

ACCP 2014 Erişkinlerde PAH Tedavisi Rehberinde Neler Değişti?

What Has Been Changed in 2014 ACCP Guideline about Pulmonary Artery Hypertension Therapy in Adults?

Dr. Gamze KIRKIL

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'lı hastalarda farmakoterapi seçenekleri farklı ilaç sınıfları ve farklı uygulama yöntemlerini içerir. Tedavi seçeneği tecrübeli klinisyen tarafından hastalık şiddetine göre belirlenmelidir. Mevcut kanıtlar ile rehber önerileri oluşturulmuştur, kanıtlar yeterli olmadığında uzman görüşü şeklinde yorum yapılmıştır. Bu yazıda güncellenen PAH rehberinde yer alan önerilere yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, kılavuz

SUMMARY

The options for pharmacotherapy in patients with PAH include several drug classes and delivery routes. The choice of therapy should be made by experienced clinicians and must be based upon the patient's disease severity. Guideline recommendation statements are made by available evidence, when current evidence is insufficient, expert consensus made. In this paper, recommendations of revised PAH guideline is presented.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension, guideline

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Gamze KIRKIL
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ
e-posta: gamkirkil@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2015.038

GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi ile ilgili son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır, bu çalışmaların hastalığın progresyonuna, yaşam kalitesine olan etkileri, ilaçların yan etkileri detaylı bir şekilde araştırılmıştır. ACCP 2014 rehberinde ⁽¹⁾ bu çalışmalar irdelenerek, klinisyenlere kanıtlara dayalı olarak farmakolojik tedavi ile ilgili önerilerde bulunulmuştur. Bu rehber, MEDLINE ve Cochrane veri tabanları kullanılarak, 1990-2013 yılları arasında İngilizce yayınlanan randomize kontrollü çalışmaları (RKÇ) taramış ve toplam 79 öneri/konsensüs raporu şeklinde derecelendirmiştir.

Bu rehberde sadece Food and Drug Administration (FDA) tarafından PAH semptomlarının tedavisi için onaylanan ilaçlara yer verilmiştir. FDA, PAH ilaçlarını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) fonksiyonel sınıfına (FS) göre onayladığı için rehberde de öneriler FS göz önünde bulundurularak verilmiştir. Rehberde “destek tedavi (diüretik, oksijen vs)” ile ilgili yeni literatürlere yer verilmemiştir ve bu konu ile ilgili bir önceki rehberde başvurulması önerilmiştir.

PAH şiddetinin belirlenebilmesi için, hastaların sistematik bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği, DSÖ FS, egzersiz kapasitesi, ekokardiyografi, laboratuvar ve hemodinamik değişkenler göz önünde bulundularak tedavi kararları verilmesi önerilmiştir (Grade CB). Mümkün olduğunda tüm hastaların tedavi başlamadan önce PAH tanısında deneyimli merkezler tarafından hızla değerlendirilmesi ve hastaların hem lokal hekimler hem de PAH tedavisinde uzman olan hekimler tarafından iş birliği içerisinde ve yakın takibi önerilmiştir (Grade CB). Uygun bakım için kardiolog, göğüs hastalıkları uzmanı, romatolog, aile hekimi veya diğer uzmanların birlikte çalışmasının gerekebileceği vurgulanmıştır.

ACCP 2014 rehberinde hastalar gruplara ayrılmış ve her grup hasta için tedavi önerileri sıralanmıştır. Bu gruplar:

Semptomu olmayan (DSÖ FS I) ve daha önce spesifik tedavi almamış hastalar:

Hastalığın ilerlemesi ve ilaç tedavisi başlanmasını gerektiren semptomların gelişimi açısından bu hastaların devamlı takibi önerilmiştir (Grade CB). Takibin ne sıklıkla yapılacağı net tanımlanmamıştır ancak stabilize sağlanana kadar sık takip (3-6 ayda bir) yapılmasının uygun olabileceği belirtilmiştir. Takipte hangi testlerin (egzersiz kapasitesi veya ekokardiyografik parametreler gibi) kullanılması gerektiği belirtilmemiştir.

