

Güncel kılavuzlar ışığında pulmoner hipertansiyonda tedavi algoritmaları

Therapeutic algorithms in pulmonary hypertension in the light of current guidelines

Sercan Okutucu, Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) sıklıkla geç tanınan ve ilerleyici klinik bozulma ve ölümlle ilişkili klinik bir sendromdur. Bununla birlikte, son on yıl içinde etkin tedavi sayısında belirgin bir artış olmuştur. Pulmoner dolaşımdaki işlev bozukluğu olan yolakların saptanması, pulmoner vasküler direnci ve sağ ventrikül yetmezliğinden ölümü azaltacak yeni tedavi hedefleri sağlamıştır. Günümüzde PAH tedavi stratejileri yinelenen kılavuzlar çerçevesinde belirlenmektedir. Tedavi seçeneklerinin uygulanmasında pulmoner arter vazoreaktivitesi, işlevsel kapasite ve tedaviye olan yanıt önem taşımaktadır. Farklı patolojik süreçleri hedefleyen ilaçların varlığı sonucunda, kombinasyon tedavisi PAH'de sıkça kullanılan bir seçenek durumuna gelmiştir. Bu yazıda güncel kılavuzlar ışığında pulmoner hipertansiyonda tedavi algoritmalarının özetlenmesi amaçlanmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 19-26*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner arter hipertansiyonu, tıbbi tedavi, kombinasyon tedavisi

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a clinical syndrome that is often diagnosed late and is associated with a progressive clinical deterioration and death. However, over the past ten years there has been a dramatic increase in the number of effective therapies. Identification of dysfunctional pathways in the pulmonary circulation provided novel therapeutic targets with the goal of reducing pulmonary vascular resistance and death from right ventricular failure. Treatment strategies are determined according to current guidelines. Pulmonary artery vasoreactivity, functional class and response to treatment are important concepts for initiation of medical therapy. With the availability of medications that target different pathologic processes, combination therapy has become a frequently used therapeutic option in PAH. In this paper, we aimed to review the therapeutic algorithms in pulmonary hypertension based on current guidelines. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 19-26*)

Key words: Pulmonary arterial hypertension, medical treatment, combination therapy

Giriş

Pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler dirençte ilerleyici artış ile karakterize bir grup hastalığın oluşturduğu klinik tablodur (1, 2). Son on yılda PAH patogenezi ve tedavisinde elde edilen ilerlemeler kötü prognozlu bu hastalığa olan ilgiyi artırmış ve yeni umutlar doğurmuştur. Tüm bu ilerlemelere rağmen, PAH tanısı hastalığın ancak geç seyrinde konulmaktadır. Ülkemizde de Avrupa geneline benzer bir şekilde, tanı anında hastaların çoğunun fonksiyonel kapasitesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıf III-IV'tür (3, 4). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesindeki deneyimizde göre tanı anında hastaların %82'si DSÖ fonksiyonel sınıf (FS) III-IV'tür (3). Halbuki hastalar erken tanı ve uygun tedaviden yarar görmektedir.

PAH tedavisinde amaç; PAH şiddetini azaltmak, fonksiyonel kapasitesini, yaşam kalitesini düzeltmek, sağ ventrikül işlevlerini iyileştirmek, oluşabilecek tromboembolik yükü azaltmak ve iyi prognoz sağlamaktır. Günümüzde PAH tedavi stratejileri; pulmoner arter vazoreaktivitesine, fonksiyonel kapasiteye ve tedaviye olan yanıtı göre belirlenmektedir. Farklı patolojik süreçleri hedefleyen ilaçların varlığı sonucunda, kombinasyon tedavisi PAH'de sıkça kullanılan bir seçenek durumuna gelmiştir (1, 2). Bu yazıda PAH tedavisinin yönetiminde belirleyici rol oynayan akut vazoreaktivite testi, işlevsel kapasite ve tedavi yanıtına değinilecek; genel önlemler, destek tedavileri, özgül tedaviler ve kombinasyon tedavileri güncel kılavuzlar ışığında incelenecektir.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Sercan Okutucu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 305 17 81 Faks: +90 312 442 64 82 E-posta: sercanokutucu@yahoo.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com
doi:10.5152/akd.2010.126

Hemodinamik çalışma (Sağ kalp kateterizasyonu ve akut vazoreaktivite testi)

PAH' de sağ kalp kateterizasyonu; tanıyı doğrulamak, spesifik tanıyı koymak, PH şiddetini belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek için yapılmalıdır. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında kalp hızı, sağ atriyal basınç, pulmoner arter basıncı, pulmoner kama basınç, kalp debisi (termodilüsyon veya şant varlığında Fick yöntemi), sistemik kan basıncı, pulmoner ve sistemik vasküler direnç, arteriyel ve miks venöz oksijen satürasyonu değerlendirilmelidir. Ayrıca başlangıç sağ kalp kateterizasyonu sırasında kısa etkili pulmoner vazodilatatörler kullanılarak akut vazodilatatör test (vazoreaktivite testi) yapılmalıdır. Vazoreaktivite testi için kullanılacak ilaçlar intravenöz (IV) prostasiklin, IV adenozin ve inhale nitrik oksitir. Bu ilaçların dozları ve veriliş şekilleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Pozitif vazoreaktivite testi önerilen ilaçların kullanılmasıyla; ortalama PAB'de ≥ 10 mmHg azalma ile birlikte, mutlak ortalama PAB değerinin ≤ 40 mmHg değerine ulaşması ve kalp debisinde değişme olmaması veya artış olması olarak kabul edilmektedir. Hastaların sadece %10'unda vazoreaktivite pozitifdir ve bu alt grupta kalsiyum kanal antagonistleri ile tedavide iyi sonuçlar alınmaktadır (1, 2).

