

# Ağır idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda uzun süreli oral tedavinin etkinliği ve inhale iloprost tedavisinin katkıları

*Efficacy of long-term oral monotherapy and additional effect of inhaled iloprost in patients with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension*

Zeynep Pınar Önen, Tamer Sayın\*, Öznur Akkoca Yıldız, Özlem Özdemir Kumbasar, Gülseren Karabıyıkoglu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve \*Kardiyoloji Anabilim Dalları, Ankara, Türkiye

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH), nadir görülen, hızlı ilerleyen, pulmoner arter basıncının (PAB) ve pulmoner vasküler rezistansın (PVR) artması nedeniyle sağ kalp yetmezliği ve ölüme yol açabilen yıkıcı bir hastalıktır (1, 2). Bugün için, 3 grupta yer alan ilaçlar İPAH tedavisinde, kanıta dayalı düzeylerde kılavuzlardaki yerini almıştır (3, 4). Ancak İPAH hala tedavi edilebilir bir hastalık değildir ve tek ajanla tedavi ise beklenen hedeflere ulaşmaktan çok uzaktır (1-4).

Literatürde farklı kombinasyon tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek için yapılmış sınırlı sayıda çalışma ve sadece 2 tane plasebo kontrollü çalışma görülmektedir (5, 6). Ülkemizden yapılan yayınlara bakıldığında ise İPAH olgularının kombinasyon tedavisi ile ilgili vaka sunumları ve gözleme dayalı genel deneyimlerin içinde bildirilen olguların dışında, yapılmış bir çalışma olmadığı görülmektedir (7, 8).

Prospektif olarak oral bosentan veya sildenafil tedavisi alan ağır İPAH olgularının monoterapiye verdikleri yanıtı, klinik kötüleşme zamanlarını ve eklenen inhale iloprost tedavisinin klinik kötüleşme zamanı üzerine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Sağ kalp kateteri yapılan, hemodinamik ölçümlerle, kılavuzlara göre tanısı İPAH olarak doğrulanmış 23 olgu çalışmaya alındı (4). Olgular verilecek tedavi ve yapılacak işlemler için yazılı onam formu verdi ve 3 aylık aralıklarla izlendi.

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için belirlenen hedef klinik kötüleşme zamanıydı; 1) Semptom şiddetinin ve dispne skorlarının artışı, 2) Egzersiz toleransının azalması ve 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) 50 metre ve üzerinde düşme veya 3) Ölüm.

Toplam 15 olguya ilk ay 2x62.5mg/gün ve sonrasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olmamak koşuluyla, 2x125mg/

gün bosentan reçete edildi. Sekiz olguya ise sildenafil 3x25 mg/gün dozundan başlandı. Klinik kötüleşme zamanında doz 3x50 mg/gün olacak şekilde artırıldı.

En az 1 yıl süreyle oral monoterapi alan olgulardan stabilize olan veya düzelenler çalışma dışı bırakıldı, geriye 12 olgu kaldı. Klinik kötüleşme zamanları tanımlanan olgular hastaneye yatırıldı ve inhale iloprost tedavisi, doz titre edilerek oral monoterapiye eklendi. Tedavi dozunun ortanca değeri 100 µg/gün olup, 6 kez bölünmüş dozlarla verildi.

Olguların demografik ve hemodinamik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Sağ kalp kateteri sırasında yapılan vazoreaktivite testinde tüm olguların yanıtı negatifti. Alt grup analizlerine bakıldığında sildenafil ve bosentan alan gruplar arasında farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Oral monoterapilerin başlangıç değerine göre Borg dispne skorunu ortalama 0.4 puan azalttığı, 6DYM'de ortalama 125 metrelik bir artış sağladığı, perikart sıvısını ise 8 olgudan 3 olguya kadar indirdiği görüldü (hepsi için  $p<0.0001$ ). Elde edilen değerler sildenafil ve bosentan için benzerdi.

Inhale iloprost tedavisinin eklenmesi sonrasında ortalama 6DYM'de monoterapi üzerine ek 27 metrelik artış sağlandı ( $p<0.001$ ) ve tedavisiz döneme göre toplam artış 152 metreye ulaştı. Ortalama Borg dispne skorunda da ek 0.8'lik bir düşüş getirdi ( $p<0.001$ ). Sildenafil veya bosentan ile yapılan kombinasyonlar arasında alt grup analizlerinde fark yoktu.