PAH gelişim riski (sistemik skleroz hastaları veya hastayı PAH gelişimi açısından riske sokacak bili-

nen mutasyonların varlığı gibi) olan hastaların PAH semptomlarının gelişimi yönünden takip edilmesi önerilmiştir (Grade CB). PAH hastalarında PH gelişimine katkıda bulunan nedenlerin de (uyku apne, sistemik hipertansiyon gibi) agresif bir şekilde tedavi edilmesi önerilmiştir (Grade CB).

Semptomatik hastalar:

PAH hastalarına kontrendikasyon olmayan durumlarda, vazoreaktivite testi uygulaması ve yorumlaması konusunda deneyimli merkezlerde, kısa etkili ajanlar kullanılarak akut vazoreaktivite testi yapılması önerilmektedir (Grade CB).

Akut vazoreaktivite testinin kontrendikasyonları; düşük sistemik kan basıncı, düşük kardiyak out-put veya FS IV semptomlarının varlığı olarak tanımlanmıştır. Akut vazoreaktivite testi hipotansiyona neden olabilir ve sonuçların yanlış yorumlanması, hastaların klinik fayda görmeyecekleri kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ile tedavinin risklerine maruz bırakılmalarına neden olabilir.

Güncellenen rehberde, akut vazoreaktivite tanımında (kardiyak out-put'ta artma veya değişme olmaksızın ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) değerinde >10 mmHg düşme ile mPAP değerinin <40 mmHg olması) değişiklik yapılmamıştır.

Tam bir hemodinamik etki için yüksek doz KKB gerekebileceği bildirilmiştir. KKB için optimal dozlar net olarak tanımlanmasa da; amlodipin için 20-40 mg/gün, nifedipin için 180-240 mg/gün, diltiazem için 720-960 mg/gün kullanılmasının iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Bu yüksek dozlarda gözlenen majör yan etkinin bilek ödemi olduğu ve diüretikler ile tedavi edilebileceği belirtilmiştir. Vazoreaktivitesi olmayan hastalarda artan dozlarda KKB kullanımının fatal olabileceği vurgulanmıştır.

PAH tedavisinde KKB kullanımını FDA'nin onaylamadığı belirtilmiştir.

Sağ kalp yetmezliği bulguları olmayan, KKB tedavisi için kontrendikasyon bulunmayan, akut vazoreaktivite testi pozitif olan PAH hastalarının oral KKB ile tedavi edilmeleri, akut vazoreaktivite testi pozitif olmayan hastaların ampirik tedavisinde KKB kullanılmaması gerektiği önerilmiştir (Grade CB).

PAH spesifik farmakoterapiler

Endotelin reseptör antagonistleri (ERA)

Bosentan: Rehberde, PAH tedavisi için bosentan'ın kullanıldığı dört, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma dahil

edilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre bosentan plasebo ile karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesinde ve hemodinamiklerde düzelme, klinik kötüleşme parametrelerinde düzelme (ölüm, akciğer transplantasyonu, çalışma ilacını kesmeyi gerektirecek klinik bozulma, epoprostenol tedavi ihtiyacı, atriyal septostomi) ve hastane yatışlarında azalmaya neden olmuştur (2-5).

Ambrisentan: Rehberde yer verilen çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, egzersiz kapasitesi ve klinik kötüleşme süresinde düzelme bildirilirken, ölüm ve hastane yatış oranlarının plasebo grubu ile benzer olduğu belirtilmiştir (6).

Macitentan: Rehberde yer verilen çok merkezli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışmada, macitentan'ın PAH'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir (7).

Fosfodiesteraz Tip V (PDE5) inhibitörleri

Sildenafil: Plasebo-kontrollü bir çalışmada, 20, 40 veya 80 mg sildenafil 3x1 oral uygulama ile pulmoner vasküler direnç (PVR) ve mPAP değerlerinde belirgin düşme olduğu, FS'nin düzeldiği ancak klinik kötüleşmede (ölüm, transplantasyon, hastaneye yatış, PAH için ek ilaç başlanması) plasebo ile anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (8).

