

İdyopatik Pulmoner Arter Hipertansiyonu Tedavisi: Güncel Durum ve Gelecekteki Yönelişler

Management of Idiopathic Pulmoner Arterial Hypertension: Current Status and Future Trends

Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Obezite tedavisinde Aminoreks kullanımına bağlı olarak pulmoner hipertansiyon (PH) vakalarının hızla artması, ilk dünya PH sempozyumunun öncüsü olmuştur. İlk toplantıdaki primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon şeklindeki basit klinik sınıflama ilerleyen zamanda beş ana başlıktan oluşan ayrıntılı bir sınıflamaya dönüşmüştür. Yüksek mortalite oranları, hastalığın doğal seyrinden ve tanının sıklıkla geç evrede konulmasından kaynaklanmaktadır. Son yıllarda özellikle erken başlanan tedaviyle idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastalarının sağkalım süreleri belirgin olarak uzamıştır. Endotelin sistemi, prostasiklin yolu ve nitrik oksit / cGMP yolu PH'da fizyopatolojik olarak etkilendiği kabul edilen üç farklı sistemdir ve bu sistemleri hedefleyen ilaçlar İPAH tedavisinde, kanıta dayalı düzeylerde kılavuzlarda yer almaktadır. Ancak PH'a spesifik ilaçlar, kombinasyon tedavileri ve cerrahi tekniklere rağmen İPAH hala tedavi edilebilir bir hastalık değildir ve bu konuda açıklığa kavuşmayı bekleyen çok soru vardır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, tedavi, kombinasyon tedavisi

SUMMARY

A rapid increase of pulmonary hypertension (PH) cases, secondary to Aminorex use in the treatment of obesity, has been a pioneer of the first world pulmonary hypertension symposium. The simple clinical classification as primary and secondary pulmonary hypertension in the first meeting has been transformed into a detailed classification which consists of five main headings later on. High mortality rates results from the natural course of the disease and being diagnosed frequently at a late stage. In recent years, the survival time of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) significantly prolonged especially depending on starting early treatment. Endothelin system, prostacyclin pathway and the nitric oxide / cGMP pathway are three different systems that assumed pathophysiologically affected, and the drugs targeted these systems are take part at evidence based levels in guidelines for IPAH treatment. However, despite the PH-specific drugs, combination therapies and surgical techniques, IPAH is not a treatable disease yet and in this respect there are many questions waiting to be clarified.

Keywords: Pulmonary hypertension, treatment, combination therapy

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Hadice SELİMOĞLU ŞEN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

e-posta: dr.haticesen@hotmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.040

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (1): 100-118

GİRİŞ

Anoreksik özelliği nedeniyle 1960'lı yıllarda obezite hastalarına umut olan aminorekse bağlı olarak pulmoner hipertansiyon (PH) vakalarının ortaya çıkması, 1973 yılında Cenevre'deki ilk pulmoner hipertansiyon sempozyumunun öncüsü olmuştur⁽¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün desteği ile ilk PH sınıflaması yapılarak bu alanda bir çalışma grubu oluşturulmuştur. İlk toplantıda primer ve sekonder PH şeklindeki basit klinik sınıflama ileriki sempozyumlarda daha ayrıntılı hale gelmiş ve 2013'de Fransa'nın Nice şehrinde yapılan 5. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (DPH-S)'nda son şeklini almıştır (Tablo 1)⁽²⁾. Son sınıflamada idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) 3. ve 4. sempozyumlarındaki sınıflamalardaki, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'un alt grubu olarak yerini korumuştur. Dünya genelindeki 12 görev grubu oluşturularak 12 ay boyunca çalışan 129 uzmanın bulgu ve önerileri bu toplantıda tartışılmış ve temel sonuçları 13 makalede raporlanmıştır⁽²⁻¹⁵⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner kapiller wedge basıncı normal olmasına rağmen, artmış pulmoner vasküler direnç nedeniyle sağ kalp yetersizliğine yol açan ilerleyici bir grup hastalık için kullanılan genel bir terimdir⁽¹¹⁾. İdiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, PAH tipleri içinde en çok araştırılan ve üzerinde çalışılan, diğer PH tiplerine göre daha nadir saptanan küçük pulmoner arterlerin tutulumuyla karakterize bir gruptur⁽²⁾. En düşük yıllık insidans milyonda 2.4'tür⁽¹⁶⁾. Özellikle 3-4. dekattaki genç erişkinlerde ve kadınlarda (1.7/1) daha sık rastlanır⁽¹⁷⁾. Patolojisinde, damar lümeni trombotik, intimal ve mediyal değişiklikler nedeniyle daralmıştır ve özellikle distal pulmoner arterleri etkiler⁽¹⁸⁾. Devam eden hücre proliferasyonu, hücre dışı matris protein üretimi, inflamasyon ve tromboz görülür⁽¹⁸⁾. İlerleyici sağ kalp yetmezliği ve ani ölüm görülür⁽¹⁾. İdiopatik PAH'da tanı konduktan sonra tedavisiz yaşam süresi ortalama 2,8 yıldır⁽¹⁾. Mortalitenin bu derece yüksek oluşu, hastalığın doğal seyirinden ve tanının sıklıkla geç evrede konmasından kaynaklanmaktadır^(19, 20). Son yıllarda özellikle erken başlanan tedaviyle PAH hastalarının sağkalım sürelerinde belirgin uzama sağlanmıştır⁽²⁰⁾. Fizyopatolojik olarak üç farklı sürecin etkilenmesi söz konusudur. Bunlar; endotelin sistemi, prostasiklin yolu ve nitrik oksit / cGMP yoludur. Bugün için, 3 grupta yer alan ilaçlar İPAH tedavisinde, kanıta dayalı düzeylerde kılavuzlarda yer almaktadır⁽¹⁰⁾. Ancak maalesef tek ajan, kombinasyon tedavileri ve cerrahi tekniklere rağmen İPAH hala tedavi edilebilir bir hastalık değildir ve bu konuda açıklığa kavuşmayı bekleyen çok soru vardır.

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonunun Güncel Tedavi Algoritması

Vazoreaktif hastalar için kalsiyum kanal blokerlerden başka, tek onaylı tedavinin sürekli intravenöz infü-

Tablo 1. Pulmoner Hipertansiyon Güncel Sınıflama.

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

- 1.1 İdiopatik PAH
- 1.2 Kalıtsal PAH
- 1.3 İlaç ve toksinle tetiklenen
- 1.4 Aşağıdakilerle ilişkili:
 - 1.4.1 Bağ doku hastalıkları
 - 1.4.2 HIV enfeksiyonu
 - 1.4.3 Portal hipertansiyon
 - 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları
 - 1.4.5 Şistosomiasis

1* Pulmoner veno-okluziv hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiomatososis

1**Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH)

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

- 2.1 Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- 2.2 Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu
- 2.3 Kapak hastalığı
- 2.4 Konjenital/edinilmiş sol kalp giriş yolu/çıkış yolu tıkanıklığı ve konjenital kardiyomyopatiler

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

- 3.1 Kronik obsfruktif pulmoner hastalık
- 3.2 İnterstitiyel akciğer hastalığı
- 3.3 Restriktif ve obstruktif tiplerin birlikte olduğu diğer akciğer hastalıkları
- 3.4 Uyku bozuklukları solunumu
- 3.5 Alveolar hipoventilasyon hastalıkları
- 3.6 Yüksek irtifaya kronik maruziyet
- 3.7 İlerleyici akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH)

5. Tam bilinmeyen multifaktöriyel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon

- 5.1 Hematolojik hastalıklar: kronik hemolitik anemi, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik hastalıklar: sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjioleiyomiyomatososis
- 5.3 Metabolik hastalıklar: glikojen depo hastalıkları, Gaucher hastalığı, tiroid hastalıkları
- 5.4 Diğer: Tümoral tıkanıklıklar, mediastinal fibrosis, kronik renal yetmezlik, segmental PH

2. kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 2. Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan spesifik ilaçlar.