Fonksiyonel kapasite

Fonksiyonel kapasitenin ve nefes darlığının değerlendirilmesi tedaviye yanıtı belirlemede ve hastalığın derecesini saptamada oldukça önemlidir. DSÖ New York Kalp Cemiyetinin Fonksiyonel Sınıflama sisteminden yararlanılarak hazırladığı ölçek bu açıdan oldukça yararlıdır (Tablo 2).

Klinik yanıt

Klinik yanıt, invazif olmayan ve invazif bulgular temelinde stabil ve istenilen düzeyde, stabil ancak istenilen düzeyde değil, stabil değil ve kötüleşiyor şeklinde tanımlanabilir:

Stabil ve istenilen düzeyde

Bu durumdaki hastalarda sağ ventrikül yetmezliği bulguları olmamalı, hasta stabil olarak DSÖ-FS I ya da senkopsuz II sınıfında olmalı, hastanın bireysel durumuna göre 6 dakikalık yürüme mesafesi >500 m, doruk maksimal oksijen tüketimi (VO₂) >15 mL/dakika/kg ve beyin natriüretik peptid (BNP)/NT-proBNP plazma düzeyleri normal ya da normale yakın olmalı, perikart efüzyonu olmamalı, triküspit anüler plan sistolik esneme mesafesi (TAPSE) >20 mm, sağ atriyal basınç <8 mmHg ve kardiyak indeksi (KI) ≥ 2.5 L/dakika/m² olmalıdır (1, 2).

Stabil ancak istenilen düzeyde değil

Bu durumdaki bir hasta stabil olmasına karşın, durumu kendisi ve tedavisinden sorumlu hekim açısından istenen düzeyde değildir. Yukarıda stabil ve istenilen düzeydeki hastaların tanımında belirtilen sınırların bir bölümüne ulaşamamaktadır. Bu hastaların yeniden değerlendirilmesi ve bir sevk merkezinde tam bir değerlendirmeden sonra ilave ya da farklı tedaviye gerek olup olmadığının belirlenmesi gerekir.

Stabil değil ve kötüleşiyor

Bu durumdaki hastalarda sağ ventrikül yetersizliğinde ilerlemeye işaret eden semptom ve bulgular vardır, DSÖ-FS' de II'den III'e ya da III'ten IV'e geçiş şeklinde kötüleşme görülmektedir. Uyarıcı nitelikte klinik bulgular ise ödemde artış ve/veya diüretik tedavisinin artırılması gereksinimi, yeni başlayan ya da sıklığı/şiddeti artan RV işlevinde bozukluğa işaret edebilecek anjina ve senkop başlaması ya da senkop sıklığında artıştır. Bu hastalarda supraventriküler aritmiler de görülebilir ve klinik durumun kötüleşmesine yol açar.

Klinik yanıtın yetersiz oluşu özgül tedavilere başlamayı ve kombinasyon tedavilerinin uygulanmasını gerektirmektedir. Yetersiz klinik yanıt tanımı Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 1. Vazoreaktivite testi için kullanılan ilaçlar

İlaç	Veriliş yolu	Yarı-Ömür	Doz aralığı ^a	Artış ^b	Süre ^c
Epoprostenol	IV	3 dakika	2-12 ng/kg/dakika	2 ng/kg/dakika	10 dakika
Adenozin	IV	5-10 saniye	50-350 µg/kg/dakika	50 µg/kg/dakika	2 dakika
Nitrik Oksit ^d	İnhalasyon	15-30 saniye	-	-	5 dakika

^aÖnerilen başlangıç ve maksimum doz; ^bHer bir aşamadaki doz artışı; ^cHer bir aşamadaki veriliş süresi; ^dNitrik oksit için önerilen doz aralığında bir kez

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyonlu hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre sınıflandırılması

Sınıf I: Fiziksel aktivitede kısıtlılık yok. Normal gündelik fiziksel aktivite hastada nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmamaktadır.
Sınıf II: Fiziksel aktivitede hafif derecede kısıtlılık var. Hastalar istirahat halinde iken rahat, fakat normal fiziksel aktivite hastada nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmaktadır.
Sınıf III: Fiziksel aktivitede belirgin bir kısıtlama var. Hastalar istirahat halinde iken rahat, fakat normal fizik aktiviteden daha hafif bir aktivite bile hastada nefes darlığı, yorgunluk, göğüs ağrısı veya presenkop gibi semptomlara neden olmaktadır.
Sınıf IV: Hastalar semptomsuz hiç bir fiziksel aktiviteyi yapamamaktadır. Bu hastalarda sağ kalp yetmezliği bulguları bulunmaktadır. Nefes darlığı ve/veya yorgunluk istirahat halinde iken bile bulunabilmektedir.

Tablo 3. PAH tedavilerine yetersiz yanıt tanımları

Başlangıçta DSÖ-FS II ya da III olan hastalarda yetersiz klinik yanıt:
1. Ulaşılan klinik durum stabil ancak istenilen düzeyde değil şeklinde tanımlanmış
2. Ulaşılan klinik durum stabil değil ve kötüleşiyor şeklinde tanımlanmış
Başlangıçta DSÖ-FS IV olan hastalarda yetersiz klinik yanıt:
1. DSÖ-FS III ya da daha iyi bir aşamaya hızlı geçiş yok
2. Ulaşılan klinik durum stabil ancak istenilen düzeyde değil şeklinde tanımlanmış
DSÖ-FS - Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı, PAH – pulmoner arteriyel hipertansiyon

PAH tedavisi

PAH tedavisi hastalığın ağırlık derecesinin değerlendirildiği, destekleyici ve genel önlemlerin uygulandığı, vazoreaktivitenin değerlendirildiği, etkinliğin belirlendiği ve farklı ilaçlarla girişimlerin birlikte uygulandığı bir tedavi stratejisini kapsar. Vazoreaktivite testine göre belirlenen tedavi stratejisi Şekil 1’de gösterilmektedir.