Tadalafil: Plasebo-kontrollü randomize çalışmada PAH'lı hastalara plasebo veya 2.5, 10, 20 veya 40 mg 1x1 tadalafil 16 hafta verilmiş ve 40 mg tadalafil'in iyi tolere edildiği, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, klinik kötüleşmeyi azalttığı belirtilmiştir (9).

Prostanoidler

Epoprostenol: PAH tedavisinde prostanoidler ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. IV epoprostenol ile ilgili gerçek çift-kör RKC yoktur ancak prospektif, randomize, kontrollü, açık etiketli iki çalışmada, sürekli iv epoprostenol infüzyonu ile hem semptomatik hem de hemodinamik düzelme sağlandığı, ayrıca surveyde de iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (10, 11).

Treprostinil-İloprost: Randomize, plasebo-kontrollü, çift kör, IV treprostinil (12) ve sc treprostinil (13) uygulanan ve inhaler iloprost kullanılan çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize, çok merkezli çalışmalarda da (14) benzer tedavi faydaları gösterilmiştir.

Soluble Guanilat Siklaz Stimulatörü

Riociguat: Çift-kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışmada kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarına uygulanan riociguat

ile egzersiz kapasitesi ve pulmoner vasküler dirençte anlamlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir (15).

DSÖ FS II semptomu olan PAH hastaları

Daha önce tedavi almamış hastalarda, PAH monoterapisinde oral tedavi seçenekleri direkt karşılaştırılmamıştır, bu nedenle rehberde tek bir ilaç veya tek sınıf ilaç önerisi yapılmamıştır. Altı oral ilacın (bosentan, ambrisentan, macitentan, sildenafil, tadalafil, riociguat) da DSÖ FS II PAH hastaları için onaylandığı belirtilmiştir.

ERA ve PDE5 inhibitörlerinin onaylanan dozlarda başlanması gerektiği belirtilmiştir. FDA sildenafil dozunun 20 mg 3x1 olarak onaylansa da, klinik çalışmalarda 80 mg 3x1'e kadar çıkılmış ve hemodinamik yanıt alınmıştır. Sildenafil 20 mg 3x1 uygulaması ile klinik yanıt alınmayan hastalarda 80 mg 3x1'e kadar çıkılması veya başka bir ilacın eklenmesi önerilmiştir. Tadalafil 40 mg 1x1 ile çalışılmamıştır ve önerilmemektedir. Bosentan 125 mg 2x1 uygulaması ile belirgin transaminaz yüksekliği gelişmesi nedeni ile bu doz önerilmemiştir. Ambrisentan için günlük 5 mg dozlar ile başlanması ve eğer iyi tolere edilebilirse dozun 10 mg'a çıkılabileceği belirtilmiştir. Riociguat için doz titrasyonu önerilmiştir. Mevcut kanıtlara dayanarak riociguat PDE5 inhibitörü ile birlikte kullanıldığında sistemik hipotansiyon riski olduğu, ayrıca erkek hastalarda PDE5 inhibitörü ile birlikte kullanıldığında erektil disfonksiyon yapabileceği belirtilmiştir.

Bu rehberde, DSÖ FS II semptomu olan, KKB tedavisine aday olmayan veya KKB tedavisinin etkisiz olduğu, daha önceden spesifik tedavi almamış PAH hastalarının tedavisinde monoterapi şeklinde ERA, PDE5 inhibitörü veya solubl guanilat siklaz stimulatörü riociguat'ın kullanılması önerilmiştir. Daha spesifik olarak bu hastalarda; 6 dakika yürüme testi (DYT)'de düzelme için ambrisentan (Grade 1C), sildenafil (Grade 1C) veya tadalafil (Grade CB), klinik kötüleşme süresinin geciktirilmesi ve kardiyopulmoner hemodinamiklerin iyileştirilmesi için bosentan (Grade CB), klinik kötüleşme süresinin geciktirilmesi için macitentan (Grade CB), 6 DYT'de düzelme (Grade CB), DSÖ FS düzeyini iyileştirme (Grade CB), klinik kötüleşme süresini geciktirme (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri düzeltme için riociguat tavsiye edilmiştir.

