izlemek ve uygun değişiklikleri yapmak amacı ile kullanılır. Bu değerlendirme için çeşitli klinik, fonksiyonel, ekokardiyografik, biyokimyasal ve hemodinamik parametreler kullanılarak, düşük, orta ve yüksek riskli hastalar belirlenir. Öteden beri kullanılmakta olan ve halen yaygın olarak kullanılan en ayrıntılı risk değerlendirme modellerinden biri ESC/ERS'nin önerdiği modeldir (Tablo 2). Risk değerlendirmesi ve tedavi stratejileri arasındaki ilişki üç bağımsız kayıt çalışması ile valide edilmiş ve çok parametrelili risk değerlendirmesinin, tanı aşamasında ve izlem sürecinde, sağ kalımı öngörü gücünün yüksek olduğu belirlenmiştir (79-81). Hastaya ait tüm veriler aynı risk grubunda olmayabilir, hastanın verilerinin çoğunluğu hangi risk grubunda ise, o düzey kabul edilir. Düşük riskli hastalarda tahmini 1 yıllık mortalite $<5\%$, orta risk grubunda $5-10\%$ ve yüksek risk grubunda ise $>10\%$ 'dır. Henüz tedavisi başlanmamış orta ve yüksek riskli hastalarda daha yoğun tedavi stratejisi (*başlangıçta veya ardışık ikili, üçlü kombinasyon tedavileri*), düşük risk grubundakilere ise *tek ilaç tedavi (monoterapi)* stratejisi kararı verilir. Tedavi altında risk skorları kötüleşenlere ise almakta olduğu tedaviye göre ikili veya üçlü kombinasyonlara geçilmelidir. PAH özgül tedavinin hedefi, hastaları bir alt risk grubuna, olanaklı ise tümünü "düşük risk" grubuna taşımaktır.

Tablo 2: PAH hastalarında risk değerlendirmesi (7)

Prognoz faktörleri ^a (Tahmini 1 yıllık ölüm riski)	Düşük risk $<5\%$	Orta risk $5-10\%$	Yüksek risk $>10\%$
Sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların ilerlemesi	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Yok	Arada sırada senkop ^a	Tekrarlayan senkop ^b
DSÖ fonksiyonel sınıfı	I, II	III	IV
6DYM	>440 m	165-440 m	<165
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Zirve $VO_2 >15$ ml/dk/kg (beklenenin 65% 'inden fazlası) VE/VCO ₂ <36	Zirve VO_2 11-15 ml/dk/kg (beklenenin $35-65\%$) VE/VCO ₂ 36-44,9	Zirve VO_2 11-15 ml/dk/kg (beklenenin $35-65\%$) VE/VCO ₂ 36-44,9
NT-proBNP plazma düzeyleri	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Görüntüleme (ekokardiyografi, KMR görüntülemesi)	SğA alanı <18 cm ² Perikard sıvısı yok	SğA alanı 18-26 cm ² Perikard sıvısı yok ya da minimal	SğA alanı >26 cm ² Perikard sıvısı
Hemodinami	SğAB <8 mmHg Kİ $\geq 2,5$ l/dk/m ² SvO ₂ $>65\%$	SğAB 8-14 mmHg, Kİ 2,0-2,4 l/dk/m ² SvO ₂ $60-65\%$	SğAB >14 mmHg Kİ $<2,0$ l/dk/m ² SvO ₂ $<60\%$

6DYM = 6 dakikalık yürüme mesafesi; BNP = beyin natriüretik peptidi; Kİ = kardiyak indeks; KMR = kardiyak manyetik rezonans; NT-proBNP = N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; öngör. = öngörülen; SğA = sağ atriyum; SğAB = sağ atriyum basıncı; SvO₂ = mikst venoz oksijen saturasyonu; VE/VCO₂ = dakika ventilasyonu-karbondiyoksit üretim ilişkisi; VO₂ = oksijen tüketimi; DSÖ = Dünya Sağlık Örgütü.

^aTempolu ya da ağır egzersiz sırasında bazen senkop ya da başka şekilde stabil hastada bazen ortostatik senkop.

^bAz veya düzenli aralıklarla fiziksel aktiviteyle dahi tekrarlayan senkop atakları.

Bu değerlendirme tedavinin takibi süresince her üç ayda bir yapılmalı ve tedavi stratejileri yeniden gözden geçirilmelidir. Tedavi yanıtının izlendiği dönemde parametrelerin tümüne bakılmadığı durumlarda, en azından fonksiyonel sınıf, altı dakika yürüme mesafesi, BNP/pro-BNP düzeyleri ve ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir.

2018’de gerçekleşen 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumunda 2015 ESC/ERS risk skorlama modelinin kullanılabilirliğini artırmak amacı ile sadeleştirilerek çalışmaları yapılmıştır. ESC/ERS risk skorlaması ile karşılaştırılıp valide edilmiş altı parametreden oluşan basitleştirilmiş bir model önerilmiştir(82-83) (Tablo 3). Amerika Birleşik Devletlerinde REVEAL risk değerlendirme modeli kullanılmaktadır(85).

Tablo 3: 6. Dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda önerilen PAH hastalarında basitleştirilmiş risk değerlendirme tablosu (82, 83).

	Prognoz faktörleri (tahmini 1 yıllık ölüm riski)	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişken- leri
A	DSÖ FS	I, II	III	IV
B	6DYM	>440 m	165-440 m	<165 m
C	NT-proBNP plaz- ma düzeyleri	BNP<50ng/l NTproBNP <300 ng/l	BNP:50-300ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
	veya	veya	veya	veya
	Sağ atriyum ba- sıncı (SğAB)	<8 mmHg	8-14 mmHg	>14 mmHg
D	Kalp İndeks	≥2,5 l/dk/m2	2,0-2,4 l/dk/m2	<2,0 l/dk/m2
	veya	veya	veya	veya
	SvO ₂	>%65	%60-65	<%60

DSÖ= Dünya Sağlık Örgütü; 6DYM = 6 dakika yürüme mesafesi; BNP = beyin natriüretik peptid; Kİ = kardiyak indeks; NT-proBNP = N-terminal pro-beyin natriüretik peptid; SğAB = sağ atriyum basıncı; SvO₂ = mikst venoz oksijen saturasyon.

Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
En az 3 düşük risk kriteri ve yüksek risk kriteri yokluğu	Düşük veya yüksek riske ilişkin tanımlar yerine getirilmemiş	4 yüksek risk kriteri veya , SvO ₂ ’yi içeren en az 3 yüksek risk kriteri veya, SvO ₂ ve SğAB’yi içeren 2 yüksek risk kriteri

PAH Tedavi Stratejileri

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı deneyimli merkezlerde doğrulanır doğrulanmaz ilaç tedavisi başlanır. Ancak günümüzde var olan ilaçların hiçbiri hastalığı ortadan kaldıramaz, sadece hastalığın seyrini yavaşlatabilirler. Bu nedenle tedavi kararı alınan her hasta akciğer transplantasyonu açısından da erkenden değerlendirilmelidir. Özellikle DSÖ FSIII ve IV olup transplantasyon koşullarına uygun hastalara bu tedavi seçeneği hakkında bilgi verilerek, bir transplantasyon merkezine yönlendirilmeli ve listeye alınmaları sağlanmalıdır(7,17).

PAH tedavi stratejisinde ilk adım, hastaların “genel önlemler” konusunda bilgilendirilmesi ve “destek tedavi” gerekliliği açısından gözden geçirilmesi olmalıdır. Tedavi stratejisi, her hastanın yukarıda sözü edilen risk değerlendirmesi ve DSÖ-FS’ine göre bireyselleştirilerek belirlenir. Tedavi yanıtı, klinik bulgular ve hemodinamik ölçütlerle izlenir. *Tek ilaçla tedavi (monoterapi)* ve *“kombinasyon tedavisi”* stratejisi olmak üzere temel olarak iyi yaklaşım vardır. Kombinasyon tedavisi *iki(ikili kombinasyon)* veya *üç ilaçla (üçlü kombinasyon)* yapılır. Kombinasyon ya tüm ilaçlar aynı zamanda başlanarak (*başlangıçta/upfront*) ya da bir ilaca yanıt yeter-siz olursa diğer ilaçlar teker teker eklenerek (*ardışık (sequential) kombinasyon* stratejisi) yapılır. Aynı yolağa etkili ilaçlar birlikte kullanılamaz. Gelecekte dördü kombinasyon stratejileri de geliştirilebilecektir.

Tablo 4: Pulmoner arteriyel hipertansiyon riski taşıyanlar(18)

Ailesel PAH öyküsü olanlar
Kendisinde veya birinci derecede yakınlarında PAH oluşturabilen genetik mutasyonu olanlar: BMPR2 TBXA2 KNCK3 EF2AK4 Caveolin-1
Sınırlı deri skleroderma ve mikst bağdokusu hastalığı FVC/DLCO > 1.6 DLCO < % 60 BNP normal değerinin >2
HIV enfeksiyonu
Portal hipertansiyon
İlaç ve toksinlere maruz kalanlar: Fenfluramine/phentermine Aminorex Methamphetamine Dasatinib
Son 3-6 ay içinde, konjenital kalp hastalığı nedeniyle sol-sağ şant kapatma operasyonu geçirenler

PAH'ın klinik ve hemodiamik tanı kriterlerine uygun olmayan ama PAH oluşma riski taşıyan bireyler tanımlanmıştır (Tablo 4). Bu grup aralıklı olarak tedavisiz izlenmelidir. Bu hastalar semptom (aşırı eforda soluk darlığı, çabuk yorulma, güçsüzlük) tanımlamaya başladıklarında, FS I dahi olsalar, derhal deneyimli bir PH merkezine yönlendirilmeli ve uygun PAH tedavisi alması sağlanmalıdır.