Tavsiye sınıfı	Kanıt düzeyi	DSÖ-FS II	DSÖ-FS III	DSÖ-FS IV
I	A ya da B	Ambrisentan Bosentan Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan, Bosentan, Epoprostenol i.v., İloprost inhale Macitentan Riociguat Sildenafil Tadalafil Tadalafil Treprostinil s.c, inhale	Epoprostenol i.v.
IIa	C		iloprost i.v., Treprostinil i.v.	Ambrisentan, Bosentan, İnhale ve i.v İloprost Macitentan Riociguat Sildenafil, Tadalafil Treprostinil s.c, i.v, inhale
2b	B		Beraprost	
2b	C		Başlangıçta kombinasyon tedavisi	Başlangıçta kombinasyon tedavisi

i.v.: intravenöz; s.c.: Subkütan; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf. 10. kaynaktan uyarlanmıştır.

yonla uygulanan poprostenol olduğu 2. DPHS'dan sonra Venedik'teki üçüncü DPHS'da tedavi algoritması 3 farmakolojik sınıfa (prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ve fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri (PDE-5İ) ait ve 4 farklı uygulama yoluna (oral, inhalasyon, subkütan ve intravenöz) genişletilmiştir⁽²¹⁾. Güncel tedavi algoritması son DPHS verileri baz alınarak 4 ana başlıkta incelenecektir⁽¹⁰⁾. Tedavi algoritması ile tedavide kullanılan ilaçlar Şekil 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir⁽¹⁰⁾.

1. Genel Tedavi Yaklaşımı

a) Genel değerlendirmeler, önlemler

Gebelik

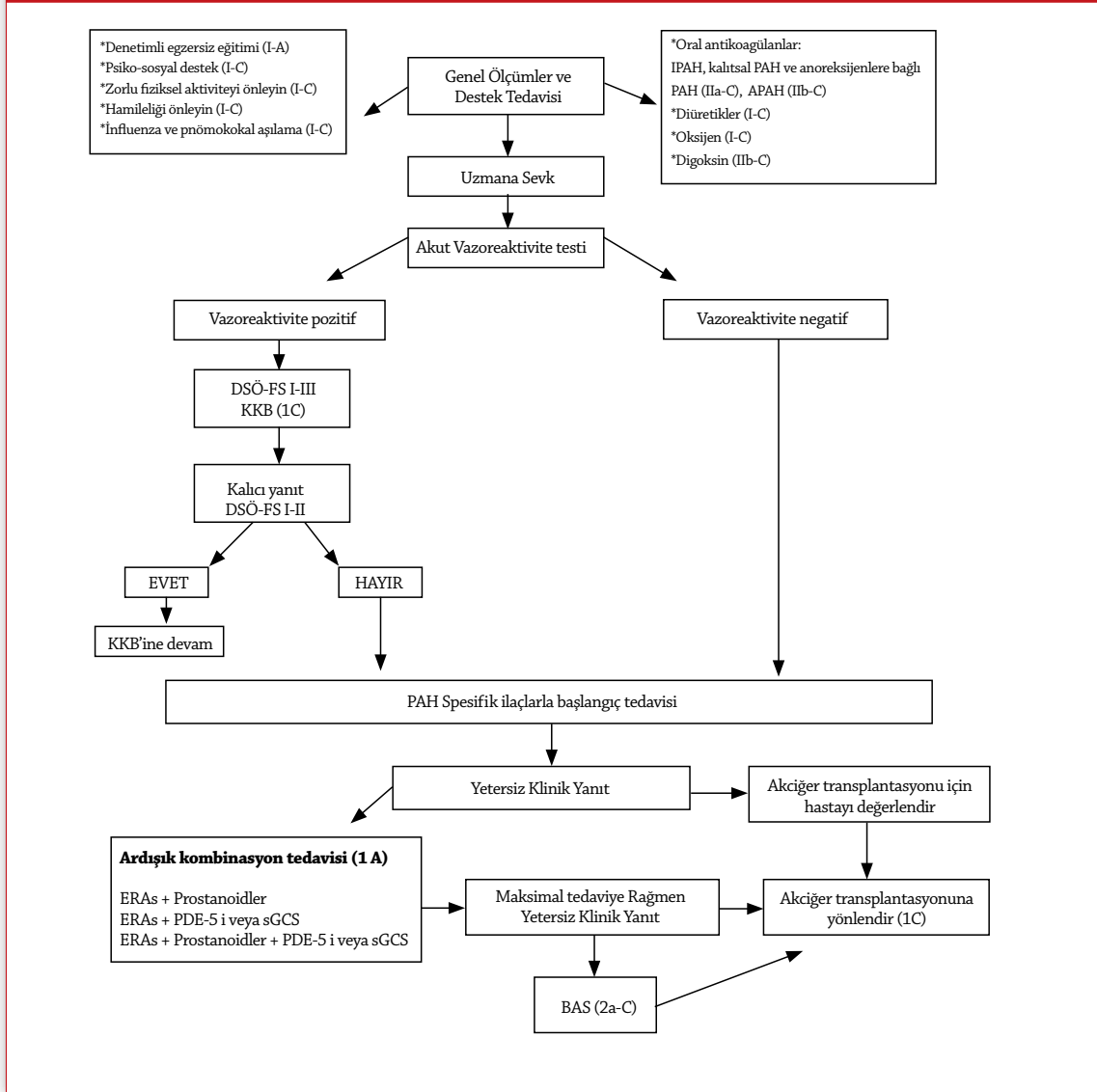
Gebelikte, kan hacminde %30-50'lik artış olmak üzere, kardiyak debide artış, kalp atım hızında artış ve sistemik vasküler resistans ve kan basıncında azalmayı içeren bir dizi hemodinamik değişiklik gerçekleşir^(21, 22). Gebelikteki bu fizyolojik değişikliklerin İPAH'lı olgularda mortaliteye olumsuz yönde katkısı olduğu bildirilmektedir. Anne ve bebeğin ölümüne ve/veya zarar

görmesine neden olduğundan İPAH'lı olgularda etkin bir doğum kontrolü kullanılması ve gebelik olması durumunda da sonlandırılması önerilmektedir. Ancak hormonal kontrasepsiyon yöntemleri ile protrombotik değişiklikler arasındaki ilişki nedeniyle düşük östrojenli seçenekler ya da hormon dışı yöntemler daha güvenli olabilir. Hamilelik PAH'ta, önemli bir mortalite oranıyla ilişkilidir ancak hamileliğin sonucunun iyi kontrol edilen ve özellikle uzun dönem kalsiyum kanal blokörüne yanıt veren PAH hastalarında iyileştiği bildirilmiştir⁽²³⁾. Üç yıllık dönemde, 13 katılımcı merkezden 26 hamilelik bildirilmiş, 16 hamilelikte (%62) kadınlar komplikasyon olmadan sağlıklı bebek doğurmuştur⁽²³⁾. Çalışmada PAH'lı tüm hastalarda gebeliği önlemek için genel tavsiye olarak tekrar düşünülmenden önce, daha geniş seriler tarafından doğrulanmalıdır sonucuna ulaşılmıştır⁽²³⁾.