Bu grup hastalarda subkutan (sc) treprostinil infüzyonu onaylanmıştır ancak diğer parenteral veya inhaler prostanoidler onaylanmamıştır. Ancak, yüksek fiyat, risk ve ilaç uygulamasındaki zorluklar nedeni ile rehberde bu grup hastaların tedavisinde kullanılmaları önerilmemiştir. Başlangıç PAH tedavisi alırken, FS II olarak kalmaya devam eden hastalarda, inhaler/parenteral prostanoid tedavisinin eklenmesini destekleyecek veri yoktur. Prostanoidlerin sadece oral tedavi

alamayan veya komplikasyonları tolere edemeyen veya ERA veya PDE5 inhibitörlerine veya bunların kombinasyonlarına yetersiz yanıt verenlerde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Rehberde, daha önce spesifik tedavi kullanmayan bu grup hastaların (DSÖ FS II semptomu olan), başlangıç tedavisinde veya tedavi hedeflerine ulaşılmayan DSÖ FS II semptomu olan hastaların ikinci seçenek ilaç tedavisinde parenteral veya inhaler prostanoidlerin kullanılmaması önerilmiştir (Grade CB).

DSÖ FS III semptomu olan PAH hastaları

DSÖ FS III semptomu olan, KKB tedavisine aday olmayan veya KKB tedavisinin etkisiz olduğu, daha önceden spesifik tedavi almamış PAH hastalarının tedavisinde monoterapi şeklinde ERA, PDE5 inhibitörü veya solubl guanilat siklaz stimülatörü riociguat kullanılması önerilmiştir. Daha spesifik olarak bu hastalarda;

6 DYT'de düzelme için bosentan (Grade 1B), ambrisentan (Grade 1C), sildenafil (Grade 1C), tadalafil (Grade CB) kullanımı, kısa sürede PAH ilişkili hastaneye yatışları azaltmak için bosentan kullanımı (Grade 2C), kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için bosentan ve sildenafil kullanımı, DSÖ FS'yi iyileştirmek (Grade CB) ve klinik kötüleşme zamanını geciktirmek (Grade CB) için macitentan ve tadalafil kullanımı önerilmiştir. Yine bu grup hastalarda; 6 DYT'de düzelme (Grade CB), DSÖ FS'ini iyileştirmek (Grade CB), klinik kötüleşme zamanını geciktirmek (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için riociguat kullanımı önerilmiştir.

DSÖ FS III semptomu olan, hastalığın hızlı ilerlemesi veya klinik prognozun kötü olacağını gösteren diğer bulguları olan daha önce spesifik tedavi almamış PAH hastalarının başlangıç tedavisinde parenteral prostanoid kullanılması tavsiye edilmiştir. Daha spesifik olarak bu hastalarda; FS'yi iyileştirmek (Grade CB), 6 DYT'ini iyileştirmek (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için sürekli intravenöz epoprostenol kullanımı, 6 DYT'de düzelme için sürekli intravenöz trepostinil kullanımı (Grade CB) ve 6 DYT'de düzelme (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için sürekli subkutan trepostinil kullanımı tavsiye edilmiştir.

Hastalığın ilerleyici olacağını gösteren kanıtları olan ve/veya bir veya iki çeşit oral ilaç kullanımına rağmen klinik prognozun kötü olacağını gösteren bulguları olan DSÖ FS III PAH hastalarının tedavisine parenteral veya inhaler prostanoid eklenmesi önerilmiştir. Daha spesifik olarak bu hastalarda; DSÖ FS'yi (Grade CB), 6 DYT'ini (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için intravenöz epopro-

stenol kullanımı, 6 DYT'de düzelme (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için intravenöz trepostinil kullanımı önerilmiştir. Ayrıca, ERA veya PDE5 inhibitörünü uygun ve stabil dozda kullanırken semptomatik olmaya devam eden PAH hastalarında 6 DYT'ini iyileştirmek için inhaler trepostinil eklenmesi önerilmiştir (Grade 2C). Yine bu hastalarda DSÖ FS'yi iyileştirmek (Grade CB) ve klinik kötüleşme süresini geciktirmek (Grade CB) için inhaler iloprost eklenmesi önerilmiştir.