Tek ilaçla tedavi (Monoterapi) stratejisi

Günümüzde hasta FS II dahi olsa “başlangıçta kombinasyon” tedavi stratejisi önerilmektedir. Ancak halen, tedavisi tek ilaçla yapılması gereken hasta grupları da vardır. Bunlar:

- PAH riski (Tablo 4) taşıyan ve semptomları olmadığı için izlenmekte iken, semptomları (aşırı eforda soluk darlığı, çabuk yorulma, güçsüzlük) başlayan hastalar.
- WHO FS I, PVD < 4 WU, oPAB <30mmHg, ekokardiyografide sağ ventrikül fonksiyonları normal olan PAH hastaları
- FS II PAH hastası olup kombinasyon tedavisini kabul etmeyenler.
- FS II PAH hastası olup ilaç yan etkisi nedeniyle kombinasyon tedavisi verilemeyenler.
- FS II PAH hastası olup önceden varlığı bilinen karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar.
- Monoterapi altında uzun süre (>5-10 yıl) klinik olarak stabil olan ve ERC/ERS risk değerlendirme şemasında düşük risk grubunda kalan hastalar

- Sistemik hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, obezite, korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği gibi çok sayıda risk faktörü olan yaşlı (>75 yaş) hastalar(85).
- PVOH/ PKH kuşkusu olan PAH hastaları.
- “Başlangıçta kombinasyon” tedavi endikasyon için yapılan RK çalışmalarına alınmamış olan, HIV, portal hipertension düzeltilmemiş doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH hastaları.

Monoterapi için hangi PAH’a özgül ilacın daha etkili ve güvenli olduğunu ortaya koyan kıyaslamalı bir kanıt yoktur. Bu nedenle ilaç seçimi, ilacın endikasyon profili, yan etkisi, kullanılma yolu, hastanın kullanmakta olduğu ilaçlarla etkileşimi, hastanın ek hastalıkları ve tercihi ve de maliyet dikkate alınarak yapılmalıdır.

Kombinasyon tedavi stratejisi

FS II-IV hastalarında olanaklı ise başlangıç tedavisi olarak kombinasyon tedavi stratejisi benimsenmelidir. PAH patogenizinde rol alan her yolağa etkili bir ilaç seçilerek, ikili ya da üçlü kombinasyonlar yapılabilir. Aynı yolağa etkili ilaçlar birlikte kullanılamaz. Yukarıda da değinildiği gibi HIV, portal hipertansiyon düzeltilmemiş doğumsal kalp hastalığına bağlı PAH hastalarında henüz güçlü kanıtlar olmadığından, kombinasyon tedavisi yapılmamalıdır.

Günümüzde düşük ve orta riskli hastaların çoğunda, en az iki ilaç birlikte kullanılarak yapılan “başlangıçta kombinasyon” stratejisi, standart yaklaşımdır. Ancak ülkemizde Sağlık Bakanlığı ilaç geri ödeme mevzuatı henüz buna uygun değildir. İkinci ya da üçüncü ilacın erken (1-3 ay) dönemde eklenmesi de başlangıçta kombinasyon olarak kabul edilir.

Kombinasyon aynı zamanda, verilmiş olan ilacın etkisi izlenerek yeterli görülmediği veya klinik, hemodinamik kötüleşme görüldüğü zaman, diğer yolağa etkili yeni bir ilacın eklenmesi şeklinde de yapılabilir ki buna “ardışık kombinasyon” stratejisi denir. Hastaların ESC/ERS risk değerlendirmesi ile orta ve yüksek risk grubunda olduğu belirlenen hastaların DSÖ FS’sine göre ikili ya da üçlü kombinasyon tedavilerine karar verilir.

İkili kombinasyon tedavisi

Tanısı yeni konan, düşük riskli FS II hastalarda, başlangıçta ikili kombinasyon tedavisinin, semptomlarda düzelme, egzersiz kapasitesinde artma etkisinin, tek ilaçla alınan etkiye kıyasla daha iyi olduğunu gösteren ilk prospektif çalışma AMBITION çalışmasıdır(63,86). Buna dayanarak önerilen ilk “ikili kombinasyon tedavisi”, ambrisentan 10 mg ve tadalafil 40 mg kombinasyonudur. Daha sonra yapılan SERAPHIN çalışması(58) ile masitentan ve sildenafil, PATENT-1 çalışması(87) ile riociguat ve bosentan, GRIPHON çalışması ile ise seleksipag ve ERA veya PDE5i kombinasyonları(43), ESC/ERS kılavuzuna güçlü öneri olarak girmiştir. Bunların dışındaki ikili kombinasyonların öneri düzeyleri daha düşüktür(17).

Üçlü kombinasyon tedavisi

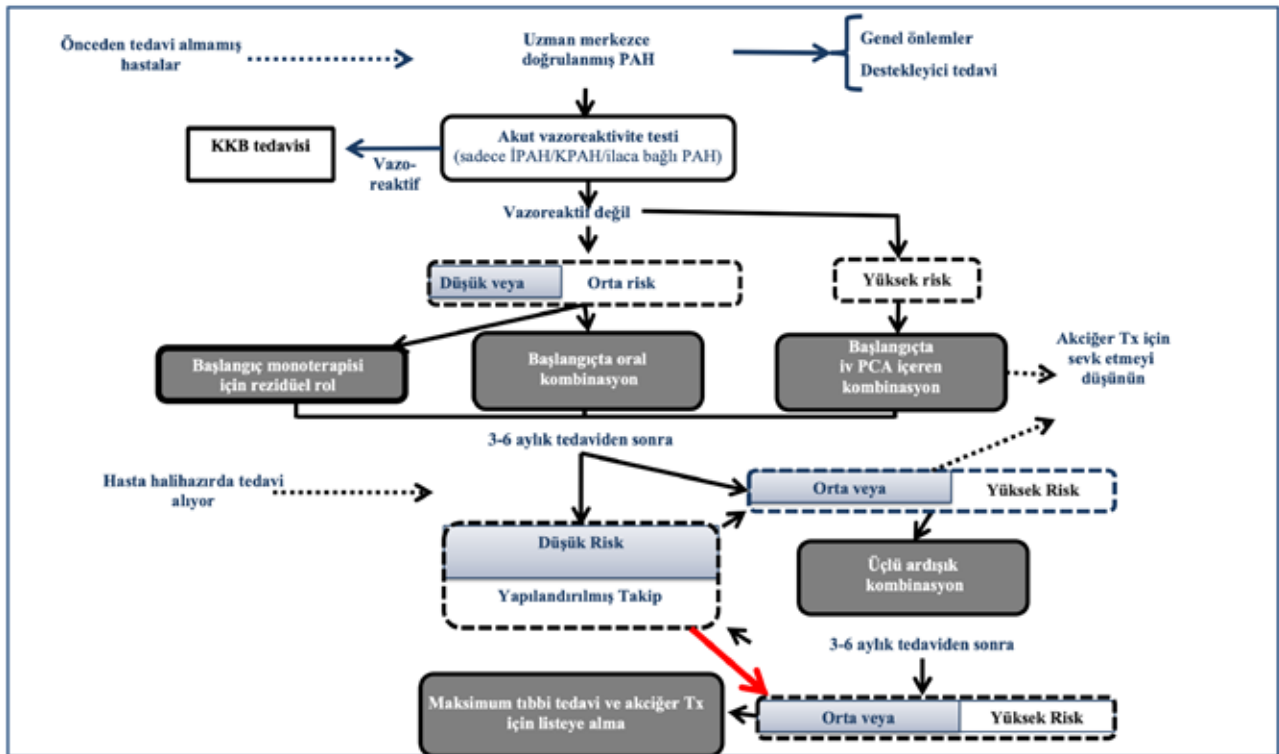
Üçlü kombinasyon her yolağa etkili birer ilacın birlikte verilmesi ile yapılır. İlk kez tedavi başlanacak olan ve hastalığın hızlı kötüleşeceği öngörülen FS III hastalarına, başlangıçta üçlü kombinasyon tedavisi güncel yaklaşımdır. Risk değerlendirilmesi ile “yüksek riskli” bulunan FS IV PAH hastalarına da üçlü kombinasyon tedavisi uygulanmalı ve kombinasyonda intravenöz veya subkutan prostosiklinler mutlaka yer almalıdır. İntravenöz epoprostenol mortalite üzerine etkili olduğu kanıtlanmış olduğundan, en güçlü ilaçtır. Üçlü kombinasyon tedavisi tıpkı ikili kombinasyon yaklaşımında olduğu gibi ilaçların ardışık olarak eklenmesi ile de yapılabilir.

Büyümeyi, proliferasyonu tetikleyen ve inhibe eden faktörleri dengeleyen, bir füzyon proteini olan “sota-terceptin”, ikinci, üçüncü ya da dördüncü ilaç olarak eklenerek yapılan ve bir faz II çalışma olan PURSAR çalışması bu yıl içinde yayınlandı(88). Bu ilaçla yapılan üçlü, dörtlü kombinasyon tedavilerinin, PVR’yi ve NT-proBNP düzeylerini azalttığı ve 6DYM’yi artırdığı saptandı. Bu stratejinin ve ilacın etkili olduğuna ilişkin kanıtlar henüz yeterli olmamakla birlikte, gelecekte başka etki mekanizmaları üzerine etkili farklı kombinasyonlar yapılabileceğine ilişkin bir ufuk açılmış oldu. Halen ilacın faz III çalışması devam etmektedir(88).

İzlem tedavisi

Her PAH hastası, almakta olduğu ilaçların etkisi ve yan etkileri açısından, yaşadığı yere en yakın PH merkezinde, yada PH deneyimi olan bir hekim tarafından en az 3’er ay aralıklarla izlenmelidir. Tedavideki temel hedef hastanın risk değerlendirmesinde bir alt düzeye ve giderek tüm hastaların düşük risk grubuna indirilebilmesidir. İzlemden, klinik ve hemodinamik veri sonuçlarına göre, kötüleştiği düşünülen hastalar PH merkezlerine yönlendirilmeli ve uygun tedavi stratejisi orada yeniden belirlenmelidir.

Pulmoner Arteriyel H tedavi yaklaşımı Şekil 1’de özetlenmiştir(17).



Şekil 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu Tedavi Algoritması(17).

KAYNAKLAR.