Genel önlemler

PAH tedavisinde yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir. PAH’li hastalar zorlu fiziksel aktivitelerden kaçınmalıdır. Kısa süreli, aşırıya kaçmayan düzenli egzersizler, dönüşümlü olarak dinlenme dönemleriyle birlikte tavsiye edilebilir. Gebelik durumunda mortalitenin %30-50 olmasından dolayı hastalar kontrasepsiyon yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Bariyer yöntemleri hasta için güvenlidir, fakat kesin bir korunma sağlamaz. Yalnızca progesteron içeren preparatlar kontrasepsiyonda kullanılabilir. Fakat PH tedavisinde kullanılan bazı ilaçların oral kontraseptiflerle etkileşebileceği bilinmelidir. Rahim içi araç kullanılabilir, fakat nadiren neden olduğu vazovagal reaksiyonlar ileri evre PAH’li hastalarca tolere edilemeyebilir. Hastalar influenza ve pnömokok aşılı yapılmalıdır. Kronik ve uzun dönem prognozu kötü olan PAH’de hastalara psikososyal destek verilmelidir (1).

Destek Tedavileri

Antikoagülan tedavi

PH hastalarında postmortem vasküler trombotik lezyon sıklığı yüksektir. Pıhtılaşma ve fibrinoliz anormallikleri de bildirilmiştir. Antikoagülan tedavi, PH’li olgularda yaşam süresini artırır, in situ trombozu, tekrarlayan tromboembolileri engeller. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH), kalıtsal PAH ve anoreksijenlere bağlı PAH hastalarında oral antikoagülasyonu destekleyen kanıtlar vardır; bunlar genellikle geriye dönüktür ve tek merkezli çalışmalardan elde edilen deneyimleri temel almaktadır (5). Diğer PH formları bulunan hastalarda, özellikle şiddetli özofagus varisleriyle seyreden portopulmoner hipertansiyon gibi kanama riskinin yüksek olduğu kişilerde oral antikoagülasyonun potansiyel yararları risklerle birlikte değerlendirilmelidir. Uzun süreli i.v. prostaglandin tedavisi altındaki PAH hastalarında, kısmen kateeterle ilişkili ek bir tromboz riski bulunması nedeniyle, eğer kontrendikasyon yoksa antikoagülasyon uygulanmaktadır.

En sık kullanılan ajan warfarindir. Fakat antikoagülan ajanların etkinlikleri PAH’li olgularda çalışmamıştır. Heparinle yapılmış hayvan deneylerinde PAH’li olgularda heparinin tedaviye ek katkılarının olduğu gösterilmiştir. Oral antikoagülanların IPAH, kalıtsal PAH ve anoreksijenlere bağlı PAH’de kullanımının öneri sınıfı IIa, kanıt düzeyi C’dir. Diğer hastalıklarla bağlantılı PAH (APAH)’ta öneri sınıfı IIb, kanıt düzeyi C’dir. Antikoagülasyonda hedef INR’yi 2-2.5 arasında tutmaktır (5).

Oksijen tedavisi

Hipoksi potent bir vazokonstriktördür (6). Düşük akımlı (2-3lt/dk) devamlı oksijen verilmesiyle ortalama pulmoner arter basıncı (PAB), periferik vasküler rezistans (PVR) azalır; egzersiz kapasitesi, sağ ventrikül işlevleri, gece desatürasyonu düzelir. PH tedavisinde uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Daha çok, kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisi sırasında elde edilen deneyimler kullanılmaktadır (1, 7). Arteriyel kandaki oksijen basıncı sürekli olarak 8 kPa’nın (60 mmHg) altında olduğunda, hastalara günde en az 15 saat boyunca >8 kPa’lık bir arteriyel kan oksijen basıncı elde etmek için oksijen uygulanması önerilmektedir. Semptomatik yarar gözlemlenen ve egzersiz sırasında oksijenle düzeltilebilen desatürasyonu gözlenen hastalarda ayaktan oksijen tedavisi düşünülebilir. Oksijen tedavisinin öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C’dir.

Diüretikler

Semptomların düzeltilmesinde, sağ kalp yetmezliğiyle sıvı birikimini engellemede etkindir. Diüretik tedavisi, büyümüş sağ kalp boşluklarının sol kalp fonksiyonlarını baskılamasıyla oluşan nefes darlığını da azaltmaktadır. Sağ veya sol kalp yetmezliği olan hastalarda uygulanan diüretik tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi uzun dönem çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Buna karşın furosemid en sık kullanılan diüretiktir. Hastalarda hipokaleminin ve intravasküler hacim azalmasının prerenal yetersizliğe yol açmasını önlemek için, böbrek işlevinin ve kan biyokimyasının izlenmesi önemlidir. Potasyum tutucu diüretiklerden olan amiloride analogları, hayvan modellerinde pulmoner hipertansiyonu indükleyen hipoksi oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (7, 8). Diüretik tedavisinin öneri sınıfı I, kanıt düzeyi C’dir.