Rehabilitasyon ve egzersiz eğitimi

Hastaların fiziksel olarak aktif olmaya teşvik edilmeleri ancak sıkıntılı semptomlara neden olan aşırı fiziksel aktiviteden kaçınmalar tavsiye edilmektedir⁽²⁴⁾. Egzersiz yapmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, egzersiz programına katılan İPAH'lı hastalarda yaşam kalitesi, egzersiz ve fonksiyonel kapasitenin

Şekil 1. Pulmoner Hipertansiyonun kanıta dayalı tedavi algoritması. APAH: ilişkili pulmoner arter hipertansiyonu; BAS: Balon atriyal septostomi; KKB: Kalsiyum kanal blokörü; ERA: Endotelin reseptör antagonisti; s GCS: Çözünbilir guanilat siklaz uyarıcıları; IPAH: idiyopatik pulmoner arter hipertansiyonu; ; PDE-5İ: Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü; DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıfı (10. kaynaktan uyarlanmıştır.)



iyileştiği bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Yakın zamanda eğitilmiş PAH hastalarının daha yüksek fiziksel aktivite ile yorgunluk şiddetinde azalmaya ulaştığını, 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM)'inde, kardiyorespiratuar fonksiyonda ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlandığını gösteren 2 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) daha yayınlanmıştır^(26, 27). Egzersiz eğitimi programları, hem PH hasta bakımı hem de hastaların rehabilitasyonu konusunda deneyimli merkezlerce yapılmalıdır.

Aşılamalar

İnfluenza ve pnömokoklara karşı bağışıklama önerilir⁽¹⁰⁾.

Psikososyal Destek

Hastaların tedavisine mutlaka uzmanlaşmış kişi ve kurumlarca uygulanması gereken, aile ve arkadaş çevresini de içeren sosyal destek ve eğitim programlarının eklenmesi önerilir⁽²⁸⁾.

Cerrahi

Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda cerrahi risk yüksektir. Hangi anestezi tipinin üstün olduğu net değildir. Epidural anestezinin genel anesteziden daha iyi tolere edileceği düşünülmektedir. Genellikle oral

Tablo 3. Pulmoner vazoreaktivite testlerinde en yaygın kullanılan ilaçların uygulama yolu, yarılanma ömrü, doz aralığı, doz artırımı ve uygulama süresi.

İlaç	Veriliş yolu	Yarılanma ömrü	Doz aralığı*	Doz arttırma miktarı [†]	Uygulama süresi [‡]
Epoprestonol	intravenöz	3 dakika	2–12 ng/kg/dakika	2 ng/kg/dak	10 dakika
Adenozin	intravenöz	5-10 saniye	50-350 µµg/kg/dakika	50 µµg/kg/dak	2 dakika
Nitrik oksit	inhalasyon	15-30 saniye	10-20 p.p.m	-	5 dakika [§]

*Önerilen başlangıç dozu ve tolere edilen maksimum doz (hipotansiyon, baş ağrısı, kızarma gibi yan etkiler nedeniyle sınırlanmaktadır)
[†]Her doz arttırımı aşamasında eklenen doz miktarı.
[‡]Her aşamada uygulama süresi.
[§]NO için doz aralığı içinde tek bir aşama önerilmektedir.
(24. kaynaktan uyarlanmıştır.)

yoldan idame tedavisi uygulanmakta olan hastalarda, operasyon öncesi geçici olarak intravenöz ya da nebulize tedaviye geçilmesi gerekebilir⁽²⁴⁾.

b) Destekleyici tedavi

Antikoagulanlar, diüretikler, dijitaler ve oksijen tedavisi destekleyici tedavi kapsamında öne çıkan tedavilerdir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonlu olgularda patogenezdaki insitu tromboz varlığı ve sağ ventrikül yetersizliğindeki venöz staz nedeniyle tromboza eğilimin artması antikoagulan tedavi gerektirir⁽²⁹⁾. İdiyopatik PAH ve kronik tromboembolik PAH'da varfarin kullanılması önerilmektedir⁽¹⁰⁾. Sağ kalp yetersizliği bulguları varlığında (periferik ödem, asit, vb.) diüretikler önerilmektedir⁽¹⁰⁾. Diüretik tedavisine düşük dozda başlanmalı, böbrek fonksiyonları ve serum elektrolitleri yakından izlenerek intravasküler volümün normal sınırlarda tutulmasına çalışılmalıdır. İdiyopatik PAH'lı olgularda intravenöz digoksin uygulamasının, akut olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu arttırarak, kardiyak debiyi orta derecede arttırdığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Ancak uzun dönemde etkileri bilinmemektedir. Tedaviye dirençli sağ kalp yetersizliği veya atriyal fibrilasyon varlığında da digoksin kullanılabilir; ancak, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır⁽³⁰⁾. Hipokseminin pulmoner damarlar üzerindeki vazokonstriksiyon etkisi nedeniyle oksijen saturasyonunu % 90 ve üstünde tutucak miktarda oksijen desteği verilmesi önerilir⁽³¹⁾. Özellikle uyku döneminde olası hipoksi açısından hastalar değerlendirilmelidir.

c) Referans Merkezlerin Rolü

Kesin tanıdan sonra İPAH hastalarının uzman merkezlere sevkini önerilmektedir⁽¹⁰⁾.

d) Geleneksel tedavi ve yaşam biçimi değişikliği

Düz kas hücre hipertrofisi ve vazokonstriksiyon PAH patofizyolojisinin esas bileşenleri olduğundan, vazo-

dilatör ilaçlar tedavinin ilk umut ışıkları olmuştur⁽³²⁾. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) uzun yıllar denenmiş ancak, çok az sayıda seçilmiş PAH hastasında yararlı olmuştur. Sitbon ve ark.nın 557 İPAH'lı hastayı kapsayan geriye dönük değerlendirmesinde vazoreaktivite pozitif saptanıp KKB başlanan olguların %6,8'lik çok az bir diliminde klinik düzelme sağlanabilmiştir⁽³²⁾. Bunlar da erken dönemdeki, hastalığın henüz vazokonstriksiyonun geri dönebilir olduğu olgulardır. Bu nedenle, tedaviye başlamadan önce pulmoner vasküler direnç artışının kalıcı olup olmadığını, yani KKB'nden yarar sağlanıp sağlanmayacağını belirlemek üzere vazoreaktivite testi yapılmaktadır. Test sırasında kısa etkili selektif damar genişleticilere (adenozin, nitrik oksit, prostasiklin) yanıt olarak kalp debisinde düşüş olmadan ortalama pulmoner arter basıncı (PAB)'nın %15-20 azalması veya başlangıca göre en az 10 mmHg düşmesi ve mutlak değer olarak ortalama PAB'nin 40 mmHg'nin altına inmesi testin olumlu sonuçlandığı anlamına gelmektedir⁽³²⁾. Vazoaktivite testinde veriliş yolları ve yarılanma ömürleri ve dozları Tablo 3'de verilmiştir⁽²⁴⁾. Geleneksel tedavi kapsamında önerilmesi gereken diğer bir nokta da yaşam biçimi düzenlenmesidir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon riskinden dolayı hastaların yüksek rakımda yaşamamaları, 2000 metreden yüksek uzun uçuşlardan sakınmaları gerekir⁽²⁴⁾. Eğer uzun uçak yolculuğu zorunlu ise yolculuk sırasında oksijen desteği gereklidir. Ağır fiziksel aktivite ve izometrik egzersizlerin senkoba yol açabileceği göz önüne alınarak bu tarz eforlardan kaçınılması, önerilmektedir. Özellikle sağ kalp yetersizliği riski olanlara düşük sodyum içeren diyet verilmelidir⁽²⁴⁾. Dekonjestan ilaçlarla anoreksijen ilaçların kullanımı yasaklanmalıdır⁽²⁴⁾.

Kalsiyum Kanal Blokörleri

En çok tercih edilen KKB özellikle ilk ikisi olmak üzere nifedipin, diltiazem ve amlodipindir⁽³²⁾. Kalsiyum kanal blokeri verapamil negatif inotropik etkisinden dolayı PAH hastalarında tercih edilmemektedir⁽³²⁾. Çalışmalarda başlangıç dozu olarak düşük dozlarda

Tablo 4. Pulmoner arteriyel hipertansiyon için onaylı ilaçlarda tavsiye sınıfları.