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; in press [<https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>].
2. Farber H. W., Miller D. P., Poms A. D., , et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015. 148:1043–1054.
3. Clapp LH, Gurung R. The mechanistic basis of prostacycline and its stable analogues in pylmonary arterial hypertension: Role of membrane versus nuclear receptors. *Prostaglandins and other lipid mediators* 2015;120:56-71. Doi:10.1016/j.prostaglandins.2015.04.0072015
4. Madonna, R, Cocco, N, De Caterina, R. Pathways and Drugs in Pulmonary Arterial Hypertension - Focus on the Role of Endothelin Receptor Antagonists. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29: 469–479. doi:10.1007/s10557-015- 6605-6.
5. Morrell, N. W, Adnot, S, Archer, SL, Dupuis, J. et al. Cellular and Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009;54: S20–S31. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.018.
6. Hemnes, AR, Humbert, M. Pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension: Understanding the Roads Less Travelled. *Eur. Respir* 2017. Rev. 26, 170093. doi:10.1183/16000617.0093-2017.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery L, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
8. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan J. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2018;360:j5492. Doi:10.1136/bmj. j5492.
9. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaş Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2020;48 Suppl 1: 1-87 doi: 10.5543/tkda.2020.36713
10. Hohmann C. High-risk pregnancy in a patient with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease (PAH-CHD) with temporary shunt inversion and deoxygenation *Pulm Circ.* 2019 Apr-Jun; 9(2): 2045894019835649.
11. Sliwa K, van Hagen M, Budts W, et al. ROPAC investigators. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1119-28.
12. Zhou Q, Peng P, LiuX, et al. Evaluation of maternal and fetal outcomes in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension *Ann Palliat Med* 2021;10(2):1404-1410 | <http://dx.doi.org/10.21037/apm-20-551>.
13. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75- 81.
14. Rex S, Devroe S. Anesthesia for pregnant women with pulmonary hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016 Jun;29(3):273-81.
15. Leggio M, Fusco A, Armeni M, et al. Pulmonary hypertension and exercise training: A synopsis on the more recent evidences. *Ann Med* 2018 May;50(3):226- 233.
16. Naci B, Demir R, Önder ÖO, et al. Effects of adding respiratory training to osteopathic manipulative treatment on exhaled NO levels and cardiopulmonary function in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2021;00:1-7.

17. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Eds. Okumuş, NG, Önen ZP. Türk Toraks Derneği Yayınları 2020.
18. Klinger J R, Elliott G, Levine D J, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults 2018 Update of the Chest Guideline and Expert Panel Report Chest 23 January 2019.
19. Hildenbrand, FF, Bloch, KE, Speich, Daytime Measurements Underestimate Nocturnal Oxygen Desaturations in Pulmonary Arterial and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration* 2012, 84:477–484.
20. Roberts H, Lepore JJ, Semigran AJ et al. Oxygen Therapy Improves Cardiac Index and Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Pulmonary Hypertension. *Chest* 2001;120,(5):1547-1555.
21. Farber HW, Badesch DB, Benza RL, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2018; 37: 8.
22. Quatredeniens M, Mendes-Ferreira P, Santos-Ribeiro D, et al. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms Cells. 2021 Feb; 10(2): 477. Published online 2021 Feb 23. doi: 10.3390/cells10020477.
23. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:300-309.
24. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;37:1386-1391.
25. Soon E, Treacy CM, Toshner MR, et al. Unexplained iron deficiency in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2011;66:326-332.
26. van Empel VP, Lee J, Williams TJ, et al. Iron deficiency in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ*. 2014;23:287-292.
27. Cotroneo E, Ashek A, Wang L, et al. Iron Homeostasis and Pulmonary Hypertension: Iron Deficiency Leads to Pulmonary Vascular Remodeling in the Rat. 2016 *Circulation Research*. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305265
28. Ghofrani HA, D'Armini A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-329.
29. 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.
30. Gombert-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 891–901.
31. Olschewski H, Olschewski A, Rose F, et al. Physiologic basis for the treatment of pulmonary hypertension. *J Lab Clin Med* 2001; 138: 287–297.
32. 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.
33. Badesch DB, Tapon 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: 425–434
34. Sitbon O, Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience *European Respiratory Review* 2017 26: 160055; doi: 10.1183/16000617.0055-2016
35. Klinger JR, Elliott G, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults 2018. Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report, 23 January 2019 *Chest* 2019.

36. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl* 2008;160:5-9.
37. Picken C, Fragkos, KC, Eddama M, et al. Adverse Events of Prostacyclin Mimetics in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM* 2019;8:481. doi:10.3390/jcm8040481
38. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, et al. Treprostinil-based therapy in the treatment of moderate-to-severe pulmonary arterial hypertension: long-term efficacy and combination with bosentan. *Chest*, 2008; 134(1): 139–45.
39. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneuss M, et al. Efficacy of Long-term Subcutaneous Treprostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006;129(6):1636-1643.
40. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347(5): 322–29
41. 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(11): 1257–63
42. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-2125.
43. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension GRIPHON Trial. *N Engl J Med* 2015; 373:2522-2533.
44. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018; 18(1): 37–47.
45. Beghetti M, Channick RN, Chin MK, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study. *Eur J Heart Fail*. 2019 Mar; 21(3): 352–359.
46. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug; 50(2): 1602493.
47. Iglarz M, Steiner P, Wanner D, et al. Vascular effects of endothelin receptor antagonists depends on their selectivity for ETA versus ETB receptors and on the functionality of endothelial ETB receptors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66:332–327.
48. Correale M, Ferraretti A, Monaco I. et al., Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*. 2018; 14: 253–264.
49. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-237.
50. 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;358:1119-1123.
51. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
52. Humbert M, Barst RJ, Robbins JM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension:BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-359.
53. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-2100.
54. Dingemanse J, Sidharta PN, Maddrey WC, et al. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:391–405.

55. Gatfield J, Grandjean CM, Sasse T, et al. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2012;7:e47662-
56. Dingemanse J, Sidharta PN, Maddrey WC, et al. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:391–405.-
57. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;327:736–745.
58. Pulido T, Adzerikho I, Channick R, et al. Study with an endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome: macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *SERAPHIN Investigators N Engl J Med*. 2013;369:809–818.
59. 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.
60. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-535.
61. Rivera-Lebron BN, Risbano MG. Ambrisentan: a review of its use in) pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11:233–244.-
62. Galiè 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;117:3010–3019.
63. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension (AMBITION Trial). *N Engl J Med*. 2015; 373:834–844.
64. Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol*. 1994;266:L536–L543. doi:10.1152/ajplung.1994.266.5.L536.
65. Andersson KE. PDE5 inhibitors-pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery. *Br J Pharmacol*. 2018 Jul; 175(13): 2554–2565. Published online 2018 Apr 25. doi: 10.1111/bph.14205.
66. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo- controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;5(10):785-794.
67. 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;172:105-113.
68. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. The Sildenafil use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148-2157.
69. 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: 1149-1153.
70. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124-1131.
71. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. 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. Doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.006.
72. Galie N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903.

73. Galie N, Muller K, Scalise AV, et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;45:1314-1322.
74. 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.
75. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111: 3105-3111.
76. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 1088-1093.
77. 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 Pulmoner Pharmacol* 1995;48:890-896.
78. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2017; [https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257]. 7
79. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740.
80. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
81. Hoeper M, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702606.
82. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1). Pii: 1801889. Doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
83. Dardi F, Palazzini M, Gotti E, et al. Simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension. 2018. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congress-2018/Poster-Session-5-Right-heart-failure-in-pulmonary-hypertension/178843-simplified-table-for-risk-stratification-in-patients-with-different-types-of-pulmonary-arterial-hypertension#abstract> Date last accessed: October 16, 2018.
84. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141:354-362.
85. Rothbard N, Agrawal A, Fischer C, et al. Pulmonary arterial hypertension in the elderly: Clinical perspectives *Cardiology Journal* 2020, Vol. 27, No. 2, 184–193 Doi: 10.5603/CJ.a2018.0096
86. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1102–1110.
87. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
88. Humbert, M, McLaughlin, V., Simon R. Gibbs, et al. for the PULSAR Trial Investigators Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension *N Engl J Med* 2021; 384:1204-1215

PULMONER HİPERTANSİYON DÜNYASINDA YENİ YAKLAŞIMLAR, TARTIŞILAN KONULAR.

Prof. Dr. Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan pulmoner hipertansiyon konusu hem dünyada hem de özellikle ülkemizde ilgili dallarda giderek daha fazla hekimin ilgisini çekmekte ve bir çok yönüyle tartışılmaktadır. Yapılan yeni çalışmalarla bu hastalığa yaklaşımda ve tedavide birçok yenilikler gündeme gelmektedir. Bu yazıda son yıllarda, özellikle 2018 yılında Fransa’da yapılan dünya sempozyumu sırasında ve sonrasında tartışılan birkaç konu özetlenmeye çalışılacaktır.

Ortalama 21mmHg düzeyi yeni pulmoner hipertansiyon ölçütü mü olacak?