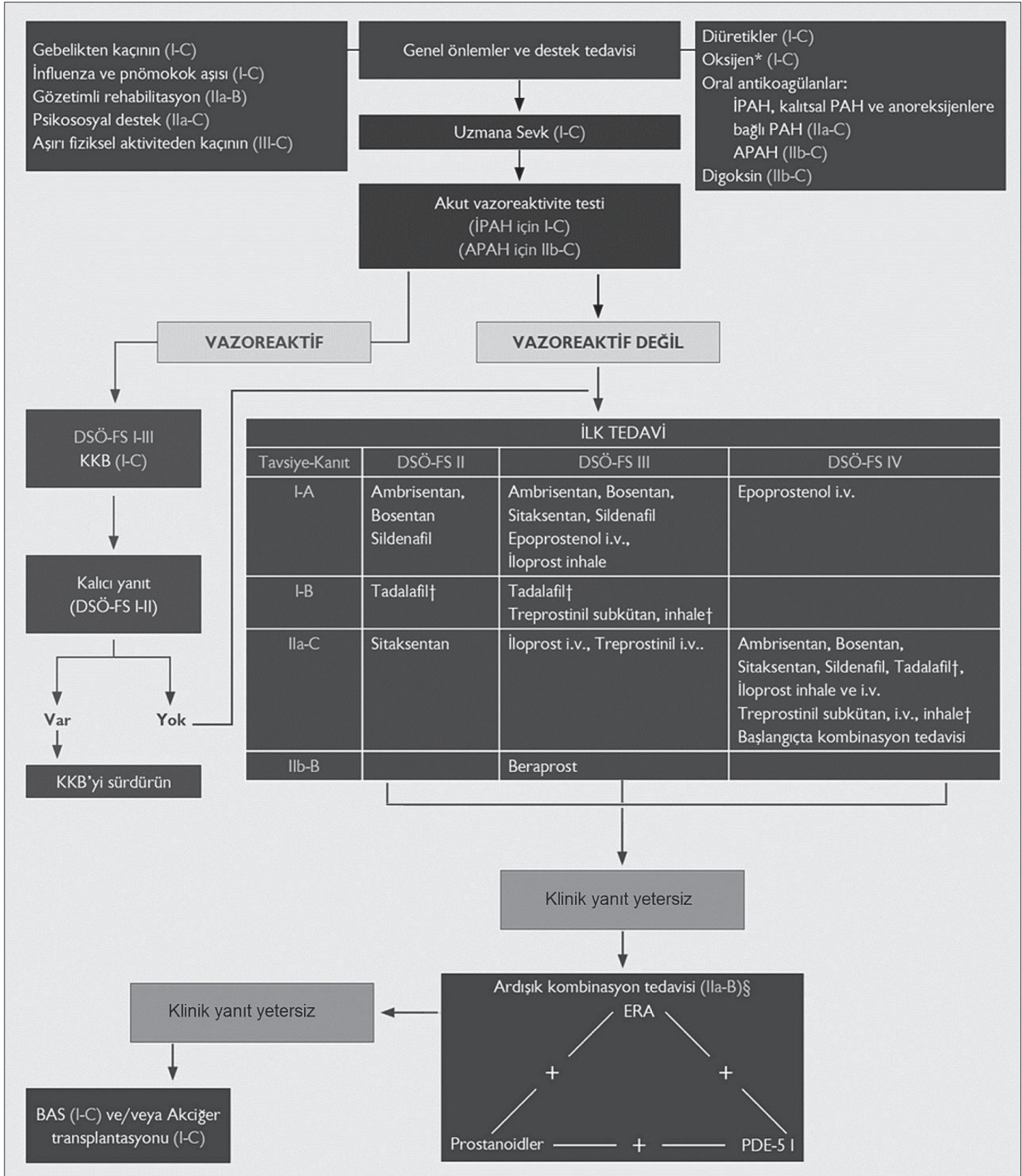
Digoksin

PH’de digoksin; semptomları düzeltmede, diüretik tedavisine cevap vermeyen venöz konjesyonla, sağ ve sol kalp yetmezliği bulgularının varlığında ve supraventriküler aritmilerde kullanılması semptomatik yarar sağlamaktadır (5, 9). Digoksin tedavisinin öneri sınıfı II, kanıt düzeyi B’dir.

Özgül Tedaviler

Kalsiyum kanal blokerleri

Düz kas hücreleri hipertrofisi, hiperplazisi ve vazokonstriksiyonunun IPAH patogenezinde rolü olduğu uzun süredir bilinmektedir ve bu nedenle 1980’lerin ortalarında geleneksel vazodilatatörlerin, özellikle de kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) kullanılması başlanmıştır. KKB’lerin etkisini morfolojik değişikliklerin



Şekil 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında (yalnızca 1. gruptaki hastalarda) kanıta dayalı tedavi algoritması (1. kaynaktan uyarlanmıştır)

*Arteriyel kan O₂ basıncını ≥ 8 kPa (60 mmHg) düzeyinde tutmak için

†Avrupa Birliği'nde ilaç ruhsatlandırma kurumu incelemesi altında

§DSÖ-FS II için IIa-C

APAH - diğer hastalıklarla bağlantılı pulmoner arteriyel hipertansiyon, BAS - balonlu atriyal septostomi, DSÖ-FS - Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı, ERA - endotelin reseptör antagonisti, İPAH - idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, KKB - kalsiyum kanal blokleri, PDE5 I - fosfodiesteraz tip-5 inhibitörü

henüz gelişmediği hastalarda gösterdikleri düşünülmektedir (1, 10). Bu ilaçların kardiyak işlevler üzerine olumsuz etkileri nedeniyle yalnızca vazoreaktivite testine yanıt veren hastalarda kullanılması önerilmektedir. İdiyopatik PAH hastalarının %10-15'lik bir kısmında vazoreaktivite testi pozitifdir (1, 10). Zaman içinde vazoreaktivite testi negatifleşebilir, hastalar yakından takip edilmeli ve vazoreaktivite testi tekrarlanmalıdır.

KKB tedavisi, PAB ve PVR'yi azaltarak sağ ventrikül hemodinamisini iyileştirir, semptomları düzeltir, yaşam süresini ve kalitesini artırır. İstirahat halinde iken kalp hızına göre verilecek ajan seçilmelidir. Kalp hızı >100 atım/dk ise diltiazem, <100 atım/dk ise nifedipin veya amlodipin tercih edilir. Kardiyak işlevleri azaltıcı etkinliği nedeniyle verapamil tedavide tercih edilmez (1, 10).