Tavsiye Sınıfı	Tanım	Kullanımı önerilen ifade
Sınıf 1	Kanı ve/veya verilen tedavi ya da işlemin, faydalı, kullanışlı ve etkili olduğuna dair genel görüş birliği	Önerilir, gereklidir
Sınıf 2	Verilen tedavi veya uygulanan işlemle ilgili çelişkili kayıtlar ve/veya kullanışlılığı/etkinliği hakkında fikir ayrılığı	
Sınıf 2a	Kanıtlar/fikirlerin çoğu yararlı/etkili olduğu lehine	Düşünülmelidir
Sınıf 2b	Yararlılık/etkinlik, kanıtlar/fikirlerle pek iyi belirlenmemiş	Düşünülebilir
Sınıf 3	Belli bir tedavi veya işlemin yararlı/etkili olmadığı hatta bazı olgularda zararlı olabileğine ilişkin kanıtlar veya genel fikir birliği	Önerilmez

10. kaynaktan uyarlanmıştır.

Tablo 5. Pulmoner arteriyel hipertansiyon için onaylı ilaçlar için kanıt düzeyleri.

Kanıt düzeyi	Tanımı
A	Çok sayıda randomize klinik çalışmadan veya metaanalizden elde edilen veriler
B	Tek bir randomize klinik çalışmadan veya randomize olmayan geniş çalışmalardan elde edilen veriler
C	Uzmanların fikir birliği ya da küçük çaplı çaişmalar, retrospektif çaişmalar, kayıtlar.

10. kaynaktan uyarlanmıştır.

başlanması (30 miligram nifedipin SR 2x1 veya 60 miligram diltiazem 3x1) ve haftalar içinde hastanın tolere edebildiği en yüksek doza çıkılması gerekmektedir⁽²⁴⁾. En yüksek hedef dozlar ise nifedipin için 240 miligram/gün ve diltiazem için 900 miligram/gün olarak önerilmektedir⁽²⁴⁾. Bradikardik olgularda nifedipin, taşikardik olgularda diltiazem'in önce düşük dozda başlanarak yavaş yavaş yükseltilmesi önerilir. Doz yükseltilirken periferik ödem ve sistemik hipertansiyon meydana gelmesi dozun iyi tolere edilmediğini gösterir. Kalsiyum kanal blokörü uygulanan İPAH hastaları gerek güvenlik, gerekse etkinlik açılarından yakından izlenmeli ve tedavinin 3 ila 4. ayında ilk değerlendirme yapılarak sağ kalp kateterizasyonu (SKK) da yinelenmelidir⁽²⁴⁾. Kalsiyum kanal blokerlerinin yan etkileri diüretik ve digoksin ile giderilebilir⁽³³⁾.

2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon-onaylı ilaçlarla tedavi

Pulmoner arteriyel hipertansiyon-onaylı ilaçlarla tedavinin, vazoreaktif olmayan ya da vazoreaktif olup KKB tedavisine uygun şekilde yanıt vermeyen PAH hastalarında başlatılması gerekmektedir. Başlangıç terapisi için, yayınlanmış RKÇ'lara dayanılarak, ilaçlar

lar tavsiye sınıfına ve kanıt düzeyine göre sınıflandırılır (Tablo 4, 5).

a) Endotelin yolu

Endotelin sistemin aktivasyonu PAH hastalarının plazma ve akciğer dokusunda gösterilmesi patogeneze endotelin sisteminin belirgin rolünü desteklemektedir⁽³⁴⁾. Endotelin, pulmoner vasküler düz kas hücreleri olan endotelin-A ve B reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojenik etkiler gösterir. Endotelin-B reseptörü endotel hücrelerinde de bulunur ve aktivasyonu nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi endotelin l'in zararlı etkilerini dengeleyen vazodilatör ve antiproliferatif maddelerin salınımına neden olur. Endotelin reseptör antagonistleri; bosentan, ambri-sentan ve macitentan ve sitaksentan'dır^(10, 24).

Bosentan

Bosentan, endotelin-A ve -B reseptör antagonistidir ve sınıfında sentezlenen ilk moleküldür. Bosentan, PAH'ta, çeşitli RKÇ'larda değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf, hemodinamikler,

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına Göre, New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel sınıflamasının Pulmoner Hipertansiyon İçin Uyarlanmış Şekli.

Sınıf 1	PH'lu olgunun normal fiziksel aktivitesinde kısıtlılık yok. Gündelik aktiviteleri solunum sıkıntısı, halsizlik, göğüs ağrısı veya presenkopa yol açmıyor.
Sınıf 2	PH'lu olgunun fiziksel aktivitesinde hafif kısıtlılık var. Dinlenme sırasında rahatsızlık yok, ancak normal fiziksel aktivite hastada solunum sıkıntısına, halsizliğe, göğüs ağrısına veya presenkopa yol açıyor
Sınıf 3	PH'lu olgunun fiziksel aktivitesinde belirgin kısıtlılık var. Dinlenme sırasında sorun yok ancak hafif aktiviteler bile solunum sıkıntısına halsizliğe göğüs ağrısına veya presenkopa yol açıyor.
Sınıf 4	Dinlenme sırasında hiçbir aktivitede bulunamayan ve sağ kalp yetersizliği bulguları olabilen PH'lu olgular. Solunum sıkıntısı ve/veya halsizlik dinlenme sırasında var olabilir ve yakınmalar her türlü fizik aktivite ile artar.

13. kaynaktan uyarlanmıştır.

ekokardiyografik değişkenleri ve klinik kötüleşme zamanında iyileşme gösterdiği bildirilmiştir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Bosentan'ın oral yoldan ilk dört hafta günde 2 kez 62,5 miligram alındıktan sonra iyi tolere edildiği takdirde, daha sonra yine günde 2 kez 125 miligram alınması önerilmektedir⁽²⁴⁾. Burun tıkanıklığı, flashing, senkop, hipotansiyon, hepatotoksik yan etkileri nedeniyle hasta dikkatle izlenmelidir. Transaminazların aylık takibi yapılmalıdır. Bosentan'ın teratojenik yan etkileri nedeniyle etkin bir kontrasepsiyon yapılması gereklidir. Ayrıca erkek hastalarda testis atrofis ve infertiliteye neden olabileceği bildirilmiştir⁽³¹⁾. Bosentan, PAH hastaları için onay almıştır.

Ambrisentan

Ambrisentan, sülfonamid olmayan, propionik asit sınıfından, selektif endotelin-A antagonistedir. Bir pilot çalışmada ve ARIES (Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre, Efficacy Study)-1 ve 2 çalışmasında değerlendirilmiş ve semptomlar, egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanı üzerine, PAH ve bağ dokusu hastalığı ve HIV enfeksiyonuyla ilişkili PAH'da etkili olduğu gösterilmiştir^(38, 39). Günümüzde onaylanmış doz günde bir kez 5 miligram'dır ve ilaç başlangıç dozunda tolere ediliyorsa günde bir kez 10 miligram'a çıkılabilir⁽²⁴⁾. Karaciğer fonksiyonlarının etkileme insidansı %0.8 ile % 3 arasında değişmektedir ve aylık karaciğer fonksiyon değerlendirmesine gerek yoktur⁽⁴⁰⁾. İlaç ile periferik ödem insidansında artış bildirilmiştir. Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı (DSÖ-FS) II ve III olan PAH hastalarının tedavisi için ilaca onay verilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına Göre, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasının PH için uyarlanmış şekli Tablo 6'da verilmiştir⁽¹³⁾.

Macitentan

Bosentanın yapısı değiştirilerek ikili endotelin reseptör antagonisti (ERA) olan daha etkin ve güvenli macitentan geliştirilmiştir. SERAPHIN (Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome) çalışmasında 3 ya da 10 miligram macitentan ile tedavi edilen 742 PAH hastası ve ortalama 100 hafta placebo ile karşılaştırılmıştır. Macitentan, PAH hastalan arasında morbidite ve mortaliteyi azaltarak egzersiz kapasitesinde de artış sağlamıştır⁽⁴¹⁾. Karaciğer toksitesi gözlenmemiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından PAH hastalan için onaylanmış ve bu endikasyon için, Avrupa İlaç Ajansı Beşeri Tıbbi Ürünler Komitesinin (EMA) olumlu görüşünü elde etmiştir.