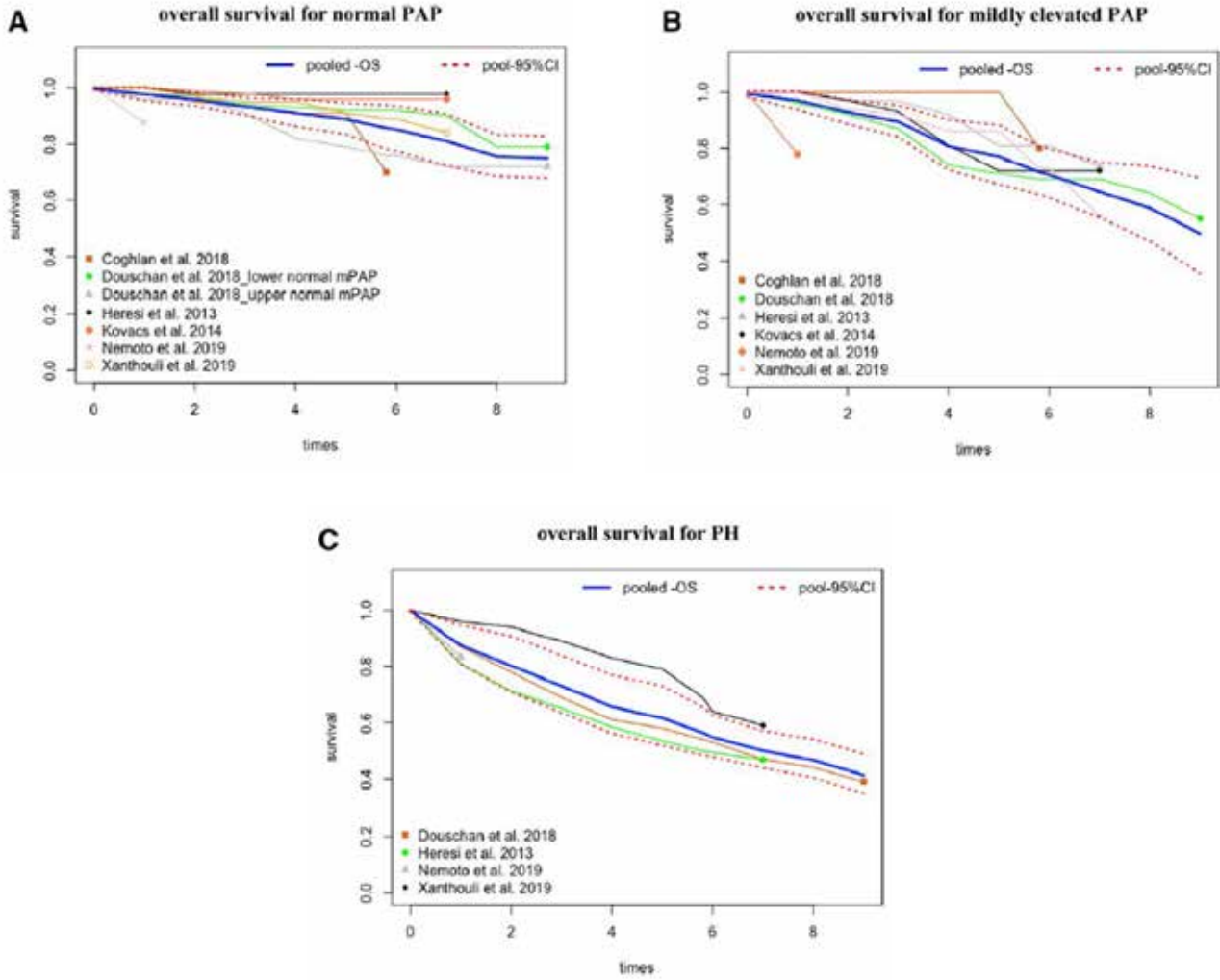
1973 yılında yapılan ilk dünya sempozyumunda tanı için kabul edilen ortalama $>25\text{mmHg}$ pulmoner arter basıncı(PA) ve $<12\text{mmHg}$ pulmoner kapiller uç basınç ölçütleri 30 yıl aynı kalmış ve 2003 yılında sadece kapiller uç basınç değeri $>15\text{mmHg}$ ’ye yükseltilip pulmoner vasküler direnç(PVR) >3 WU ölçütü eklenmiştir. Onbeş yıl aradan sonra son sempozyumda ise ortalama PA basıncı $<20\text{mmHg}$ şeklinde önerilmiştir. Bu sınırın tanı konulan hasta sayısını artıracığı belirtilerek bazı tartışmaları başlatmıştır. Aslında ılımlı ortalama PA basınç artışı gösteren yani 20-25mmHg aralığında olan hastaların büyük çoğunluğunda altta yatan hastalık sol kalp hastalığı(Grup2) veya akciğer hastalığıdır(Grup3). Çok az kısmında pulmoner vasküler hastalık vardır. Ancak yine de bu bulgu bu aralıkta yer alan hastalarda mortalitenin yükseldiği gerçeğini de değiştirmemektedir.¹

Eskiden beri bilinmektedir ki pulmoner arter basıncı hem egzersiz ile hem de yaş ile birlikte fizyolojik olarak yükselir. İstirahatte 14mmHg civarında olan ortalama PA basıncı yaşla pek değişmemekte ama egzersiz sırasında yaşla, özellikle 50 yaş üzerinde kalp debisiyle birlikte yükselmektedir. Bu da egzersiz sırasındaki normalin ne olduğu konusunda karar vermeyi güçleştirmektedir.² PA basıncında normalin üzerine doğru yükselmenin klinik sonuçları nelerdir sorusuna yanıt arayan çalışmalar vardır. Örneğin bir çalışmada açıklanamayan dispnesi olan ve/veya PH riski düşünülen olgularda hem prospektif hem de retrospektif olarak istirahatteki ortalama PA basıncının tüm nedenlere bağlı ölüme etkisi araştırılmıştır.³

Bu çalışmada görülmüştür ki yaşa da paralel olarak ortalama PA basıncı 14’ten 25 üzerine yükseldikçe pulmoner vasküler direnç, NTProBNP yükselmekte, efor kapasitesi azalmakta, mortalite artmaktadır. Burada 21-24mmHg arası ortalama PA basıncı bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Yine bu yıl yayınlanmış olan bir metaanaliz çalışmasında 8 ayrıntılı çalışma değerlendirilmiş ve ortalama PA basıncında ılımlı yükselmenin (20-25mmHg arası) PH’a ilerleme riskini yükselttiği ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu aralıkta olan değerlerin pulmoner hipertansiyona progrese olma riskini 1,8-2,45 kat, ve mortaliteyi de 20mmHg altı değerlere göre yaklaşık 2.5 kat artırdığı gözlenmiştir.⁴ (Şekil 1.)

Sonuç olarak; bu eşik tanım değişikliğinin olumlu yanları da vardır, karşı çıkılabilecek yanları da belirtilmektedir. İlimli da olsa yükselmenin mortaliteyi ve pulmoner vasküler hastalığa ilerlemeyi artırdığının gösterilmesi bu bireylerin de çalışmalar kapsamına alınmasını ve değerlendirilmesini sağlayacaktır. Ama bir yandan da sağlıklı değerlendirme için mutlaka kalp debisi ve uç basıncın çok iyi saptanması gerekmektedir. Burada yapılacak bir hata, yanlış ölçüm tanıyı ve yaklaşımı etkileyecektir. Ve ayrıca post-kapiller PH tanısını kaçırmamak açısından gerektiğinde sıvı yükleme testinin de yapılması unutulmamalıdır.

Ve sonuç olarak şu da unutulmamalıdır ki; bu olgularda hedefe yönelik spesifik tedavinin yararı olup olmadığını araştıran prospektif çalışmalara gereksinim vardır ve, halen bu endikasyonla onay almış bir ilaç da yoktur.⁵



Şekil 1. Farklı PA basınç gruplarında yaşamda kalma eğrileri. Kalın mavi çizgi ortalamayı göstermektedir.

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon(KTEPH) tedavisine yaklaşımda yenilikler.

Bu konuda da önemli bazı gelişmeler vardır. KTEPH’de antikoagülan tedavi başlandıktan sonra operabilite konusunun bu kez bir KTEPH takımı tarafından ayrıntılı biçimde değerlendirilerek karar verilmesi önerilir. Buradaki en önemli gelişme ise balon pulmoner anjiyoplasti yönteminin son yıllarda yaygın biçimde kullanılmaya başlamasıdır. Operabl olgular cerrahiye yönlendirilirken nonoperabl diye değerlendirilenlerde medikal tedaviye ek olarak Balon Pulmoner Anjiyoplasti (BPA) düşünülmesi önerilir. Ayrıca, Endarterektomi sonrası devam eden PH durumunda yine BPA ve medikal tedavi tekrar değerlendirilmelidir.

Geçen yıl yayınlanan ve 100 pulmoner endarterektomi olgusu içeren İsveç çalışmasında 1, 5, 10 yılda yaşamda kalma oranlarının %91, 80 ve 69 olduğu gözlemlendi.⁶ Bu rakamlar genel popülasyon yaşam süresi ortalamalarının altında kalmaktaydı. İşte bu bulgular acaba bu hastalarda tıbbi tedaviye ek olarak ne yapabiliriz sorusunu sordurmakta ve akla elbette balon pulmoner anjiyoplasti gelmektedir. Bir de elbette endarterektomiye uygun olmadığı için yapılamayan olgular vardır.

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2019 yılında yayınlanan ve 670 inoperabl KTEPH hastasını ve 17 çalışmayı içeren bir meta-analizde BPA’nın ortalama PA basıncını ve pulmoner vasküler direnci düşürdüğü, efor kapasitesini artırdığı gösterildi.⁷ Ancak bu çalışmada izlem süresi 9 ay gibi kısa bir süreydi ve bu sürede mortalite %5.7 idi. Yine de bu elbette yöntemin etkililiğini gösteren olumlu bir sonuçtu.

Bu yıl yayınlanan Çin kaynaklı ama yine çeşitli ülkelerden yapılan yayınların metaanalizi olan çok yeni bir çalışmada da BPA ile cerrahi endarterektomi çalışmalarının karşılaştırması yapılmıştı.⁸ Toplam 54 çalışmayı içeren bu çalışmada hastaların yaşamda kalma süreleri açısından karşılaştırma yapıldı. Daha uzun bir izlem süresinde: 1 yıl, 2 yıl ve 3 yıllık yaşamda kalma oranları kıyaslandığında BPA olgularında durum daha iyi idi. BPA:%100, %99, %97 PEA'da ise %93, %90, %88. Ortalama pulmoner basınç ve pulmoner vasküler dirençte cerrahi olgularında daha fazla düşme sağlanmış olmasına rağmen bu sonuca ulaşılması ilginç bir bulguydu. Bu çalışmadan çıkan sonuç BPA'nın KTEPH'li olgularda ciddi bir seçenek olduğu şeklindeydi. BPA'nın biraz daha öne çıktığı durumlar: yaşamda kalma oranı, egzersiz kapasitesindeki artış ve komplikasyonların daha az olması gibi bulgulardır. Ama iyi bir cerrahinin hemodinamik parametreleri daha olumlu etkilediği de diğer bir bulgu idi.

Yine bu yıl yayınlanan ve çeşitli ülke ve merkezlerin BPA serilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada işlemle ilgili mortalitenin düşük olduğu, ortalama PA basıncı ve PV dirençte belirgin düşme sağlandığı görülmektedir.⁹ İşlemler sonrasında 6D yürüme mesafesinde belirgin artış sağlandığı ve NtProBNP düzeylerinin de belirgin biçimde düştüğü gözlenmektedir. Ancak bu sonuçlara ulaşabilmek için gerçekten büyük çaba ve özveri gerekmektedir. Ortalama 4 kez bazı olgularda 5-6 kez tekrarlanan ve her defasında en az birkaç damarın açılmasını gerektiren girişimlerden sonra ancak bu olumlu sonuçlara ulaşılabilir.