Bu ilaçların İPAH'ta etkinliği gösterilmiş günlük dozları görece yüksektir; nifedipin günde 120-240 mg, diltiazem ise günde 240-720 mg uygulanmakta, amlodipin dozunda ise 20 mg'ye kadar çıkılmaktadır. Tedaviye günde iki kez 30 mg yavaş salımlı nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük bir dozla başlanması ve dikkatle ve yavaş yavaş artırılarak tolere edilen maksimum doza çıkılması önerilmektedir. Doz artırımında sınırları faktörler genellikle sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödemdir (1, 10).

Pozitif vazodilatör yanıt ölçütlerine uyan ve KKB tedavisi uygulanan İPAH hastaları gerek güvenlik, gerekse etkinlik açısından yakından izlenmeli ve ilk yeniden değerlendirme tedavinin 3. ayında yapılarak sağ kalp kateterizasyonu yinelenmelidir. Vazoreaktivite değerlendirmesi yapılmayan ya da bu değerlendirilmede negatif sonuç alınan hastalarda şiddetli olabilecek yan etkilere (örn. hipotansiyon, senkop ve sağ ventrikül yetmezliği) yol açabileceği için KKB tedavisi başlatılmamalıdır.

Prostanoidler

Prostaglandinler, vazoreaktif etkileri uzun süreden beri bilinen ajanlardır, vasküler düz kas hücrelerinde sıklıkla adenosin monofosfat üretiminde artış aracılığıyla vazodilatasyona neden olurlar. Bu ajanların vazodilatasyon yapıcı etkilerinin yanında antitrombosit, anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar etkileri de vardır. Bu etkilerin prostanoidlerin uzun süreli faydalı etkilerine yardımcı olduğu düşünülmektedir (1, 11). Farklı farmakokinetik özellikleri olan, ancak benzer nitelikte farmakodinamik özellikler taşıyan kararlı analogların sentezlenmesinden sonra prostasiklinin PAH hastalarında klinik kullanım alanı genişletilmiştir.

Epoprostenol

Sentetik prostasiklin türevidir. Yarılanma süresi kısa olduğu için (2-3 dk) infüzyon şeklinde verilir. Epoprostenol İPAH veya bağ doku hastalığı ilişkili PH olgularında semptomları, yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesini ve hemodinamik özellikleri iyileştirir (12, 13). Epoprostenol tedavisi 2-4 ng/kg/dakika dozunda başlanır ve yan etkiler (kızarma (flushing), baş ağrısı, ishal ve bacak ağrısı) tarafından sınırlanmadığı doza kadar artırılır. Çoğu hastada optimal doz 20-40ng/kg/dakikadır (1). Son evre hastalarda (fonksiyonel kapasite IV) kılavuzlar IV epoprostenol ilk tercih edilmesi gereken ilaç olarak önermektedir.

Uygulama yoluyla ilişkili ciddi istenmeyen olaylar arasında pompa işlev bozukluğu, uygulama yerinde lokal enfeksiyon, kateterin tıkanması ve sepsis bulunmaktadır. Son dönemde santal venöz kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bir kılavuz geliştirilmiştir. Bazı hastalarda "rebound" PH'ye ve hastalık semptomlarının ağırlaşmasına, hatta ölüme neden olabileceği için, epoprostenol infüzyonu aniden kesilmemelidir. Ülkemizde bu ajanın olmaması ileri evre olguların tedavisinde büyük bir eksiklik yaratmaktadır, evre IV 'de kullanılabilen tek ajan intravenöz iloproprostur.

İloprost

İnfüzyon veya inhalasyon yolu ile verilen prostasiklin türevidir. İnhalasyon yolu ile uygulandığında semptomları, egzersiz kapasitesini, işlevsel sınıfı, hemodinamik özellikleri ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Yarılanma süresinin kısa olması nedeniyle günde 6-9 nebül uygulamak gerekir. İnhalasyon iloproprost İPAH dışında bağ doku hastalıkları ilişkili PH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) olgularında da ruhsatlandırılmıştır (1, 14). İloprost, PH tedavisi için ülkemizde ruhsatı bulunan tek prostasiklin türevidir. İnhalasyon iloproprost genellikle iyi tolere edilir, en sık görülen yan etkiler kızarma ve çene ağrısıdır. Az sayıda PAH ve KTEPH hastasını kapsayan küçük bir seride intravenöz yoldan kesintisiz iloproprost uygulamasının epoprostenol uygulaması kadar etkili olduğu gösterilmiştir (1). DSÖ-FS III-IV hastalarda iloproprost intravenöz olarak kullanılabilir.

Treprostinil

Epoprostenolün trisiklik benzidin analogu olup yarılanma süresi uzundur. Subkutan olarak mikroiinfüzyon pompası ve küçük bir kateterle uygulanmaktadır. Doza bağlı olarak 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) artışa neden olmaktadır. Semptomlar, yaşam kalitesi ve pulmoner hemodinamik parametreler üzerine olumlu etkileri vardır. Treprostinil ile en yaygın istenmeyen etki, infüzyon yerinde ağrıdır ve aktif ilaç grubundaki hastaların %8'inde tedavinin kesilmesine, hastaların bir bölümünde de doz artırımının sınırlanmasına neden olur (1, 15).

Beraprost

Oral olarak kullanılan ilk prostanoid analogudur. İlk çalışmalarda elde edilen faydalı etkiler yalnızca 3-6 aylık bir süre devam edebilmiştir. En sık yan etkileri arasında baş ağrısı, flushing, çene ağrısı ve ishal bulunmaktadır (1, 16).

Fosfodiesteraz inhibitörleri

Siklik guanozin monofosfat (GMP)-özümlü fosfodiesteraz 5'in (PDE-5) seçici inhibitörü olan sildenafil etkisini hücre içindeki siklik GMP düzeyini artırarak gösterir (17). Siklik GMP düzeyinin artması vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur, ayrıca antiproliferatif etkileri de vardır (17, 18).