Sitaksentan

Selektif bir endotelin-A reseptör antagonistidir. Oral yoldan kullanılır. DSÖ-FS Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı II ve III olan PAH hastalarını kapsayan iki RÇÇ'da (STRIDE 1 ve 2) değerlendirilmiştir^(42, 43). Egzersiz kapasitesinde ve hemodinamik durumda düzelmeye sağlamıştır. Gözlemsel bir çalışmada sitaksentanla sağlanan etkilerin zaman içinde sürdüğü (1 yıllık takip) ortaya konulmuştur⁽⁴⁴⁾. Onaylanmış doz günde bir kez 100 mg'dır⁽²⁴⁾. Ayda bir kez karaciğer fonksiyon testleri yapılması gerekmektedir. Sitaksentan varfarinle etkileşime girdiği için varfarin dozunun azaltılması gerekir.

b) Nitrik Oksit Yolu

Nitrik oksit sentezinin ve NO-s GC (çözünebilir guanilat siklaz)- c GMP (siklik guanozin monofosfat) yolu arasındaki sinyal iletiminin bozulması PH patogenezinde rol oynar⁽⁴⁵⁾. Riociguat endojen NO ile sinerji

içinde hareket eden, iki yönlü hareket modu olan bir ilaçtır. Nitrik oksitten bağımsız olarak direkt olarak s GC'yi de uyarır. Yakın zamanda yapılan PATENT (Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase- Stimulator Trial)-I çalışmasında 443 hasta günde 3 kez 0.5 ila 2.5 miligram aralığında (hastaların hipotansiyon toleransına göre) oral riociguat ile tedavi edilmiş ve 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) ve pulmoner vasküler rezistans üzerine olumlu sonuçlar gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon için FDA tarafından onaylanmıştır ve her iki endikasyon için EMA tarafından onaylanma aşamasındadır. Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörleri PAH tedavisinde umut vadeden bir başka gruptur. Nitrik oksitin etkisini belirginleştirerek etki gösterirler. Sildenafil, tadalafil ve vardenafil önemli ölçüde pulmoner vazodilatasyona neden olurlar⁽⁴⁷⁾.

Sildenafil

Sildenafil grubun en önemli ve en çok denenmiş üyesidir. Oral olarak aktif, güçlü, selektif PDE-5 inhibitörüdür. Sildenafil ile tedavi edilen PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, semptomlar ve/ veya hemodinamik göstergeler üzerine olumlu sonuçlar olduğu, raporlanmıştır^(48, 49). Sildenafilin, epoprostenole eklenmesinin etkilerini ele alan PACES (Pulmonary Arterial Hypertension Combination study of Epoprostenol and Sildenafil) çalışmasında 6DYM ve klinik kötüleşmede tedaviden 12 hafta sonra iyileşme görülmüştür⁽⁵⁰⁾. Sildenafilin onaylanan dozu günde 3 kez 20 miligramdır ancak etkinin 1 yıla kadar sürmesinin sadece günde üç kez 80 miligram dozunda mümkün olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Yan etkiler baş ağrısı, kızarma, burun kanamasıdır. Sildenafilin intravenöz formülasyonu, geçici olarak tablet yutamayan hastalarda uzun dönem tedaviye köprü olarak FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır⁽⁵¹⁾. Sildenafil PAH hastalarının tedavisi için onay almıştır.

Tadalafil

Günde bir kez oral alınan, seçici PDE-5 inhibitörüdür. PHIRST (Pulmonary arterial Hypertension and Response to Tadalafil) trial), çalışmasında 406 PAH hastası günde tek doz 2, 5, 10, 20, ya da 40 miligram Tadalafil verilen ve placebo grubu olarak 5 gruba ayrılmış ve 40 miligram günde tek dozun egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik veriler ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zaman üzerinde olumlu sonuçlar gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Günde tek doz 40 miligram oral Tadalafil etkin doz olarak tavsiye edilmiştir⁽⁵²⁾. Yan etki profili sildenafilinkine benzerdir. Tadalafil PAH hastalarının tedavisi için onay almıştır.

Vardenafil

Günde iki kez alınan PDE-5 inhibitörüdür. Randomize kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca günde iki kez 5 miligram oral Vardenafil'in egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve klinik kötüleşme zamanında olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Bu dozda ilaç 6DYM'sini 59 metre uzatmıştır. Yan etki profili sildenafilinkine benzerdir. Vardenafil PAH hastalarının tedavisi için henüz onay almamıştır.

c) Prostatiklin yolu

Prostatiklin metabolik yolunun düzensizliği PAH hastalarında gösterilmiştir^(54, 55). Bu yolda etkili ilaçlar, beraprost, epoprostenol, iloprost, treprostonil ve selixipagdir⁽¹⁰⁾.

Beraprost

Beraprost ilk kimyasal olarak kararlı ve oral olarak aktif prostatiklin analogudur. Avrupada, yapılan randomize kontrollü ALPHABET (Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European Trial) çalışmasında ve ve Amerikada yapılan ikinci bir çalışmada egzersiz kapasitesinde, sadece 3 ila 6 aya kadar devam eden bir iyileşme gösterebilmiş ancak hemodinamik olarak fayda sağlanamamıştır^(56, 57). ALPHABET çalışmasında hastalara günde 4 kez 20 mikrogramlık beraprost tablet verilmiş ve 6DYM'nde 25,1 metrelik bir artış sağlanmıştır⁽⁵⁶⁾. En sık yan etkiler baş ağrısı, kızarma, çene ağrısı ve diyare olarak görülmüştür⁽⁵⁶⁾. Japonya ve Güney Kore'de PAH için onay almıştır⁽¹⁰⁾.

Epoprostenol

Etkisini cAMP üzerinden göstererek vasküler düz kasın gevşemesine neden olan ve damar düz kasında remodeling yaptığı gösterilmiş olan bir prostatiklin derivativesidir⁽⁵⁸⁾. Epoprostenolün kısa bir yarılanma süresi (3 ila 5 dakika) vardır ve oda sıcaklığında sadece 8 saat kararlıdır ve soğutma, infüzyon pompası ile devamlı uygulama ve kalıcı tünelli kateter gerektirir. Devamlı intravenöz uygulamanın etkinliği İPAH hastalarında test edilmiştir⁽⁵⁹⁾. İdiyopatik PAH'ı olan hastalarda semptomları, egzersiz kapasitesini ve hemodinamikleri iyileştirip mortaliteyi azalttığı gösterilen tek tedavidir⁽⁵⁹⁾. Ciddi yan etkiler lokal enfeksiyon, kateter tıkanması ve sepsistir. Epoprostenol tedavisi günde 2-4 nanogram/kilogram/dakika dozunda başlatılmakta ve doz, yan etkileri (kızarma, baş ağrısı, ishal, bacak ağrısı) göz önünde tutan bir hızda artırılmaktadır. Optimum doz hastadan hastaya değişir ve genellikle dakikada 20 ile 40 nanogram/kilogramdır⁽⁶⁰⁾. İntravenöz epoprostenol PAH hastaları için onay almıştır.

Tablo 7. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon hastalarında prognoz ve tedaviye yanıtı belirlemek için klinik uygulamada kullanılan değişkenler.

Değişken	Hedeflenen Değer
Fonksiyonel sınıf	I ya da II
Ekokardiyografi/KMR	Normal/normale yakın SaV boyut ve fonksiyonu
Hemodinamikler (RAP<8mmHg ve CI>2,5-3,0 l/dak/m ²)	SaV fonksiyonunun normalleşmesi
6-dakika yürüme mesafesi	>380-440 m
Kardiyopulmoner egzersiz testi	Tepe V02 >15 mL/dak/kg ve EqCO2<45 l/dak/l/dak
B-tipi natriüretik peptid düzeyi	Normal

Cl: Kardiyak indeks; KMR: Kardiyak manyetik rezonans; EqCO2: Karbondioksit için solunum eşdeğeri; PAH: Pulmoner arter hipertansiyonu; RAP: Sağ atriyum basıncı; SaV: Sağ ventrikül; V02: Pik oksijen tüketimi
13. kaynaktan uyarlanmıştır.