Rehberde önerilen inhaler trepostinil için başlangıç dozu genellikle her 6 saatte 3 inhalasyon (18 µg)'dur. Ancak, optimal etkinin ortaya çıkması için trepostinil dozu her 6 saatte 9 inhalasyona (54 µg) kadar artırılabilir.

DSÖ FS IV semptomu olan PAH hastaları

DSÖ FS IV olan hastalarda, hızlı etki başlangıcı ve titre edilebilirliği nedeni ile intravenöz (IV) epoprostenol diğer oral PAH-spesifik tedavilere tercih edilmektedir. Prostanoid tedaviler kompleks sistemi kullanabilecek hastalarda tercih edilir. Aile desteği olması bu tedavilerin başlanması için çok önemlidir. Ayrıca bu tedaviler tam teşkilatlı bir altyapı ve özel bakım merkezleri gerektirir. Ağır veya anstabil FS IV hastalar prostanoid tedavisi başlanmak üzere hastaneye başvurmaları ve bu hastalar akciğer transplantasyonu için listeye alınmalıdır.

Rehberde DSÖ FS IV olan ve daha önceden spesifik tedavi almamış PAH hastalarının tedavisi için parenteral prostanoid ile monoterapi başlanması önerilmiştir. Daha spesifik olarak bu hastalarda; DSÖ FS'yi (Grade CB), 6 DYT'ini (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için sürekli intravenöz epoprostenol kullanımı, 6 DYT'de düzelme için sürekli intravenöz trepostinil kullanımı ve 6 DYT'de düzelme (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için sürekli sc trepostinil kullanımı önerilmiştir.

Genelde inhaler prostanoidlerin bu sonuçlara etkisi parenteral prostanoidlerden daha azdır ve bu tedavilerin FS IV hastalarda daha az etkili olduğu düşünülmektedir^(16, 17). DSÖ FS IV hastalar içerisinde prostanoid başlanamayacak hastalar; kendi başına güvenle ilacı uygulayamayacak olanlar veya sosyal desteği olmayanlar ve bu tedaviyi kullanmak istemeyen hastalardır. Prostanoid tedavisini bırakan hastalar, transplant merkezlerinin kendilerini uygun aday olarak görmeyebileceklerini bilmelidirler. Bu hasta grubunda bazı uzmanlar ikili oral tedavi başlanmasını önermişlerdir.

Rehberde parenteral prostanoid tedavisi almak istemeyen veya alamayan DSÖ FS IV daha önceden spesi-

fik tedavi almamış PAH hastalarının tedavisinde, ERA ile birlikte inhaler prostanoid kullanımı önerilmiştir. Daha spesifik olarak bu hastalarda;

6 DYT'de düzelme (Grade 2B) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek için bosentan, 6 DYT'inde (Grade CB) ve DSÖ FS'de iyileşme (Grade CB) için inhaler iloprost ve 6 DYT'de düzelme için inhaler treprostinil (sadece kombinasyon şeklinde) kullanımı tavsiye edilmiştir (Grade CB).

PAH spesifik tedavi alan PAH Hastaları

Bir önceki ACCP rehberinde PAH tedavisinde kombinasyon tedavileri ile ilgili çalışmaların devam ettiği bildirilmiştir. Bu rehberde, kombine tedavileri monoterapi ile karşılaştıran beş randomize kontrollü çalışmaya yer verilmiştir.

DSÖ FS III ve IV olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kombinasyon tedavilerini araştıran çalışmaların birinde, bosentan+epoprostenol tedavisi ile hemodinamik ve klinik olarak anlamlı olmayan iyileşme tespit edilmiş ve erken ve geç majör komplikasyonlar bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. ERA veya PDE5 inhibitörü kullanan hastalara inhaler prostanoid tedavisinin eklendiği çift-kör plasebo kontrollü, prospektif çalışmalarda, inhaler treprostinil'in egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini düzelttiği, güvenilir ve iyi tolere edilen bir kombinasyon olduğu bildirilmiştir^(16, 19).