Küçük kontrollü olmayan birkaç çalışmada PAH olgularında sildenafilin olumlu etkileri bildirilmiştir. SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension) çalışmasında (19) sildenafilin PAH olgularında egzersiz kapasitesini arttırdığı, işlevsel kapasiteyi ve hemodinamik verileri düzelttiği ortaya konmuştur. Bu çalışmanın sonucunda 2004 yılında FDA (Food and Drug Administration)

PAH'li hastalarda sildenafil tedavisini (günde 3 kez 20 mg) onaylamıştır. Sildenafil, PH tedavisi için ülkemizde ruhsatı bulunan tek fosfodiesteraz inhibitörüdür.

Tadalafil günde bir kez uygulanan başka bir PDE-5 inhibitörüdür. Başlangıçta erektil disfonksiyonda kullanılan bu ilaç 406 hastanın katıldığı (yaklaşık % 50'si bosentan kullanan) randomize klinik bir çalışmada PAH olgularında egzersiz kapasitesini artırdığı, işlevsel kapasiteyi ve hemodinamik verileri düzelttiği ortaya konmuştur (20). Faydalı etkilerinin uzun süreli olduğu ve yan etkilerinin sildenafille benzediği gösterilmiştir (1).

Endotelin reseptör antagonistleri (ERA)

PAH patogenezi karmaşık ve henüz tam anlaşılammış olmakla birlikte endotelin-I (ET-1) üretiminin artması da öne sürülen mekanizmalardandır. ET-1 güçlü bir vazokonstriktör ve mitojendir. ET-1 düzeyleri PAH'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (21). Hastalığın derecesi ve prognozu ile ilişkili bulunması ERA'lerin tedavide kullanılabilmesini düşündürmüştür. Endotelin reseptörleri 2 tiptir. ET-A reseptörü düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyonundan ve proliferasyonundan sorumludur. ET-B reseptörü endotel hücrelerinde NO ve prostasiklin salgılanmasını sağlar ve ET yıkımını artırır; düz kas hücrelerinde ise proliferasyon ve vazokonstriksiyonu uyarır (22). ET-B reseptörünün bu dual etkisi nedeniyle hem ET-A hem de ET-B reseptör blokerlerinin seçici ET-A reseptör blokerlerine üstün olup olmadıkları belli değildir.

Oral yolla uygulanan hem ET-A hem de ET-B reseptör blokajı yapan bosentan PAH hastalarında denenen ilk ERA'dır. Bosentan tedavisi PAH'li hastalarda (idiyopatik, bağ doku hastalığıyla ilişkili ve Eisenmenger sendromu) beş randomize kontrollü çalışmada (pilot çalışma, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5 ve EARLY) egzersiz kapasitesini artırdığı, işlevsel kapasiteyi ve hemodinamik verileri düzelttiği ortaya konmuştur. EARLY çalışmasında bosentan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel kapasitesi II olan IPAH hastalarında denenmiştir (23). Bu çalışmada bosentan ile PVR'de %23 azalma ve klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede anlamlı uzama sağlanmıştır. Ayrıca 6 dakika yürüme mesafesiyle belirlenen egzersiz kapasitesinde de iyileşme eğilimi saptanmıştır. EARLY çalışması erken dönemde PAH tedavisinin hastalığın ilerlemesini yavaşatabileceğini göstermiştir. Bosentan tedavisi günde 2 kez 62.5 mg dozunda başlanır ve sonraki 4 haftada giderek artırılarak günde 2 kez 125 mg doza çıkarılır. Hastaların yaklaşık %10'luk bir kısmında transaminazlarda yükselmeye yol açtığından aylık karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) takibi gerekmektedir (1, 24). Bosentan, PH tedavisi için ülkemizde ruhsatı bulunan tek endotelin reseptör antagonistidir.

Sitaxentan ve ambrisentan selektif ET-A reseptör antagonistleridir. Sitaxentan oral yolla kullanılır. Sitaxentan iki farklı klinik randomize çalışmada (STRIDE 1 ve 2) DSÖ-FS II-III PAH'li hastalarda (IPAH ve bağ doku hastalığı ilişkili PAH) denenmiştir (25). Hastaların egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik özelliklerinde düzelme izlenmiştir. Günde 100 mg kullanılan sitaxentan ile anormal KCFT yüksekliği %3-5'tir. Aylık KCFT kontrolü gerekmektedir. Sitaxentan ile warfarin arasında etkileşim olduğundan warfarin tedavisinde doz azatımı yapılmalıdır. Ambrisentan sulfonamid olmayan, propanoik asit sınıfındadır. Ambrisentan bir pilot çalışma ve iki farklı klinik randomize çalışmada (ARIES 1 ve 2)

PAH'li hastalarda (IPAH, bağ doku hastalığı ilişkili PAH ve HIV enfeksiyonu) denenmiştir (26). Hastaların semptomlarında, egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik özelliklerinde düzelme izlenmiştir. Ambrisentan 5-10mg dozunda kullanılmaktadır. KCFT yüksekliği hastaların %0.8-3'lük bir kısmında gözlenmektedir. Bosentan ve sitaxentan ile KCFT yüksekliği gözlenen birçok hasta günlük 5 mg ambrisentan tedavisini iyi tolere etmektedir (1).