İloprost

İntravenöz, oral ve inhale uygulanabilen kimyasal olarak kararlı bir prostasiklin analogudur. Tekrarlayan iloprost inhalasyonu ile (6 ila 9 kez, 2.5-5 miligram/inhalasyon, ortalama günde 30 miligram), PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarında plasebo grubuna kıyasla 12 hafta süre sonunda egzersiz kapasitesinde artış ve semptomlar, pulmoner vasküler direnç (PVD) ve klinik olaylarda iyileşme gösterilmiştir⁽⁶¹⁾. Genel olarak inhale iloprost iyi tolere edilir. Etki ve yan etkileri diğer prostanoidlere benzemekle birlikte, verilme yolu ile ilgili olarak en sık yan etki öksürük olmaktadır. Artrit ve açıklanamayan kilo kaybı iloprost özgül yan etkiler arasındadır⁽⁶²⁾. İloprostun devamlı intravenöz uygulamasının, İPAH'lı hasta serilerinde, epoprostenol kadar etkili olduğu görülmüştür⁽⁶³⁾. İnhale iloprost Yeni Zelanda'da PAH için onay almıştır⁽¹⁰⁾.

Treprostinil: Treprostinil epoprostenolün trisiklik benzidin analogudur ve oda sıcaklığında uygulayabilmek için kimyasal kararlılığı vardır. Bu özellikleriyle intravenöz, subkütan ve oral yoldan uygulanabilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında egzersiz kapasitesi, hemodinamikler ve semptomlarda iyileşme göstermiştir⁽⁶⁴⁾. PAH hastalarında, intravenöz teprostinil ile yapılan bir RKÇ'da planlanan 126 hastanın 45 (%36)'i alındıktan sonra, güvenlikle ilgili konulardan dolayı, çalışma sonlandırılmıştır⁽⁶⁵⁾. Hayatta kalanlardan elde edilen veriler de güvenilir olarak kabul edilmemiştir. PAH hastalarında inhale teprostinil ile yapılan bir RKÇ'da tepe doz ile, 6DYM'nde 20 metre kadar, N-terminal pro B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyinde ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşme gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾. Oral treprostinil iki RKÇ'da değerlendirilmiş ancak her iki çalışmada da 6DYM artışı istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır^(67, 68). Subkutan treprostinil PAH için onay almıştır. Sub-

kutan treprostinil için optimum doz hastadan hastaya değişmektedir ve çoğunda dakikada 20 ve 80 nanogram/kilogram arasındadır⁽²⁴⁾. İntravenöz treprostinil Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliğinde subkutan uygulamayı tolere edemeyen PAH hastalarında onay almıştır⁽¹⁰⁾. İnhale treprostinil Amerika Birleşik Devletlerinde PAH için onay almıştır. Oral treprostinil PAH için henüz onay almamıştır.

Selexipag

Selexipag seçici bir prostasiklin reseptör agonistidir. Oral yolla kullanılır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında yapılan bir pilot RKÇ'da, hastalara çalışmanın başında ve sonunda sağ kalp kateterizasyonu yapılmış ve günde iki defa 800 mikrogram uygulanan selexipag'ın 17 hafta sonunda PVD'yi azalttığı görülmüştür⁽⁶⁹⁾. Faz 3 RKÇ olan (GRIPHON (Prostacyclin (PGI2) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension) trial) çalışması halen devam etmektedir⁽¹⁰⁾. Selexipag henüz PAH için onay almamıştır.

3. Kombinasyon tedavisi

Başlangıç tedavisinden sonraki adım klinik yanıtı göre yapılır ve tedavi başlangıcından 3 ile 6 ay sonra hasta tekrar değerlendirilir⁽¹⁰⁾. Klinik yanıt, dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı, egzersiz kapasitesi, kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı, NT-proBNP plazma düzeyleri, ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesine dayanır⁽¹³⁾ (Tablo 7). Klinik yanıtın yeterli olmadığı kabul edilirse, kombinasyon tedavisi alternatif seçenek olabilir. Kombinasyon tedavisinde iki ya da daha fazla sınıftan ilaç birlikte kullanılabilir. Bu konuyla ilgili deneyim giderek artmaktadır. Kombinasyon tedavisi ile ilgili 6 RKÇ üzerinde yakın zamanda yapılan bir metaanalizde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisinin klinik

kötüleşme riskini azalttığı raporlanmıştır⁽⁷⁰⁾. Bu metaanalizde İPAH'lı hastaların 2 dekat önce ölümün kıyısındaiken kombinasyon tedavisi gibi yeni tedavi modaliteleriyle yaşam kalitesinde ve süresindeki iyileşmelere dikkat çekmiştir⁽⁷⁰⁾. Kombinasyon tedavisi ardışık (sequential) ya da başlangıçta kombinasyon (upfront) tedavisi şeklinde uygulanabilir.

Ardışık (Sequential) Kombinasyon Tedavisi

Kombinasyon tedavisi ile ilgili yapılan 13 RKÇ'den 12'sinde ve klinik uygulamada en çok kullanılan tedavi stratejisidir⁽¹⁰⁾. Monoterapiye klinik yanıtın yetersiz olduğu durumda ya da klinik bozulma durumunda ikinci ya da üçüncü ilacın eklenmesi prensibi vardır. Ardışık kombinasyon tedavisi, başlangıç monoterapiye yeterli klinik yanıtı olmayan PAH hastalarında tavsiiye sınıfı I ve kanıt düzeyi A olarak belirlenmiştir.

Başlangıç (Upfront) kombinasyon tedavisi

Başlangıç kombinasyon tedavisi ile RKÇ'den elde edilen deneyimler BREATHE-2 çalışması ile sınırlıdır. Bu çalışmada başlangıç olarak Epoprostenol ve Bosentan kombinasyonu, Epoprostenol monoterapisine üstün bulunmamıştır⁽⁷¹⁾. Ancak sadece 33 PAH hastasıyla yapılmış olması bu çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır⁽⁷¹⁾. Yakın zamandaki bir gözlemsel çalışmada hiç tedavi almamış hastalar, epoprostenol ve bosentan kombinasyon tedavisi ile başlangıç tedavisi verilmiş ve sadece epoprostenol ile tedavi edilen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır⁽⁷²⁾. Başlangıç kombinasyon tedavisi ile PVD'de istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüş ve 6DYM 287 metreden 421 metreye uzamıştır⁽⁷²⁾. Halen devam eden çok merkezli, kör, plasebo kontrollü AMBITION (A Randomized, Multicenter Study of First-Line Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension), çalışması PAH hastalarında tadalafil ve ambrisentan ile ilk basamak tedavi ve tadalafil ve ambrisentan ile kombinasyon tedavisini karşılaştırmayı hedeflemektedir⁽¹⁰⁾. İntravenöz prostanoidlerin olmadığı durumda, DSÖ-FS IV PAH hastalarında, başlangıç kombinasyon tedavisi tavsiiye sınıfı IIb ve kanıt düzeyi C olarak sınıflandırmıştır.