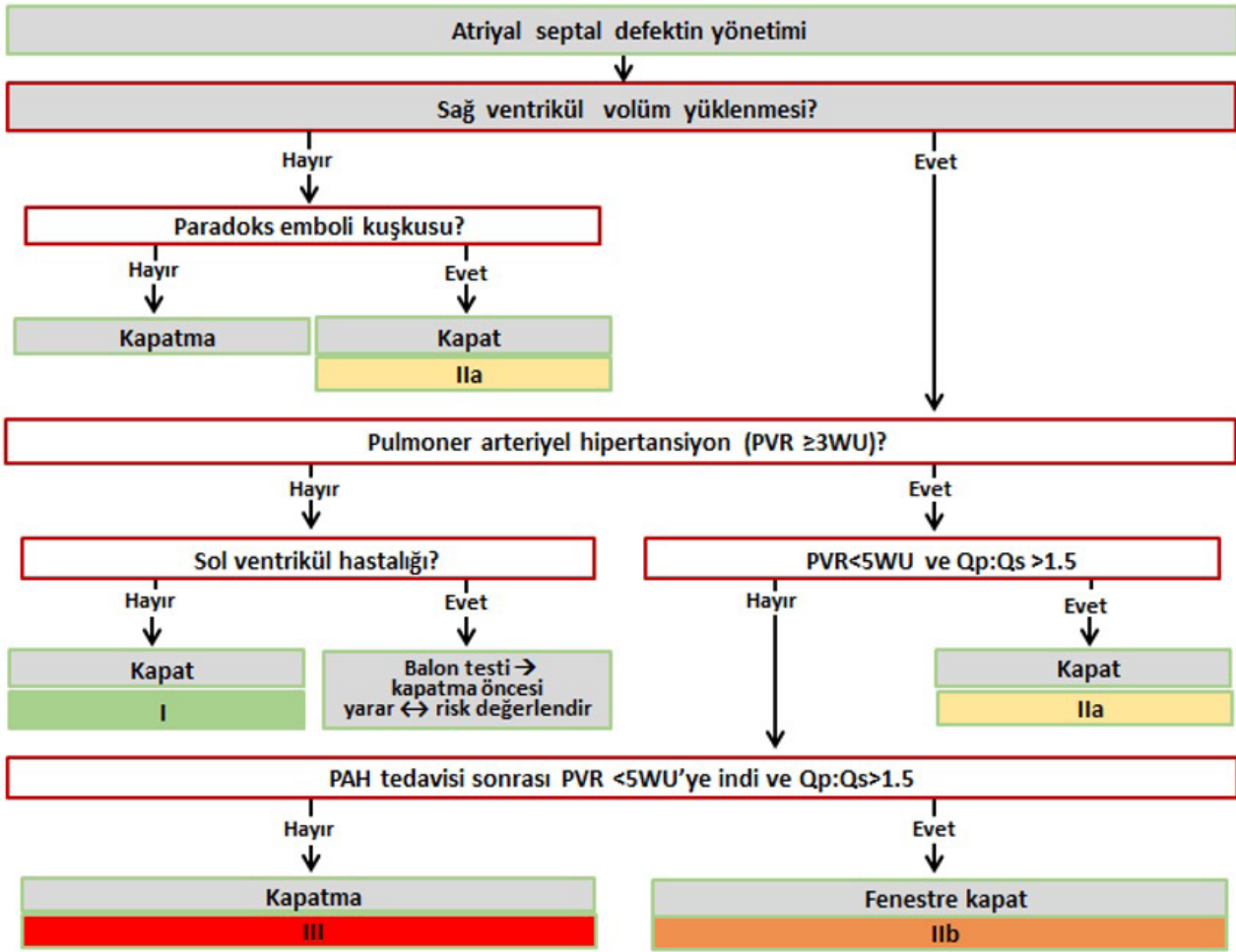
Bu konudaki son paylaşılan görüşleri şöyle özetleyebiliriz:

1.Cerrahi olarak ulaşılabilir lezyon yerleşimi olan hastalarda PEA tercih edilecek tedavidir. Ancak, hastaların %40'a yakını PEA için uygun aday değildir ve %51'e yakınında PEA sonrasında persistan/tekrarlayan PH gelişir. 2.BPA'nın etkililiği ve güvenliliği konusundaki literatür artmıştır. İyi tolere edilen ve etkili bir işlemdir, ancak ciddi deneyim ve uzmanlık gerektirmektedir. 3. Uzun dönem sonuçları ve restenoz oranları halen araştırma konusudur. 4.Hibrid-köprüleme işlemlerinin (PEA+BPA)(+Medikal tedavi) yerleri ve endikasyonları halen tanımlanmayı beklemektedir. 5.Riociguat halen inoperabl veya persistan/tekürren KTEPH tedavisi için onaylı olan tek ilaçtır. Macitentan ve Treprostinil'in de randomize klinik çalışmalarda olumlu etkileri gösterilmiştir ve kombinasyon tedavisi halen araştırma altındadır.

Atrial septal defekt ve pulmoner hipertansiyon varlığında yaklaşım: kapatmanın koşulları.

Günlük pratiğimizde erişkin yaşlara gelmiş olan PH'li ve küçük olmayan defektli ASD olguları ile seyrek olmayarak karşılaşmaktayız ve burada bazı sorular karşımıza çıkmaktadır: kapatmalı mı kapatmamalı mı? tam kapatma mı fenestre kapatma mı? tedavi sonrası izleyip kapatma mı? Uzun yıllar önce PAH konusunda şimdiki kadar ayrıntılı bilgi ve bilince sahip olmadığımız dönemlerde tersine dönmüş şant söz konusu olmadıkça kapatma eğilimi ağır basmaktaydı. Ama artık biliyoruz ki konu bu kadar basit ve karar vermek o kadar kolay değildir.

“Treat and repair” yani tedavi et ve sonra kapat yaklaşımı son yıllarda bu konuya yeni bir boyut getirmiş ve kılavuzlara yansımıştır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2015 yılındaki PH kılavuzunda Qp/Qs oranı >1,5 ve PVR<2,3WU olan şanlı olgularda defektin kapatılabileceği sınıf IIa öneri düzeyi ile belirtilmekteydi. Oysa geçtiğimiz yıl yayınlanan Avrupa Erişkin Doğumsal Kalp Hastalıkları kılavuzunda ise Qp/Q>1.5 ve PVR<3WU sınırları sınıf I düzeyinde önerilmekte ve sol ventrikül hastalığı varlığında ise balon testi yapılarak sol ventrikül doluş basıncındaki artışın değerlendirilmesi ve fenestre kapatmanın akla getirilmesi tavsiye edilmektedir.^{10,11} PVR>5WU olgularda hedefe yönelik tedavi uygulanıp <5WU altına inildikten sonra yalnızca fenestre cihazla kapatmanın IIb düzeyinde düşünülebileceği belirtilmektedir. Ancak özellikle vurgulanan nokta bu olgularda kararın mutlaka deneyimli bir merkezde verilmesi gerektiğidir. Çünkü belirgin PAH'ı olup ta küçük de olsa defekti kapatılan olgular daha sonraki yıllarda en kötü prognozlu olgular olarak karşımıza gelmektedirler. Unutulmaması gereken bir nokta da bu yeni kılavuzda pulmoner hipertansiyon sınırının ortalama 20mmHg olarak kabul edilmesidir.



Şekil 2. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2020'de yayınlanan Erişkin Doğumsal Kalp Hastalıkları Tedavisi Kılavuzu'nda önerilen atriyal septal defekte yaklaşım şeması.

Tedavi et ve sonra kapat yaklaşımını irdeleyen öncü çalışmalardan birisi 2016 yılında Japonya'dan yayınlanan bir çalışmadır.¹² Ortalama PA basıncı 25mmHg'nın ve PVR'nin 3Wü üzerinde olduğu 23 olgunun kapatma öncesinde 8'inde PAH spesifik tedavi uygulanmış 14'ünde ise uygulanmamıştır. Tüm olgulara ASD kapatması yapılmıştır. Her iki grupta da kapatılma sonrasında PA basıncı düşmeye devam etmiş ve tedavi alan grupta PA basıncı düşmesi daha belirgin olmuştur. Ancak, bu çalışmada kapatma öncesi tedavi süresi ortalama 2.5 yıl olup 2 hafta ile 10 yıl arasında değişmekteydi. Yani çok geniş bir zaman aralığıydı. Kapatılma sonrası izlem süresi ise yaklaşık 1,5 yıl kadardı. Bu ise kısa bir izlem süresi idi.

Bu konuda bize en çok fikir veren çalışma ise 2019 yılında yayınlanan ve ABD ve Kanada'dan 9 merkezin deneyimini yansıtan bir çalışmadır.¹³ Bu çalışmada başlangıçta kapatılmaya uygun bulunmayan secundum ASD'li 69 hastaya PAH spesifik tedavi uygulanmıştır. Hastaların çoğu 2 ilaç kombinasyonu (PDE5i ve ERA) almıştır. Az bir kısmında ise tek ilaç veya 3'lü kombinasyon verilmiştir. Tedavi sonrasında kapatmaya uygun kriterlere ulaşan 19 hastada defekt kapatılmıştır. Tedavi süreci ortalama 1,8 yıldır. Daha sonra da geç izlem döneminde hastalar tekrar değerlendirilmiştir. Bu izlem süresi de ortalama 4.4 yıldır. İzlem dönemi sonuçlarına bakıldığında tedavi sonrası kapatılan olgularda 6dk yürüme mesafesinde kapatılmayanlara göre belirgin bir artış gözlenmiştir. Yine ortalama PA basıncı ve pulmoner vasküler dirençte de tedavi edilip kapatılanlarda belirgin düşme izlenmiştir. Bu hemodinamik düzeltilmelerin olgularda yaşamda kalma süresine de anlamlı biçimde katkı sağladığı gözlenmiştir. Daha sonra yaşamda kalma açısından hastalar ortalama 7,2 yıl izlenmiş bazıları da bu sürenin 17-18 yıla kadar uzadığı gözlenmiştir. Bu çalışmaya ilişkin yazılan editoriyel yazısında; ESC kılavuzundaki sınıflama esas alınarak sınırdaki yer alan olgularda tedavi et sonra kapat stratejisini ve delikli

cihazla kapatmayı düşün önerisi verilmektedir. Ancak bu yaklaşımın uzun vadedeki sonuçlarının ne olacağı da halen belirsizdir, bunun için biraz zamana, izleme ihtiyacımız olduğu vurgulanmaktadır.¹⁴

Sonuç olarak; bu konuda karşımızda halen durmakta olan sorular hasta seçimi, ilaç veya ilaç kombinasyonlarının seçimi, tedavinin etkililiği ve süresi ve uzun dönem sonuçlarına ilişkin sorulardır. Vurgulanması gereken en önemli nokta bu olgularda kararın her şeyden önce deneyimli merkezlerde ayrıntılı incelemeden sonra verilmesi, defekt kapatıldıktan sonra da sıkı biçimde izleme devam edilmesidir.^{15, 16}