Güncel kılavuzlarda konjenital kalp hastalığına bağlı olmayan PH'si olan ve fonksiyonel kapasitesi evre II olan hasta gruplarına bosentan, ambrisentan, sitaxentan, sildenafil veya tadalafil'in verilebileceği belirtilmektedir (1, 2). Çok pahalı olan bu ilaçların ülkemizde fonksiyonel kapasitesi II olan her hastaya başlanıp başlanmamasını tartışmak yararlı olacaktır. Tüm fonksiyonel kapasitesi II olan hastalara bu ilaçları başlamakta, "daha kötü fonksiyonel kapasite II" olan olgular tanımlanıp tedavinin bu hastalara başlanması ülkemizde masrafları azaltmak açısından yararlı olabilir. "Daha kötü fonksiyonel kapasite II" hastalarının belirlenmesinde hastanın kliniği ve bazı diğer parametreleri değerlendirmekte yarar vardır. Genelde sağ ventrikül disfonksiyonu ve dilatasyonu, sağ atriyum basınç yüksekliği, kardiyak debi düşüklüğü, periferik vasküler direnç 320 dyn/cm² üzeri olan hastalarda prognoz daha kötüdür (2). Bunun yanı sıra skleroderma gibi hızlı ilerleyen hastalarda da prognoz daha kötüdür. Bu hastalara tedavinin Evre II'de başlanması gerekebilir.

Kombinasyon tedavisi

Kombinasyon tedavisi terimiyle endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz Tip-5 inhibitörleri, prostanoidler ve diğer yeni maddeler gibi PH'ye özgü ilaç sınıflarından birden çok ilacın birlikte kullanılması ifade edilmektedir. Kombinasyon tedavisi konusunda, kombinasyon ilaçlarının seçimi, optimum zamanlama ya da ardışık kombinasyon, ne zaman ilaç değişikliği yapılacağı ve ne zaman kombinasyona geçileceği gibi birçok soru yanıt beklemektedir. Monoterapiye yeterince yanıt vermeyen hastalara kabul edilmiş PAH ilaçlarıyla, kombinasyon tedavisi tavsiye edilmektedir, ancak kombinasyon tedavisi yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde uygulanmalıdır.

Son yıllarda PH tedavisinde, kombinasyon tedavisinin olumlu sonuçlarını bildiren çalışmaların sayısı artmaktadır. Sildenafil kombinasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile sildenafilin birlikte kullanımında 6 dakika yürüme testi ve Borg dispne skorunda düzelme ortaya konmuştur (27, 28). Bosentan-sildenafil kombinasyonu ile tedavinin üçüncü ayında gerek 6 dakika yürüme testi gerekse kardiyopulmoner egzersiz testinde olumlu etkiler elde edilmiştir. COMPASS çalışmasında uzun dönem bosentan kullanan olgulara sildenafil verilmiş ve 25 mg sildenafil tedavisiyle PVR'nin ve ortalama PAB'nin azaldığı fakat kalp debisinin arttığı gösterilmiştir (29). EARLY çalışmasına 141 katılan hastalardan daha önce sildenafil tedavisi uygulanmış (DSÖ-FS II PAH hastalarında bosentan) alt grupta tedaviye bosentan eklenmesinin hemodinamik etkisi, daha önce sildenafil tedavisi uygulanmamış hastalardan farklı değildir (23). Bosentan ve sildenafil kombinasyonunun en önemli özelliği her iki ilacında CYP3A4 enzimini etkilemesidir. Çeşitli çalışmalarda kombinasyon tedavisinin bosentan düzeyini %50 artırdığı, sildenafil düzeyini ise %40 azalttığı saptanmıştır. Bu etkileşimin klinik önemi tam olarak bilinmemektedir (1). Sildenafil ile

piyasadaki diğer iki ERA olan sitaksentan ve ambrisentan arasın-
da herhangi bir farmakokinetik etkileşim bildirilmemiştir.

Prostasiklin analoglarıyla sildenafil kombinasyonunun sinerjistik etkileri hayvan modellerinde ortaya konmuştur. İdiyopatik PAH'li olgularda inhale iloprost ve sildenafilin birlikte kullanımının PAB'yi daha da düşürdüğü ve kalp debisini arttırdığı bildirilmiştir. Sildenafilin subkutan treprostinil ile kombinasyonundan da olumlu sonuçlar elde edilmiştir. PHIRST (20) çalışmasında bosentan ve tadalafil; PACES (30) çalışmasında sildenafil ve epoprostenol kombinasyonlarıyla olumlu klinik sonuçlar elde edilmiştir.

TRIUMPH çalışması daha önce bosentan ya da sildenafil tedavisi uygulanmış hastalarda inhale treprostinilin etkisini araştırmıştır. Birincil son nokta olan doruk ilaç düzeyinde 6DYT sonucu plaseboya göre 20 m iyileşmiştir. Borg dispne indeksi, işlevsel sınıf ve klinik tablonun ağırlaşması açılarından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (31).

Göreceli olarak küçük çaplı BREATHE-2 çalışmasında başlangıçta epoprostenol-bosentan kombinasyonu uygulanmasının hemodinamik etkilerinin, tek başına epoprostenol tedavisine göre daha iyi olduğu yönünde bir eğilim saptanmıştır (32). STEP-1 çalışmasında 12 hafta boyunca bosentana ek olarak inhale iloprost tedavisi uygulanmasının güvenlik ve etkinliği ele alınmış ve inhalasyon sonrası altı dakika yürüme mesafesinde 26 metre düzeyinde bir artış olduğu belirlenmiştir (33). Bunun tersine, yine bosentana inhale iloprost eklenmesinin etkilerinin değerlendirildiği COMBI çalışması, önceden planlanmış bir yararsızlık analizinde 6 dakikalık yürüyüş mesafesi ya da klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre üzerinde herhangi bir etki gösterilememesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır (34).

Kombinasyon tedavisiyle, tedavi etkinliği artırılırken, birçok ilaç-ilaç etkileşimi oluşabilmektedir. Bosentan sitokrom P450 izoenzimleri CYP3A4 ve CYP2C9'u indükleyici etki yapar. Bu izoenzimler tarafından metabolize edilen ilaçlar bosentan ile birlikte uygulandığında plazma konsantrasyonları düşecektir. Bosentan da bu enzimler tarafından metabolize edilir, dolayısı ile bu enzimlerin inhibisyonu plazma bosentan konsantrasyonunda artışa neden olabilir (1).