4. Girişimsel işlemler

Akciğer transplantasyonu

Medikal tedavi edilen PAH hastalarının uzun dönem sonuçları belirsizliğini korumaktadır. Tedavi alırken başarısız olan ve DSÖ-FS III ya da IV olarak devam eden hastalar için transplantasyon önemli bir seçe-

nek olmaya devam etmektedir⁽⁷³⁾. Başlangıç tedavisine yetersiz klinik yanıt ve devamındaki maksimal kombinasyon tedavisine yetersiz klinik yanıt doğrulandıktan hemen sonra akciğer transplantasyonu için uygunluk değerlendirilmelidir. PAH hastalarında transplantasyon sonrası tüm 5 yıllık sağkalım yaklaşık %45 ile %50 kabul edilir⁽⁷⁴⁾. Hastaların çoğuna bilateral akciğer nakli yapılmaktadır⁽⁷⁵⁾. Son dönem PH hastalarında venoarteriyel ekstrakorporal membran oksijenasyonu akciğer transplantasyonuna kadar köprü olarak uygulanabilir⁽⁷⁶⁾.

Balon atriyal septostomi (BAS)

İnteratriyal sağdan sola şant oluşturulması sağ kalp odalarını rahatlatılabilir ve sol ventrikül önyük ve kardiyak debiyi artırılabilir^(77, 78). Ayrıca, sistemik oksijen taşınımını iyileştirir ve sempatik hiperaktiviteyi azaltır⁽⁷⁷⁾. Bazal ortalama sağ atriyal basınç 20 mm Hg'den fazla olan ve oda havasında istirahat oksijen saturasyonu <%85 olan son dönem hastalarda BAS uygulamasından kaçınılmalıdır⁽⁷⁷⁾. Tıbbi tedaviye dirençli ya da senkop gibi ciddi semptomları olan sağ kalp yetersizlikli DSÖ-FS IV hastalarında faydalı olduğunu bildiren raporlar vardır^(77, 78). Transplantasyon bekleyen hastalarda ya da tıbbi tedavi şansı bulunmadığında da düşünülebilir. Kardiyak endeks ve sağ atriyal basınçta azalma ve 6 DYM'nde iyileşme sağladığı gösterilmiştir^(77, 78). Balon atrial septostomi hafifletici ya da köprüleme işlemi olarak kabul edilmeli ve bu yöntemde deneyimler merkezlerce yapılmalıdır^(77, 78).

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisinde İzlem ve Prognoz

Son iki dekattaki gelişmeler bu hasta grubu için ümit verici çözümler vadetmektedir. Bu alandaki çalışmaların sayısının artması ve kombinasyon tedavisi gibi tedavi seçenekleri hedefleri kısa vadeli fonksiyonel değişikliklerden uzun dönemde kalıcı yarar sağlama ya doğru kaydırmıştır. Yayınlanmış ve devam etmekte olan çalışmaların sonuçları sağkalımı artırıcı tedaviler üzerinde de durmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda prognoz doğrudan sağ kalp yetersizliği ile ilişkili olduğundan sağ kalp fonksiyonlarını gösteren klinik ve laboratuvar belirteçler hastaların prognozunu belirlemek için kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntemler ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, B tipi natriüretik peptit (BNP) düzeyi veya kardiyak manyetik rezonans görüntülemidir⁽¹³⁾. Özellikle tedavi sırasında sağ atriyum basıncında yükselme, düşük kardiyak indeks, düşük mikst venöz oksijen saturasyonu, düşük egzersiz kapasitesi, tedaviye rağmen fonksiyonel kapasitenin hala sınıf III-IV düzeyinde kalması, perikart efüzyonu varlığı ve yüksek BNP düzeyleri kötü prognostik göstergelerdir⁽⁷⁹⁾. Pulmoner

arteryel hipertansiyon tedavisinin izleminde kardiyak kateterizasyon çoğu merkezde yıllık olarak uygulanmaktadır ancak, izlemde gerekliliği tartışmalıdır. Kateterizasyon, özellikle intravenöz veya subkütan prostasiklin infüzyonu alan hastalarda ilacın dozunu ayarlamada önemlidir. Pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisinin PAB ile izlenmesi uygun değildir. Bazı merkezlerde damar koruyucu ilaçlarla PAB'nda azalma elde edilemezse tedaviye son verilmektedir. Klavuzlarda yeri olmayan bu yaklaşım doğru değildir. Pulmoner arter basıncının daha fazla yükselmemesi de tedaviye bir yanittir. Önemli olan klinik düzelmelerin araştırılmasıdır. Klinik parametrelerde de düzelmeye olmadığı zaman verilen tedavi kesilmeden kombinasyona gidilmesi şuan için en akılcı seçenektir⁽⁷⁹⁾. Bazal fonksiyonel sınıf sağkalım için önemli bir belirteçtir. Amerika İPAH hastalarının ulusal kayıtları ve daha yakın zamanda tüm PAH subtipleriyle ilgili, %79'u kadın olan 2716 hasta dahil eden REVEAL kaydında bu bilgi doğrulanmıştır⁽⁸⁰⁾. Etkili PAH tedavisinin sağlanmasından sonra, başlangıç DSÖ-FS III/IV'ten, fonksiyonel sınıf II'ye doğru olan klinik düzelmeye, prognozda iyileşme ile ilişkilidir⁽⁸⁰⁾. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasına Göre, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasının PH için uyarlanmış şekli hem teşhis sırasında hem de PAH tedavisi takip sırasında basit, tekrarlanabilir ve klinik açıdan önemli değerlendirme ve prognostik ölçüm aracıdır⁽¹³⁾ (Tablo 6). Altı dakika yürüme mesafe testi PAH hastalarında basit, tekrarlanabilir, noninvaziv testtir. İlk çalışmalar bazal 6DYM ile hemodinamik parametreler ve sağkalım arasında anlamlı ilişki göstermiştir⁽⁸¹⁾ Bu bilgiler PAH tedavisiyle ilgili hemen hemen tüm önemli klinik çalışmalarda 6DYM'sinin birincil sonlanım noktası olarak kullanılması etkili olmuştur⁽⁸²⁾. Ucuz ve iyi tolere edilebilir olması bu teste olan talebi arttırmaktadır. Yakın zamanda PAH'ta sonuçları belirlemek için 6DYM testinin kullanımıyla ilgili Savarase ve arkadaşlarının metaanalizinde 22 RKÇ'dan ve 3112 hastadan elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir⁽⁸³⁾. Çalışmanın sonucuna göre 6DYM testindeki değişiklikler, 3-4 aylık kısa dönemde tedavi ile olan klinik düzelmeleri öngörememiştir⁽⁸³⁾. Altı dakika yürüme mesafesi için güncel tedavi hedefi >380 metredir. Ayrıca, bu mesafenin 440 metreye yükseltmesi de son DPHS da önerilmiştir⁽¹³⁾. Diğer bir takip testi olan kardiyopulmoner egzersiz testi kardiyak fonksiyon, gaz değişimi ve müsküler fizyolojinin değerlendirilmesinde kullanılan bir testtir. Egzersiz testindeki tepe oksijen tüketimi (VO₂ max) tedavi hedefi olarak önerilmektedir. Tepe oksijen tüketiminde 10 mililitre/dakika/kilogram'dan düşük değerler kötü prognozu gösterir ve tedavi basamağını yükseltme ihtiyacı vardır; 15 mililitre/dakika/kilogram'dan büyük değerler daha iyi prognozu gösterir⁽¹³⁾. Takipte kullanılacak biyokimyasal belirteçler hastalığın gidişatı hakkında fikir vermeli ve tedavi yanıtını değerlendirmeye olanak sağlamalıdır⁽⁸⁴⁾. Güncel kılavuzlar potansiyel tedavi hedefi olarak normal BNP düzeyini önermektedir⁽¹³⁾. Birçok klinik çalışmada BNP düzeylerinin PAH tedavilerine olan hemodinamik ve fonksiyonel yanıtlara paralel olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁴⁾. Bazal verilerden bağımsız olarak takipteki 1800 pikogram/mililitreden düşük NT-proBNP düzeylerinin güncel tedavi döneminde daha iyi sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir⁽⁸⁵⁾. Tedaviye başlandığında amaç "mümkün olan en düşük" ya da "en iyi kişisel" BNP ya da NT-proBNP düzeylerine ulaşmak olmalıdır⁽¹³⁾.