Kaynaklar

1. Kovacs G, Douschan P, Maron BA et al. Mildly increased pulmonary arterial pressure: a new disease entity or just a marker of poor prognosis? *Eur J of Heart Failure*(2019) 21,1057-1061
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894
3. Douschan P, Kovacs G, Avian A et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(4):509-516
4. Xue L, Yang Y, Sun B et al. Mildly elevated pulmonary arterial pressure is associated with a high risk of progression to pulmonary hypertension and increased mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e018374
5. Brusca SB, Zou Y, Elinoff JM. How low should we go? Potential benefits and ramifications of the pulmonary hypertension hemodynamic definitions proposed by the 6th World Symposium. *Curr Opin Pulm Med* 2020, 26:384–390
6. Kallonen J, Glaser N, Bredin F et al. Life expectancy after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Swedish single-center study. *Pulmonary Circulation* 2020; 10(2)1–7
7. Khan MS, Amin E, Memon MM et al. Meta-analysis of use of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Intern J Cardiol* 2019;291:134-139
8. Zhang L, Bai Y, Yan P et al. Balloon pulmonary angioplasty vs. pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2021 Feb 5
9. Coghian JG, Rothman AMK, Hoole SP. Balloon Pulmonary Angioplasty: State of the Art. *Interv Cardiol.* 2021 Feb 15;16:e02
10. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) *Eur Heart J* 2016;37:67-119
11. Baumgartner H, Backer JD, Babu-Narayan SV et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42:563-645
12. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2016; 80: 227 – 234
13. Bradley EA, Ammash N, Martinez SC et al. Treat to close: Non-repairable ASD-PAH in the adult: Results from the North American ASD-PAH (NAAP) Multicenter Registry. *Int J Cardiol* 2019;291:127–133
14. Constantine A, Dimopoulos K. Evaluating a strategy of PAH therapy pre-treatment in patients with atrial septal defect and pulmonary arterial hypertension to permit safe repair (treat- and- repair) *Int J Cardiol* 2019;291:142–144
15. Brida M, Nashat H, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension: closing the gap in congenital heart disease. *Curr Opin Pulm Med* 2020, 26:422–428
16. Arvind B, Relan J, Kothari S. Treat and repair strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulmonary Circulation* 2020; 10(2) 1–9



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

PULMONER ARTER HİPERTANSİYONU İLAÇ TEDAVİSİNDE GELECEK: FİZYOPATOLOJİYE DAYALI BİR GELECEK BEKLENMELİ Mİ?

Prof. Dr. Zeki Öngen

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre grup 1 pulmoner hipertansiyon başlığı altında toplanan, genel olarak pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) olarak adlandırılan hastalıkların ortak histopatolojik özelliği intima tabakasının proliferasyonu, medya ve adventisya tabakalarının hipertrofisi ve pleksiform lezyonları içeren pulmoner arterlerin (PA) yeniden biçimlenmesidir. Pulmoner arter endotel hücrelerinin (PAEH) işlev bozukluğu ve proliferasyonu; pulmoner arter düz kas hücrelerinin (PADKH) göçü, proliferasyonu ve kasılması; inflamasyon ile fibroblast proliferasyonu, etkinleşmesi ve göçü yeniden biçimlenmeyi tetikleyen temel patolojilerdir. Proliferasyonun tetiklenmesi buna karşılık apoptozisin baskılanması sonucu ortaya çıkan bu süreçte birbiriyle karmaşık biçimde etkileşen bir dizi fizyopatolojik olay yol açar.

Çok yol alınmasına, klinik kötüleşmenin engellenebilmesine karşın ölümü önleme açısından bakıldığında PAH tedavisinde şu anda el altındaki ilaçların yetersiz kaldığını vurgulamak bu alanda niye bir “gelecek” beklentisi olduğunu anlamak yönünden yararlıdır. Hastalığın fizyopatolojisi çözüldükçe, var olan damar genişletici tedavilere eklenecek, genetik ve moleküler mekanizmalara etkili yeni tedavi olanakları ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle fizyopatolojiyi bir kez daha gözden geçirmekte yarar vardır.

*Tedavide hedef seçebilme yaklaşımı ile PAH fizyopatolojisi:*¹

- **Vazoaktif maddelerin dengesinin bozulması:**

- **Düzeyi-etkisi artanlar**

- Endotelin (onaylanmış ilaç var)
- Angiotensin II
- Serotonin
- Tromboksan A2

- **Düzeyi-etkisi azalanlar:**

- Nitrik oksit (onaylanmış ilaç var)
- Prostatiklin (onaylanmış ilaç var)
- Vazoaktif intestinal peptit

Vazokonstriksiyon

- **Genetik bozukluklar:**

- BMPR2 mutasyonu

PAEH'de apoptozise direnç.
PADKH'de proliferasyon,
büyüme ve ayrışma.

- **İnflamatuvar medyatörler:**

- İnterlökin 1b (IL-1b)
- İnterlökin-6
- İnterlökin-8
- Tümör nekroz faktörü-a (TNF-a)

PAEH işlev bozukluğu.
PADKH'de proliferasyon.
İnflamasyon hücrelerinin göçü.

- **Büyüme faktörleri:**

- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)
- Epidermal büyüme faktörü (EGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Damar endotel büyüme faktörü (VEGF)

Proliferasyon, göç.
PAEH, PADKH ve fibroblastlarda
apoptozise direnç

- **Nörohormon etkinliğinde artış:**

- Sempatetik etkinleşme
- Renin anjiyotensin sistemi etkinleşmesi

PADKH proliferasyon, büyüme.
PAEH apoptozise direnç.
Sağ kalp işlev bozukluğu.

- **Ca₂₊ sinyal iletişimi (signaling):**

- Rho/ROCK düzeyinde artışı

PADKH'de proliferasyon,
tonus artışı.

- **Mitokondri metabolizması:**

- Mitokondri işlev bozukluğu
- Glikolitik enerjiye kayma

Proliferasyonun tetiklenmesi.
Apoptozise direnç.

- **Hücre dışı ara doku (ekstraselüler matriks):**

- Elastaz düzey artışı
- Metaloproteinaz düzey artışı
- Tenaskin-C düzey artışı

PADKH Proliferasyonu.
İnflamasyon hücre birikimi.

Hastalığın fizyopatolojisi bu yazının içerik sınırları dışında olduğu için burada özetlendiği kadarıyla bırakılacak ve gelecekte PAH tedavisinde yer alabilecek yukarıda sıralanan noktaları hedef alan gerek klinik öncesi gerekse klinik çalışmalar özetlenecektir.

“Bone Morphogenic Protein Receptor-2” (BMPR-2) işlev bozukluğuna yönelik tedaviler^{1,2}:

Takrolimus (FK506): Nakil yapılmış hastalarda organ reddini önlemek için yaygın kullanılan takrolimusun klinik öncesi çalışmalarda BMPR-2 baskılanmasını önlediği ve sıçan deneylerinde PAEH işlev bozukluğunu düzelttiği, pulmoner arter yeniden biçimlenmesini geriye döndürdüğü, sağ ventrikül hipertrofisi oluşmasını önlediği gösterilmiştir. Bu bulgular desteğinde tek bir merkezde son evre PAH olan 3 hastaya düşük doz verilmiş ve fonksiyonel kapasitelerinde, 6 dakikalık yürüme aralığında (6DYA), NT-proBNP düzeylerinde iyileşme ve periferik kan mononükleer hücrelerin BMPR-2 ekspresyonunda artış gözlenmiştir. Umut verici veriler ışığında faz IIa randomize kontrollü bir çalışma (RKÇ) düzenlenmiş ve sonuçları 2017 yılında yayınlanmıştır.³ Onaylanmış PAH tedavileri altındaki fonksiyonel kapasiteleri NYHA II/III olan 14 hasta 16 hafta izlenmiş, BMPR-2 ekspresyonunda artış olmasına karşın 6DYA ve ekokardiyografi verilerinde anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır. Çalışma sonrası yapılan bir alt grup çözümlemesinde BMPR-2 ekspresyonunda artış olan olguların klinik yanıtlarının da daha iyi olduğu saptanmıştır ve bu durum konu ile ilişkili çalışmaların sürdürülmesi kararını verdirtmiştir.

Sotatersept: Sınıfının ilk molekülü olan sotatersept BMP'nin de içinde olduğu TGF- β üst ailesindeki birçok protein için yüksek düzeyde seçici bir ligant tuzağıdır. Bu özelliği ile BMPR-2 sinyalleşmesini iyileştirir. Faz 2 çok merkezli bir RKÇ'da, PAH tedavisi kullanmakta olan, fonksiyonel kapasitesi II-III 106 hastada 24 hafta süre ile 3 haftada bir deri altından verilerek sotaterseptin pulmoner damar direnci (PDD) üzerine etkisi sınanmıştır.⁴ İlaç hem birincil son nokta olan (PDD) hem de ikincil son noktalar olan 6DYA, NT-proBNP'de anlamlı düzeyde iyileşmeler sağlamıştır. Elde edilen olumlu sonuçlar üzerine bir faz 3 RKÇ olan STELLAR çalışması ile ilacın 6DYA üzerine etkisi sınanacaktır.⁵ Kasım 2022'de sonlanması beklenen çalışmada ikincil son nokta olarak PDD, NT-proBNP ve klinik kötüleşme gibi parametreler de irdelenecektir.

İnflamasyon ve bağışıklığı hedefleyen tedaviler:

Tosilizumab: İnterlökin-6 reseptörüne karşı oluşturulmuş hümanize edilmiş monoklonal antikorlardır ve romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılmaktadır.¹ Tosilizumab ile tedavi edilirken bağ dokusuna bağlı PAH kliniğinde belirgin iyileşmeler görülmesi üzerine faz 2 RKÇ olan TRANSFORM-UK çalışması düzenlenmiştir.⁶ İlacın güvenli olup olmaması ve PDD üzerine etkileri birincil son nokta olarak seçilen çalışma tamamlanmış olsa bile sonuçları bildirilmemiştir.

Anakinra: Bir rekombinant İL-1 reseptör antagonisti olan anakinra (RA) tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik öncesi çalışmalarda İL-1 uygulandığında ağır PH oluşmasına yol açtığı buna karşılık İL-1 reseptör antagonistlerinin PH oluşumunu önlediğinin gösterilmesi anakinrayı PAH tedavisinde ilgi çekici bir molekül haline getirmiştir. Tek merkezli, açık etiketli, faz IB/II düzeyindeki bir pilot çalışmada 6 bağ dokusu hastalığına bağlı olmayan PAH hastasında denenmiş, ciddi yan etki görülmemesine, inflamatuvar biyobelirteç düzeylerini azaltmasına, yaşam kalitesine olumlu etki etmesine karşın klinik parametrelerde anlamlı bir iyileşme göstermemiştir.⁷ Kesin bir yargı oluşturmak için uzun süreli klinik son noktaları hedef alan RKÇ gerek vardır.