Sildenafil sitokrom P450 izoenzimleri CYP3A4 (temel yol) ve CYP2C9 (minör yol) tarafından metabolize olur. Sildenafil; CYP3A4 substratlarıyla, CYP3A4 substratları ve beta adrenoseptör blokerleriyle birlikte uygulandığında biyoyararlanımında artış ve yıkımında azalma olur. Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin ve sarı kantaron (St John's Wort) gibi CYP3A4 indükleyici maddeler sildenafil düzeylerinde anlamlı bir azalmaya neden olabilir. Zayıf bir CYP3A4 inhibitörü olan taze grefurt suyuyla sildenafil düzeylerinde hafif bir artış olur.

Deneyisel bileşikler ve alternatif tıbbi stratejiler

Serotonin antagonistleri, adrenomedüllin, vazoaaktif intestinal peptid, retinoidler, Rho-kinaz inhibitörleri, anjiyopietin-1, imatinib ve gen tedavisi ileri de PAH tedavisinde kullanılması düşünülen diğer tedavi yöntemleridir (1).

Girişimsel ve cerrahi tedaviler

Vazodilatör ilaçlara cevap vermeyen uygun olgularda girişimsel veya cerrahi tedaviler yapılabilir.

Atriyal septostomi: İleri evre PAH'li olgularda uygulanan girişimsel yöntemdir. Böylece sağ ventrikül diyastol sonu basıncı azalır, yaşam süresi uzar. Operasyonda mortalite yüksektir. Ağır kalp yetmezliği bulunan, tekrarlayan senkopları olan olgularda kontrendikedir (1, 35).

Akciğer transplantasyonu: Tek veya çift akciğer transplantasyonu ve/veya kalp transplantasyonu ile birlikte yapılmaktadır. Tek akciğer transplantasyonu ile PAB azalır. Semptomlar iyileşir, sağ kalp disfonksiyonu ve yetmezliği düzelir. Transplantasyon için sağ -ventrikül disfonksiyonu, sağ ventrikül diyastol sonu basıncı >15 mmHg, NYHA sınıf III-IV, ortalama PAB >40mmHg, PVR>900 dyn/cm⁻⁵ olmalıdır (1, 35).

Pulmoner tromboendarterektomi (TEA): PAH'li olgularda ana lob büyük segment arterlerindeki organize trombotik yapıların çıkartılmasıdır. KTEPH'li hastalara yapılan pulmoner tromboendarterektomi sonrasında pulmoner hemodinamik özellikler düzelir, egzersiz kapasitesi artar, sağ ventrikül işlevleri toparlar (1, 35).

Sonuç

PAH sıklıkla geç tanınan ve ilerleyici klinik bozulma ve ölümlle ilişkili klinik bir sendromdur. Son on yıl içinde etkin tedavi sayısında belirgin bir artış olmuştur. PAH'ta tedavi stratejileri daha karmaşıklaşmıştır ve tedavi seçenekleri pulmoner arter vazoreaktivitesine, işlevsel kapasiteye ve tedaviye olan yanıtı göre başlanmaktadır. Farklı patolojik süreçleri hedefleyen ilaçların varlığı sonucunda, kombinasyon tedavisi PAH'ta sıkça kullanılan bir seçenek durumuna gelmiştir. Fakat tüm gelişmelere karşın aydınlatılamamış birçok nokta vardır. Özgül tedavilerin yanı sıra konvansiyonel tedavilerin etkin kullanımı, aşılama, kontrasepsiyon, egzersiz hastalarda hayat kalitesinin artırılmasına yönelik düzenlemelere ihtiyaç duyulan konulardan birkaçıdır. Zaman içinde tedavi seçeneklerimiz artsa da, bugüne kadar yapılmış tüm çalışmalarda, önemli oranda hasta klinik kötüleşme göstermektedir ve ek tedavilere gereksinim duyulmaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Galie N, Hoesper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493-537.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009; 119: 2250-94.
- Tokgözoğlu L, Akdoğan A, Okutucu S, Kaya EB, Aytemir K, Özkutlu H. Two years of multidisciplinary diagnostic and therapeutic experience in patients with pulmonary arterial hypertension. Turk Kardiyol Dern Ars 2009; 37: 378-83.

4. Kayıkcioglu M, Kultursay H. Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008; 8: 279-85.
5. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 91-115
6. Weissmann N, Tadic A, Hanze J, Rose F, Winterhalder S, Nollen M, et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase-derived H₂O₂. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L683-90.
7. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S78-84.
8. Hoeper MM. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Herz* 2005; 30: 326-31.
9. Peacock A, Naeije R, Galie N, Reeves JT. End points in pulmonary arterial hypertension: the way forward. *Eur Respir J* 2004; 23: 947-53.
10. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28.
11. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
12. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
13. Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
14. Wilkens H, Guth A, Konig J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218-22.
15. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-7.
16. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
17. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343: 1342.
18. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
19. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
20. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
21. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A. Endothelin-1 in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1967-8.
22. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
23. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
24. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
25. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-56.
26. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010-9.
27. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J* 2004; 24: 339-40.
28. Morice AH, Mulrennan S, Clark A. Combination therapy with bosentan and phosphodiesterase-5 inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 180.
29. Gruenig E, Michelakis E, Vachiery JL, Vizza CD, Meyer FJ, Doelberg M, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1343-52.
30. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.
31. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-22.
32. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
33. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
34. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691-4.
35. Manes A, Marinelli A, Palazzini M, Negro L, Leci E, Gambetti S, et al. [Pulmonary arterial hypertension. Part II: Medical and surgical treatment]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2009; 10: 366-81.