Sildenafil'in IV epoprostenol tedavisine eklendiği prospektif, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında sildenafil eklenmesinin egzersiz kapasitesinde belirgin artış, hemodinamik ölçümlerde düzelme ve klinik kötüleşmede düzelmeye neden olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Bosentan tedavisi alan ve daha önce tedavi başlanmamış PAH hastalarının dahil edildiği çalışmada, tedaviye tadalafil eklenmesi ile egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde düzelme, klinik kötüleşmede azalma tespit edilmiştir. Ancak monoterapi şeklinde tadalafilin klinik fayda sağlarken, bosentan alan hastalarda ek bir fayda oluşturmadığı belirtilmiştir⁽⁹⁾. Bu çalışmalarda, başlangıç tedavisine karşı klinik yanıt olup olmadığı belirtilmemiştir. Bu da önemli bir defisit olarak kabul edilmiştir.

Rehberde IV epoprostenol başlanan PAH hastalarında rutin olarak eş zamanlı bosentan başlanması önerilmemiştir (Grade CB). PAH spesifik monoterapi kullanmasına rağmen klinik durumu kötüleşen DSÖ FS III veya IV PAH hastalarında, egzersiz kapasitesini iyileştirmek için ikinci sınıf PAH tedavisi eklenmesi önerilmiştir. Bu hastaların ideal olarak, kompleks PAH hastalarının tedavi ve takibinde uzman olan merkezlerde değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Daha spesifik olarak;

Stabil dozlarda ERA veya PDE5 inhibitörü kullanmasına rağmen semptomatik olan PAH hastalarında, 6 DYT'yi iyileştirmek için inhaler iloprost (Grade CB) ve inhaler treprostinil (Grade 1C) eklenmesi önerilmiştir.

Stabil dozda IV epoprostenol kullanmasına rağmen semptomatik olan PAH hastalarında, 6 DYT'yi iyileştirmek için sildenafil eklenmesi veya epoprostenol dozunun artırılması önerilmiştir (Grade CB).

Stabil dozlarda bosentan, ambrisentan veya inhaler prostanoid kullanmasına rağmen semptomatik olan PAH hastalarında, 6 DYT'yi (Grade CB), DSÖ FS'yi (Grade CB) ve kardiyopulmoner hemodinamikleri iyileştirmek ve klinik kötüleşme süresini geciktirmek (Grade CB) için solubl guanilat siklaz stimülatörü riociguat'ın eklenmesi önerilmiştir.

Stabil dozlarda PDE5 inhibitörü veya inhaler prostanoid kullanmasına rağmen semptomatik olan PAH hastalarında, 6 DYT'yi (Grade CB), DSÖ FS'yi (Grade CB) iyileştirmek ve klinik kötüleşme süresini geciktirmek (Grade CB) için macitentan kullanımı önerilmiştir.

PAH tedavisine üçüncü bir farmakolojik sınıfın eklenmesi ile ilgili RKÇ yoktur. Ancak üçüncü sınıf ilaç eklenmesi kötü fonksiyonel durumu göstermektedir, bu durumda rehber yazarları parenteral prostanoid ile tedavinin düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Rehberde iki sınıf PAH spesifik tedavi almasına rağmen klinik durumu bozulan DSÖ FS III veya IV PAH hastalarında, üçüncü sınıf bir PAH tedavisi eklenmesi (Grade CB) ve bu hastaların ideal olarak, kompleks PAH hastalarının tedavi ve takibinde uzman olan merkezlerde değerlendirilmesi önerilmiştir.

SPESİFİK DURUMLAR

GEBELİK

Önceki çalışmalarda, idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH)'lı hastalarda gebelik geliştiğinde mortalite %30-50 olarak bildirilmekte iken, son dönemlerde yapılan bir çalışmada, PAH iyi kontrol altında olursa mortalitenin %12'ye indiği saptanmıştır⁽²¹⁾. Ancak yine de gebelik önemli mortalite riski taşımaktadır. PAH'ı olan bir kadın başarılı bir doğum yapsa da gebelik sırasında pulmoner hipertansiyonu kötüleşebilir ve gebelikten sonra kötü kalmaya devam edebilir.