Tümör Nekrotik Faktör- α (TNF- α):

Etanersept: Klinik öncesi deneylerde TNF- α 'nın BMPR2, proliferasyon tetikleyici ve önleyici yollara etki ederek PH'ya yol açtığı gösterilmiştir. Otoimmün hastalıkların tedavisinde onaylı bir ilaç olan etanersept bu nedenle PAH oluşturulmuş hayvanlarda sınanmış ve hem klinik hem de histopatolojik bulgularda iyileşme oluşturmuştur.¹ Bu bulgulara karşılık henüz yürüyen bir insan çalışması yoktur.

Nükleer Faktör κB:

Bardoksolon: Nükleer Faktör κB yukarıda sıralanan inflamatuvar ve immün mekanizmaların birçoğunu kontrol eder. Bardoksolon nükleer faktör κB'nin etkisini bloke ederek mitokondri işlevini iyileştirir. Klinik öncesi deneylerde PA yeniden biçimlenmesini ve sağ ventrikül hipertrofisini geri döndürdüğü gösterilmiştir.⁹ Faz II bir çalışma olan LARIAT'ta 22 PAH olgusunda 16 hafta süre ile verildiğinde 6DYA'yı iyileştirdiği gösterilmiştir.⁸ Bunun üzerine birincil son noktası bağ dokusu hastalığına bağlı PAH olgularında 6DYA üzerine etkisini sınavacak olan CATALYST ve açık etiketli uzatma çalışması başlatılmış ancak kovid 19 salgını nedeni ile hasta görüşmeleri sakıncalı olacağından sonlandırılmıştır.^{10,11}

Ritksunab: B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20'ye karşı oluşturulmuş monoklonal bir antikordur. Bağ dokusu hastalığına bağlı PAH olgularının tedavisi sırasında PAH'la ilişkili klinik iyileşme gözlenmesi üzerine faz II kavram kanıtlama çalışması olarak bir RKÇ yapılmıştır. Sistemik skleroza bağlı PAH olan 57 hastaya iki hafta ara ile 2 doz ilaç verilerek 24. hafta sonunda 6DYA'ya bakılmıştır. Plaseboya göre yaklaşık 24 metrelik bir artış olsa bile bu anlamlı düzeye ulaşmamıştır. İnflamatuvar belirteçlerde belirgin düşüş gösteren olgularda 6DYA'nın daha anlamlı artışı bu ilaçla ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacaktır.¹²

Büyüme faktörleri ve tirozin kinaz yolağı:

Tirozin kinaza yolağına etki eden ve PAH tedavisi alanında sınanmış olan imatinibin klinik olumlu etkilerine karşın yan etki profili nedeniyle bu amaçla kullanılamayacağı bilgisi artık güncel değildir. Sekiz hasta alındıktan sonra yan etkiler nedeni ile 2014 yılında sonlandırılan RKÇ sonuçları nilotinib için de benzer bir yargı oluşmasına yol açmıştır (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01179737). Buna karşılık bu yan etkilerin arındırılmasına ve bu grup ilaçların PAH tedavisindeki yerini araştırmaya yönelik çabalar sürmektedir.

Seralutinib: Sistemik yan etkilerden arındırılması amacıyla inhalasyon yolu ile alınmak üzere geliştirilmiş, GB002 diye de bilinen bir PDGFR kinaz inhibitörüdür. Nisan 2022 bitmesi beklenen faz II bir RKÇ yürütülmektedir. Grup I, fonksiyonel kapasitesi II-III olan PAH'lı olguların randomize edildiği çalışmada birincil son nokta sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülecek olan PDD üzerine etkisidir. 6DYA'ya etkisi ikincil son nokta olarak belirlenmiştir.¹³

Mitokondri işlev bozukluğuna yönelik tedaviler:

Dikloroasetat: PAH olgularında PADKH'de mitokondrilerin işlevinin bozulması sonucunda apoptozisin baskılandığı ve proliferasyonun arttığı PAH hastalarından çıkarılan akciğerlerde gösterilmiştir. Bu nedenle mitokondri işlev bozukluğundan sorumlu olan enzimlerden piruvat dehidrogenaz kinazı (PDK) baskılayan dikloroasetatın PAH tedavisindeki yeri faz II, kavram kanıtlama RKÇ ile sınanmıştır. Yirmi hastanın alındığı çalışmada ortalama pulmoner arter basıncında (PAB), PDD'de ve 6DYA'da anlamlı iyileşme gözlenmekle birlikte olguların verdiği yanıtlar arasında büyük sapmalar saptanmıştır. Çalışmacılar bunun genetik temelini olduğu ve *SIRT3* ile *UCP2* varyasyonlarının buna yol açtığı görüşünü belirtmişlerdir. Çalışmanın sözü edilmesi gereken sonuçlarında biri de MR görüntüleme ile PET çalışmalarında hemodinamik iyileşme gösteren olguların akciğer perfüzyonunun ve glukoz metabolizmasının da iyileştiğinin gösterilmesidir.¹⁴

Ranolazin ve trimetazidin kardiyologların uzun zamandır bildiği mitokondride glukoz oksidasyonunu iyileştiren ilaçlardır. Sağ ventrikül işlev bozukluğu olan PAH olgularında etkisi sınanan ranolazin çalışması 2019 yılında tamamlanmış olmakla birlikte sonuçları henüz açıklanmamıştır.¹⁵ Üç boyutlu ekokardiyografi incelemesi ile PAH hastalarında trimetazidinin sağ ventrikül işlevine etkisinin araştırıldığı çalışmaya 2014 yılında başlanmış ancak çalışmanın hangi aşamada olduğu konusunda bilgi yoktur.¹⁶

Oksidatif stresi hedefleyen tedaviler:

*Dihidoartemisinin, inhale nitrit ve koenzim Q PAH hastalarında sınanmış ve etkili bulunmamışlardır.*₁

Hücre dışı ara dokuya yönelik tedaviler:

Elafin: Doğal olarak var olan bir elastaz inhibitörüdür. Deneysel çalışmalarda elastaz baskılanması ve kaveolin aracılığı ile BMP2 yolağı üzerinden PA'daki obliteratif lezyonları gerilettiği gösterilmiştir. Bu nedenle de FDA tarafından rekombinan insan elafini PAH tedavisinde yetim ilaç (orphan drug) olarak kabul edilmiştir. Faz I çalışması Kasım 2020'da tamamlanmış ancak sonuçları bildirilmemiştir.₁₈ Faz II çalışma planladığı yazılmaktadır.₂

Metabolizma bozukluklarına yönelik tedaviler:

Metformin: Deneysel çalışmalarda metforminin endotelin, prostasiklin ve nitrik oksit yolağına olumlu etki ettiği gösterilmiştir. Bunun yanında östrojenin PADH üzerindeki proliferatif etkisini de önlediği ve hayvanlarda PAH'ın gidişini yavaşlattığı saptanmıştır.₁₉ İnsanlar üzerinde PAH'a etkisi bir faz II RKÇ ile sınanmaktadır. Aralık 2022'de bitmesi öngörülen, hasta alımına devam edilen çalışma 130 PAH hastasını randomize edecek ve birincil son nokta olarak 6DYA ve fonksiyonel kapasitedeki iyileşmeye bakacaktır.₁₉

Nörohormon etkinliğindeki artışı baskılamaya yönelik tedaviler:

Sol kalp yetersizliğinde etkisi kanıtlanmış beta bloker ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin PAH ve sonuçta ortaya çıkan sağ ventrikül yetersizliğinde işe yaradığı gösterilememiştir.

Rekombinan insan ACE2: Damar duvarında anjiyotensin II karşıtı etkileri nedeniyle PAH tedavisinde yeri olabileceği düşünülmüştür. Bu etkiyi araştıran açık etiketli bir çalışmanın sonuçları Nisan 2020'de bildirilmiş ancak henüz bir tıp dergisinde ya da kongrede sunulmamıştır. Bildirilen sonuçlara göre ciddi bir yan etki görülmesine bile birincil son nokta olan ortalama pulmoner arter basıncı, PDD ve kalp debisi üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır.₂₀

Aldosteron antagonistleri: Ambrisantan ile yapılan ARIES 1 ve ARIES 2 çalışmalarının çalışma sonrası çözümlenmelerinde tedaviye spironolakton eklenmesinin olumlu sonuçlar verebileceği gösterilmiştir.₂₁ Yürümekte olan ve Aralık 2024'te sonuçlanması öngörülen bir RKÇ'de 70 PAH hastasında spironolaktonun 6DYA üzerine etkisine bakılacaktır. Ayrıca sağ ventrikül fonksiyonları da değerlendirilecektir.₂₂

Vazoaktif faktörlere yönelik tedaviler:

Vazoaktif intestinal peptit (VIP): Pulmoner arter endotel hücreleri tarafından salgılanan bu peptitin deneysel çalışmalarda PAB ve PDD'ni düşürdüğü gösterilmiştir.₁ Buradan yola çıkarak deri altından verilen bir VIP analogu ile faz II RKÇ yürütülmektedir. Aralık 2021'de tamamlanması öngörülen çalışmada ilacın güvenliği ve PDD üzerine etkisi birincil son nokta olarak seçilmiştir.₂₃

Östrojenin etkilerine yönelik tedaviler:

Anastrozol: Östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserlilerin tedavisinde kullanılan bu ilaç 18 PAH hastasını içeren bir RKÇ'de sınanmış ve 6DYA'yı 26 metre artırmıştır. Sağ ventrikül fonksiyonları ile yaşam kalitesinde iyileşme sağlamadığı görülmüştür.₂₄ Yürümekte olan faz II PHANTOM çalışması 84 PAH hastasında ilacın birincil son nokta olan 6DYA etkisine ve yan etkilerine bakacaktır. Eylül 2021'de biteceği öngörülmüş ancak hala sürmekte olduğu anlaşılmaktadır.₂₅

Fluversant ile yapılan çalışmada klinik son noktalarda anlamlı bir iyileşme görülmemiştir.²⁶

Tamoksifen (NCT03528902: TAPSE değişimi) ve DHEA'nın (NCT03648385: MR görüntüleme ile sağ ventrikül fonksiyonları) PAH üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sürmektedir.¹