Tüm olgular yan etkiler açısından izlendi. Bosentan alan olguların hiçbirinde, karaciğer enzimlerinde ilaç dozlarını azaltmayı veya kesmeyi gerektiren bir artış olmadı. Tüm ilaçlarla en sık görülen yan etki baş ağrısıydı. Inhale iloprost eklendikten

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Zeynep Pınar Önen, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 595 60 88 Faks: +90 312 319 00 46 E-posta: zponen@yahoo.com

© Telif Hakkı 2010 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2010 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

doi:10.5152/akd.2010.146

**Tablo 1. Kombinasyon tedavisi alan İPAH olgularının oral monoterapi öncesi genel özellikleri**

Değişkenler	Değerler
Yaş, yıl	44±12
Cinsiyet, Kadın/Erkek, n	6/6
Medeni durum, Evli/Bekar, n	11/1
Eğitim durumu, İlköğretim/Üniversite mezunu, n	6/6
NYHA Fonksiyonel Sınıfı, n	
I	0
II	0
III	2
IV	10
Arter kan gazında	
PaO <sub>2</sub> , mmHg	51±10
SaO <sub>2</sub> , %	83±8
Uzun süreli oksijen tedavisi, alan/almayan, n	10/2
Başlangıç 6 dakika yürüme mesafesi, m	182±156 (0-380)
İstirahat Borg Dispne Skoru	4.3±2.6
6DYT sonrası Borg dispne skoru artışı	2±1
Bilgisayarlı tomografi ile pulmoner arter çapı, mm	37±5
Doppler EKO ile sistolik PAB, mmHg	96±19 (55-125)
Doppler EKO ile perikart sıvısı, Var/Yok, n	4/8
Pro-BNP, pg/mL	2512±169
Sağ kalp kateterizasyon ile hemodinamik ölçümler, mmHg	
Sağ atriyum basıncı	10±3
Sağ ventrikül basıncı	70±18
Sistolik pulmoner arter basıncı	70±17
Diyastolik pulmoner arter basıncı	32±10
Ortalama pulmoner arter basıncı	46±11
Pulmoner kapiller uç basıncı	10±2
Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (en küçük ve en büyük değer) ve ortanca (en küçük ve en büyük değer) olarak ifade edilmiştir. Nominal veriler için sayısal ifade kullanılmıştır	
EKO- ekokardiyografi, İPAH - idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, NYHA- New York Kalp Cemiyeti, PaO <sub>2</sub> - parsiyel oksijen basıncı, Pro-BNP- pro-beyin natriüretik peptit, SaO <sub>2</sub> - oksijen saturasyonu, 6DYT- 6 dakika yürüme testi	

sonra görülen en sık yan etki ise yüzde kızarma oldu. Tedavi süresince ölüm gözlenmedi.

Olguların tedavi öncesi kötü prognoz belirleyicileri olan; senkop öyküleri, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfları ve perikardiyal sıvıları vardı. Yine 6DYM sonuçları kötü prognoz için sınır değer olarak kabul edilen 380 metrenin altındaydı (9). Bu nedenle monoterapi ile elde edilen değişiklikler, istatistiksel düzeyde anlamlı olsa da, kötü prognoz kriterlerinin üzerindeki bir değere çıkamıyordu. Ayrıca monoterapinin 6. ayında maksimum değere

**Tablo 2. İPAH olgularına monoterapi ve kombinasyon tedavilerinin etkileri**

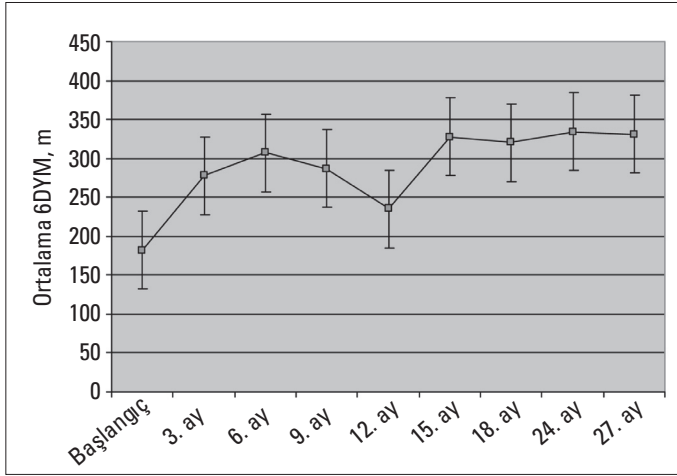
Değişkenler	Oral Monoterapi	Kombinasyon Tedavisi	*p
Borg dispne skoru	3.9±2.5	3.1±2.0	<0.001
6 Dakika yürüme mesafesi, m	307±114	334±147	<0.001
Doppler EKO ile sPAB, mmHg	91±21	96±22	>0.05
Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.			
* bağımsız örneklem t testi,			
EKO - ekokardiyografi, İPAH - idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, sPAB - sistolik pulmoner arter basıncı			