IPAH'lı gebelerin IV epoprostenol, inhaler nitrik oksit ve oral KKB ile başarılı şekilde tedavi edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur⁽²²⁻²⁴⁾. Genel olarak gebelerde önerilen yaklaşım; erken hospitalizasyon ve gerektiğinde sıvı replasmanı, oksijen tedavisi, diüretik, dobutamin ile destek tedavidir. Ayrıca pulmoner arter kateteri kullanılması ile yakın monitörizasyon faydalı olabilir.

Doğum şekli hakkındaki öneriler tartışmalıdır, vaginal yol ile başarılı doğum yapan hastalar⁽²⁵⁾ da bildirilmiştir, sezeryan ile başarılı doğum yapan hastalar da bildirilmiştir⁽²⁶⁾.

Rehberde PAH hastalarında gebelikten kaçınılması önerilmiştir (Grade CB). Gebelik geliştiğinde, pulmoner hipertansiyon, yüksek riskli gebelik ve kardiyovasküler anesteziyoloji servislerini içeren multidisipliner bir pulmoner hipertansiyon merkezinde takip önerilmiştir (Grade CB).

PAH'ı olan doğurganlık çağındaki kadınlarda östrojen içeren kontraseptiflerin kullanımı venöz tromboembolizm riskini artırabileceğinden önerilmemektedir. Ek olarak, bosentan hormonal kontrasepsiyonun etkinliğini azaltabilir. Bosentan, ambrisentan, macitentan ve riociguat gebelikte kontrendikedir (kategori X; ciddi fetal anomali kanıtı) ve bu ilaçları kullanan doğurganlık çağındaki hastalara ikili mekanik bariyer kontraseptif teknikleri önerilir.

YÜKSEKLİK VE UÇAK YOLCULUĞU

Rehberde PAH hastalarında yüksek rakımlara maruziyetten kaçınılmasını ve yüksek rakıma maruziyet veya uçak yolculuğu sırasında oksijen saturasyonunu >%91 düzeyinde tutmak için gerektiğinde oksijen desteği verilmesi önerilmiştir (Grade CB).

Deniz seviyesinde oksijen saturasyonu sınırdan olan hastalara bu durumlarda 3-4 lt/dk oksijen desteği önerilebilir, deniz seviyesinde oksijen tedavisi alan hasta ticari uçaklarda oksijen akımlarını artırmalıdır.

AŞILAMA

Rehberde PAH hastalarında influenza ve pnömokoksik pnömöniye karşı immünizasyonu sürdürmeleri önerilmiştir (Grade CB).

CERRAHİ

Rehberde PAH hastalarının zorunlu olmayan cerrahilerden kaçınmaları önerilmiştir. Cerrahi gerektiğinde, klinik durum, oksijenizasyon ve postoperatif hemodinamiklerin dikkatli bir şekilde takip ve tedavi edildikleri pulmoner hipertansiyon takımı, cerrahi servis ve kardiyovasküler anesteziyoloji servislerini içeren multidisipliner bir pulmoner hipertansiyon merkezinde takip önerilmiştir (Grade CB).

KAYNAKLAR

1. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014; 146: 449-75.

2. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
3. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
4. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
5. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
6. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. 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: 3010-19.
7. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809 - 18.
8. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group . Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
9. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [published correction appears in *Circulation*. 2011;124(10):e279] *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
10. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon 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.
12. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 137-49.

13. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
14. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
15. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
16. 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.
17. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1327-33.
18. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATH-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
19. 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.
20. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. PACES Study Group. 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.
21. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881-5.
22. Badalian SS, Silverman RK, Aubry RH, Longo J. Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 149-52.
23. Decoene C, Bourzoufi K, Moreau D, Narducci F, Crepin F, Krivosic-Horber R. Use of inhaled nitric oxide for emergency Cesarean section in a woman with unexpected primary pulmonary hypertension. *Can J Anaesth* 2001; 48: 584-7.
24. Kiss H, Egarter C, Asseryanis E, Putz D, Kneussl M. Primary pulmonary hypertension in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1052-4.
25. Smedstad KG, Cramb R, Morison DH. Pulmonary hypertension and pregnancy: a series of eight cases. *Can J Anaesth* 1994; 41: 502-12.
26. Olofsson C, Bremme K, Forssell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 258-60.