Demir eksikliğine yönelik tedaviler:

Ferrik karboksimaltoz: Demir eksikliğinin PAH hastalarında sık görüldüğü ve hem kliniği hem de hemodinamiyi olumsuz yönde etkilediğine ilişkin bulgular vardır. Bu durumu inceleyen biri İngiltere'de biri Çin'de yürütülen iki RKC sonuçları yeni yayınlamıştır. Çalışmaya alıma ölçütlerinde demir eksikliği olarak ya ferritin <37 mg/L ya demir <10.3 mmol/L ya da transferrin satürasyonu <%16.4 tanımlanmıştı. İdiyopatik ya da ailesel PAH'lı 56 hastada demir parametreleri iyileşirken 6DYA, hemodinamik değerler ve MR görüntüleme sonuçlarında anlamlı bir düzelme gözlenmemiştir.²⁷

DNA hasarını önlemeye yönelik tedaviler:

Olaparib: PAH hastalarının distal PA ve PADKH'de DNA hasarının arttığı ve poli polimeraz-1(PARP-1) ekspresyonu ile etkinliğinin arttığı gösterilmiştir. BRCA (meme kanseri geni) ilişkili meme kanseri tedavisinde kullanılan olaparib 20 hastalık bir faz II RKC'da PAH hastalarında sınanmaya başlanmıştır. Yan etkilerin birincil son nokta olarak seçildiği çalışmada 6DYA, DSÖ fonksiyonel sınıflaması, yaşam kalitesi ikincil son noktalar olarak seçilmiştir. Sonuçlarının Temmuz 2023'te alınması beklenmektedir.²⁸

Serotonin sistemine yönelik tedaviler:

Rodatristat Ethil: Normal olgularla karşılaştırıldığında PAH hastalarının kanında serotonin düzeylerinin yüksek olduğu bunun da vazokonstriksiyona ve PADKH proliferasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Rodatristat etil santral etki göstermeden serotonin yapımını baskılar. ELEVATE 2 çalışması ile ilacın PAH hastalarındaki etkisi araştırılmaktadır. Şubat 2023'te sonuçlanması beklenen faz II çalışmanın birincil son noktası ilacın PDD üzerine etkisidir. Kalp indeksi, ortalama PAB, karışmış venöz oksijen satürasyonu ve 6DYA gibi ikincil son noktalar da incelenecektir.²⁹

Epigenetik bozukluklara yönelik tedaviler:

DNA metiltransferaz (DNMT) inhibitörleri ve histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri: Hem DNMT hem de HDAC, DNA diziliminde değişiklik yapmadan metilasyon ve histon modifikasyonu ile genlerin işlevini etkiler. Bunları PAH fizyopatolojisinde yer aldığı klinik öncesi çalışmalarda gösterilmiş olsa da inhibitörleri ile yürüyen PAH çalışması henüz yoktur.^{1,2}

Bromodomain ve ekstra-terminal motif (BET) inhibitörleri: Epigenetik değişiklikleri okuyup işlevlerini düzenleyen ve BRD2, BRD3, BRD4 ve BRDT proteinlerini içeren BET ailesine okuyucu proteinler denir. PAH hastalarında akciğerde, pulmoner arterlerde ve PADKH'de BRD4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. BET proteinlerini özellikle de BRD4'ü hedef alan küçük bir molekül olan apabetalon ile bir faz II pilot çalışma düzenlenmiştir. Ocak 2022'de sonlanması öngörülen ve 7 hastada yürütülecek olan çalışmanın birincil son noktası PDD'deki değişimdir. Ortalam PAB, sağ atriyum basıncı, kalp debisi, karışmış venöz oksijen satürasyonu gibi prognozu belirleyen parametrelerdeki değişimler ikincil son noktayı oluşturmaktadırlar.³⁰

Sonuç

Güncel sağ kalım verileri ışığında değerlendirildiğinde PAH tedavisinde ölümü azaltacak yeni ilaçlara gereksinim olduğu açıktır. Yukarıda özetlenen, bir bölümü tanıdık öbürleri yeni bu moleküllerle yapılan çalışmaların

çoğu faz II evresindedir. Bu durum umut kırıcı olarak algılanmamalıdır. Onkolojide elde edilen başarıların, kabaca benezer bir fiyopatolojiye, bir başka deyiş ile proliferasyon-apoptozis denge bozukluğuna sahip PAH hastalığında da elde edileceğini söylemek bir kehanet değildir. Bilimin ilerlemeyi getireceği kuşkusuzdur ancak hasta sağ kalımı açısından bakıldığında günümüzde en etkili olunacak yolun eldeki olanakları hızla ve uygun biçimde kullanmak olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Zolty R. Novel Experimental Therapies for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension J Experimental Pharmacology 2021;13; 817–857.
2. Condon DF, Agarwal S, Chakraborty A, Auer N, Vazquez R, Patel H, Zamanian RT, de Jesus Perez VA, Condon DF, Novel Mechanisms Targeted By Drug Trials In Pulmonary Arterial Hypertension, Chest (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.010>.
3. Spiekerkoetter E, Sung YK, Sudheendra D, et al. Randomised placebo-controlled safety and tolerability trial of FK506 (tacrolimus) for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1602449 [<https://doi.org/10.1183/13993003.02449-2016>].
4. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al.; PULSAR Trial Investigators. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2021;384(13):1204-1215.
5. A Study of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (STELLAR). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576988>. 29.11.2021 tarihinde bakılmıştır.
6. Therapeutic Open-Label Study of Tocilizumab in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02676947>. 29.11.2021 tarihinde bakılmıştır.
7. Trankle CR, Canada JM, Kadariya D, Markley R, De Chazal HM, Pinson J, et al. IL-1 Blockade Reduces Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension and Right Ventricular Failure: A Single-Arm, Open-Label, Phase IB/II Pilot Study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019;199:381-384.
8. Oudiz R, Meyer C, Chin M, et al. Initial data report from “LARIAT”: a phase 2 study of bardoxolone methyl in PAH patients on stable background therapy. Chest. 2015;148:639 A. doi:10.1378/chest.2345856
9. Xiao Y, Chen PP, Zhou RL, Zhang Y, Tian Z, Zhang SY. Pathological Mechanisms and Potential Therapeutic Targets of Pulmonary Arterial Hypertension: A Review. Aging Dis. 2020 Dec 1;11(6):1623-1639. doi: 10.14336/AD.2020.0111. PMID: 33269111; PMCID: PMC7673851.
10. Bardoxolone Methyl in Patients With Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension – CATALYST. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02657356>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
11. Extended Access Program to Assess Long-term Safety of Bardoxolone Methyl in Patients With Pulmonary Hypertension RANGER (RANGER). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068130>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
12. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, Domsic RT, Medsger T, et al. Safety and Efficacy of B-Cell Depletion with Rituximab for the Treatment of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Jul 15;204(2):209-221. doi: 10.1164/rccm.202009-3481OC. PMID: 33651671.
13. GB002 in Adult Subjects With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456998>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
14. Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. Sci Transl Med. 2017;9(413): pii: eaao4583. PMID: 29070699. doi:10.1126/scitranslmed. aao4583

15. Targeting the Right Ventricle in Pulmonary Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01839110>. 05.12.2012 tarihinde bakılmıştır.
16. Trimetazidine in Pulmonary Artery Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02102672>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
17. 17_ Ali MK, Ichimura K, Spiekerkoetter E. Promising therapeutic approaches in pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2021 Aug;59:127-139. doi: 10.1016/j.coph.2021.05.003. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34217109.
18. 18- Subcutaneous Elafin in Healthy Subjects. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522935>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
19. 19- Interventions Against Insulin Resistance in Pulmonary Arterial Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03617458>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
20. 20- An Open-label, Dose-escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Doses of GSK2586881 in Participants With Pulmonary Arterial Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03177603>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
21. 21- Maron BA, Waxman AB, Opatowsky AR, et al. Effectiveness of spironolactone plus ambrisentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (from the [ARIES] Study 1 and 2 Trials). *Am J Cardiol*. 2013;112(5):720–725. PMID: 23751938. doi:10.1016/j.amjcard.2013.04.051301. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
22. 22- A Pilot Study of the Effect of Spironolactone Therapy on Exercise Capacity and Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712620>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
23. 23- A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Phase 2 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Once Weekly Subcutaneous (SC) Injections of a Sustained-Release Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) Analogue, Pemziviaptadil (PB1046), in Adult Subjects With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03556020>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
24. 24- Kawut SM, Archer-Chicko CL, DeMichele A, et al. Anastrozole in pulmonary arterial hypertension. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:360–368. PMID: 27602993. doi:10.1164/rccm.201605-1024OC
25. 25- Pulmonary Hypertension and Anastrozole Trial (PHANTOM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03229499>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
26. 26- Kawut SM, Pinder D, Al-Naamani N, McCormick A, Palevsky HI, et al. Fulvestrant for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2019 Nov;16(11):1456-1459. doi: 10.1513/AnnalsATS.201904-328RL. PMID: 31314997; PMCID: PMC6945473.
27. 27- Howard LS, GE, He J, Watson GMJ, Huang L, Wharton J, Luo Q, Kiely DG, Condcliffe R, Pepke-Zaba J, Morrell NW, Sheares KK, Ulrich A, Quan R, Zhao Z, Jing X, An C, Liu Z, Xiong C, Robbins PA, Dawes T, de Marvao A, Rhodes CJ, Richter MJ, Gall H, Ghofrani HA, Zhao L, Huson L, Wilkins MR. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Jun;18(6):981-988. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1131OC.
28. 28- Olaparib for Pulmonary Arterial Hypertension: a Multicenter Clinical Trial (OPTION). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03782818>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
29. 29- A Phase 2, Dose-Ranging, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Rodatristat Ethyl in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. ELEVATE 2 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04712669>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.
30. 30- Apabetalone for Pulmonary Arterial Hypertension: a Pilot Study. (APPRoAcH-p). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655704>. 05.12.2021 tarihinde bakılmıştır.



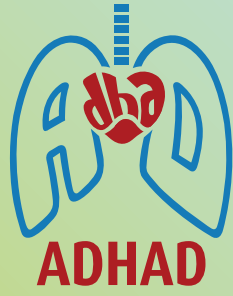
Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

YOL
AÇIK | Upravi
seleksipag

%64
AZALMA
(HR: 0.36, %95 GA: 0.14-0.91)



janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



Akciğer
Damar Hastalıkları
Araştırma Derneği

ISSN 2792-0100



9 772792 010000