çıkmasına rağmen, bu değeri uzun süre koruyamayıp tekrar bazale yakın bir değere gerilemişti. Eklenen inhale iloprost ile hızlı ve kalıcı bir düzelme sağlanmıştır. Ancak ortalama değerler 380 metreye yaklaşmakla birlikte yine de düşüktür (Şekil 1). Sonuçlar, STEP-1 çalışmasında elde edilen 26 metrelik artışla benzerdir (10). Diğer çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda her iki tedavi protokolü için de hasta izlem süresi bir yıldan uzundur (9, 10). Bu nedenle, yürüme mesafesinde elde edilen artışların kalıcılığı, artışın kendisinden daha anlamlı görünmektedir. Öyle ki, kombinasyon tedavisi sonrası klinik kötüleşme zamanı, monoterapiye göre anlamlı derecelerde uzamıştır ve çalışmanın birincil hedefini sağlamaktadır.

Oral monoterapi alan olguların, ortalama klinik kötüleşme zamanları, sadece istirahat sırasındaki Borg dispne skorunda artış ile değerlendirildiğinde, 14.2±2.6 ay değeri bulundu. Sadece egzersiz intoleransı ve 6DYM'de düşüş ile değerlendirildiğinde ise süre daha kısaydı (12.8±2.6 ay) (p=0.001). Çalışmanın hedefinde belirtilen klinik kötüleşme zamanı, bütün bu parametreleri aynı anda değerlendirmeyi ve ortalama sürenin 13±1.9 ay olduğu görüldü. Buradan yola çıkarak, kişilerin subjektif olarak tanımladıkları klinik kötüleşme zamanının, aslında gerçek süreden yaklaşık olarak 3 ay daha geç olduğu söylenebilir. Hastaların düzenli takiplerinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için, 6DYM köşe taşlarından biridir.

Olguların, tedavi öncesi ve sonrasındaki Doppler EKO ile ölçülmüş sistolik PAB değerlerine bakıldığında, anlamlı değişiklik olmadığı görülmektedir (Tablo 2). Bu nedenle tanı aşamasında; önemli olan Doppler EKO ile elde edilen sistolik PAB değerleri, takiplerde aynı istatistiksel anlamlılığı göstermemiştir. Ancak yine Doppler EKO ile gösterilen perikart sıvısı, tanı ve takiplerde önemli bir parametredir (2-4). Bu verilere dayanarak, EKO ölçümlerinin takiplerde mutlaka yapılması gereklidir. Ancak sistolik PAB değerine göre tedavi yanıtı değerlendirilerek değişikliğe gidilmesi uygun görünmemektedir.

Kılavuzlarda birinci basamakta verilen monoterapilerin etkinliği başa baş görünmektedir. Kombinasyon tedavileri önerilmektedir ve nasıl verileceği konusunda fikir birliği vardır ancak hangi kombinasyonun daha uygun olduğu henüz bilinmemektedir (2-4). Biz bu çalışmada monoterapilerle başladık ve klinik kötüleşme zamanında kombinasyon tedavisine geçtik. On bir hastamız monoterapi ile tedavi hedefine ulaştığı için kombinasyon tedavisi



**Şekil 1.** Çalışma süresince 3 aylık takiplere göre ortalama 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM). Hata çubukları standart sapmaları gösteriyor. Klinik kötüleşme zamanı ve aynı zamanda kombinasyon tedavisine geçilen dönem ortalama olarak  $13 \pm 1.9$  ayda dikkat çekici olarak görülüyor

gerekmedi. Buradan çıkarılabilecek sonuç, İPAH'ın henüz sebebi bilinmeyen bir hastalık olması nedeniyle, hastalara uygulanan tedaviler benzer olsa da, tedavi yanıtları farklılık gösterebilir ve doğrudan kombinasyon tedavisi her zaman gerekli olmayabilir.

Bu çalışmanın sonuçları, kombinasyon tedavisinin klinik kötüleşme zamanını anlamlı derecede uzattığını göstermektedir. Bugüne kadar yayınlanan literatürden elde edilen bilgilere göre, ülkemizden yapılan ilk çalışmadır. Ancak İPAH tedavisinde oral tedavilere eklenen inhale iloprostla yapılmış kombinasyon tedavilerinin etkinliği değerlendirmek için ülkemizden ve uluslararası düzeyde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

- McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
- 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. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
- Galiè N, Hoeper 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.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
- 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.
- Önen ZP, Akkoca Yıldız O, Eriş Gülbay B, Karabıykoğlu G. Inhaled iloprost as a long-term additional therapy to oral sildenafil in severe idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Tuberk Toraks*. 2006; 54: 177-81.
- 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. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37: 378-83.
- Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
- Hoeper M, 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.