Ekokardiyografinin PAH prognozunu belirlemedeki yeri, sağ ventrikül fonksiyon değerlendirmesini temel almaktadır. Bu amaçla kullanılan, Thei endeksi güvenilir değildir. Çünkü yüklenme durumları ve triküspit yetersizliğin derecesinden etkilenir⁽⁸⁶⁾. Sağkalımla ilişkili olarak bildirilen diğer sağ ventrikül fonksiyon parametresi olan TAPSE'nin sklerodermiyle ilişkili PAH'ta sağkalımı öngördürmedeki yeri yakın zamanda gösterilmiştir⁽⁸⁷⁾. Sağ atriyum ve ventrikül genişlemesinin, İPAH'ı olan hastalarda arasında sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁸⁸⁾. Perikart efüzyonu varlığının mortalite için güçlü bir belirleyici olarak bildirilmiştir⁽⁸⁹⁾. Triküspit kapak yetersizlik akımı üzerinden hesaplanan pulmoner arter sistolik basıncı prognostik değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır⁽⁸⁸⁾.

Sağ kalp fonksiyonu PAH hastalarında sağkalımın temel belirleyicisi olduğundan sağ kalp yapı ve hacimlerini incelemede altın standart yöntem olan kardiyak manyetik rezonans (KMR) prognoz ile ilgili güvenilir bilgi sağlayabilir ancak prognozda yerini değerlendiren çok az çalışma vardır^(90, 91). İPAH hastalarında 84 mililitre/metrekareden az sağ ventrikül diyastol sonu hacim endeksi, 40 mililitre/metrekareden büyük sol ventrikül diyastol sonu hacim endeksi ve 25 mililitre/metrekareden büyük atım hacim endeksi daha iyi sağkalımla ilişkili bulunmuştur⁽⁹²⁾. Sağ kap kateterizasyonu ile istirahatte ölçülen hemodinamik parametreler PAH değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilir. Artmış ortalama PAB, artmış ortalama sağ atriyum basıncı ve azalmış kardiyak indeks (CI) artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur⁽⁹³⁾. Sağ atriyum basıncı, CI, miks venöz oksijen saturasyonunun prognostik değeri çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır^(94, 95). Güncel klavuzlar tedavi hedefi olarak sağ ventrikül fonksiyonunun normal hale (sağ atriyum basıncı <8 mmHg ve CI > 2,5 litre/dakika/metrekare) getirilmesini tavsiye etmektedir. Hangi özgül tedavi yaklaşımı olursa olsun belirlenen hedeflere ulaşan hastalar, diğerlerine göre daha iyi prognoza sahiptirler.

Gelecekteki Tedavi Hedefleri

Patogeneze suçlanan vazokonstriksiyon, inflamasyon, anormal büyüme ve anjiyogenez gibi konularda yeni hedeflerin belirlenmesi ve test edilmesi, hedefe

Tablo 8. Pulmoner Hipertansiyonda Gelecekteki Tedavi Hedefleri.

Hedef Tedavi Yolağı	Tedavi
Vazodilatasyon	Nitrik Oksit, Nitrit
Sempatik Sinir Sistemi	Selektif, nonselektif beta adrenerjik blokaj
Renin anjiyotensin aldosteron sistemi	Aldosteron antagonistleri, Vazopressin reseptör antagonistleri, kateter rehberliğinde ablasyon
Vasküler remodeling, metabolic değişiklikler	Diklorasetat, Ronalazine
Antiinflamatuvar mekanizmalar	Rho-kinaz inhibitörleri, Rituksimab, Vazoaktif intestinal peptit
Selektif ve multikinaz inhibisyonu	Tirozin kinaz inhibitörleri
Kök Hücreler	
Gen Tedavisi	
Hücre Tedavisi	Endotelial, mezenşimal ve gen arttıran hücreler
Cihazlar	Kardiak resenkronizasyon, Ekstrakorporal yaşam desteği: venoarteryal, venövenöz ve pompasız ekstrakorporal akciğer desteği
6. kaynaktan uyarlanmıştır.	

yönelik ve daha güçlü, daha az toksik ilaçların geliştirilmesi, kombinasyon tedavisinde ajanların seçim ve zamanlamalarının, uygulama yollarının belirlenmesi, sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirici ve destekleyici cihazların geliştirilmesinin, gelecekteki tedavi hedeflerinin temel bileşenleridir. Burada gelecekteki tedavi hedefleri 10 temel başlık altında incelenecektir. Pulmoner hipertansiyondaki gelecek potansiyel tedaviler Tablo 8'de özetlenmiştir⁽⁶⁾.

1. Vazodilatatörler

İnhale NO etkili bir pulmoner vazodilatör olan bir ajandır. İnhale NO pulmoner vazokonstriksiyon nedeniyle artan pulmoner tonus durumunda iyi çalışır ve sağlıklı bireyler üzerinde minimal etkisi vardır⁽⁹⁶⁾. İnhale NO, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi azaltmak için sağ ventrikül hipertrofisini sınırlandırdığından PAH tedavisinde aday olabilir⁽⁹⁷⁾. Nitrit intravasküler endokrin NO taşınımı, hipoksik vazodilatasyon, sinyalleme ve iskemi- reperfüzyon sonrası sitoproteksiyonda rolleri olan fizyolojik bir sinyal molekülüdür. İnhale nitritin PAH tedavisi için değerlendirilmesi devam etmektedir⁽⁶⁾.

2. Beta-blokerler

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda hastaların kardiyak debiyi devam ettirmeleri kalp hızına bağlıdır ve beta-bloker kullanımında en önemli çekince bu ilaçların negatif inotropik etki ile bu kompensatuvar kalp

hızı artışını olumsuz etkilemeleridir^(24, 98). Pulmoner arteriyel hipertansiyonda oluşan kronik adrenerjik aşın yüklenmenin

miyokardiyal depresyon ve kardiyak baskılanmayla sonuçlanabileceğinin gösterilmesi betablokörlerle ilgili çalışmalar için en önemli dayanak noktasıdır⁽⁹⁹⁾. Bir betablokör olan Bisoprololün PAH tedavisinde etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için faz 2 klinik çalışma devam etmektedir⁽⁶⁾.

3. Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) her ikisi de PAH'ta aktive olur^(100, 101). Hayvan modellerinde aldosteron inhibisyonu sistemik hipotansiyon yapmadan pulmoner basınç ve pulmoner vasküler direnci azaltmıştır⁽¹⁰²⁾. Bu çalışmalar PAH tedavisinde aldosteron terapisinin değerlendirilmesi için dayanak noktasıdır⁽⁶⁾. Kalp yetersizliği olan hastalarda plazma arginin vazopressin düzeyleri serum ozmolaritesine orantısız bir şekilde yükselir ve sodyum ve su tutulumu gelişir⁽¹⁰³⁾. Arijinin-vazopressin salınımı PAH'ta sodyum ve su tutulumuna katkı sağlayan ek bir faktördür. Bir vazopressin reseptör antagonisti olan Conivaptan sol kalp yetersizliği bulgularını iyileştirir ve PAH'a bağlı oluşan sağ kalp yetersizliği tedavisinde çalışılmaktadır⁽⁶⁾. Pulmoner arterin kateter rehberliğinde ablasyonu ile RAAS yolunu değiştirmek, İPAH için incelenmektedir. Çin'de yapılan yeni bir pilot çalışmada pulmoner arterin kateter yoluyla denervasyonundan sonra 13 İPAH has-

tasında, 3 aylık takipte vasküler direnç ve pulmoner arter basıncında belirgin azalma ve 6DYM’nde artış gösterilmiş ancak henüz bunu teyit eden ek bir çalışma yayınlanmamıştır⁽¹⁰⁴⁾.

4. Vasküler Remodelling

Pulmoner hipertansiyon patogenezindeki yeniden şekillenme kısmen apoptozis direnci ile karakterizedir. Antiapoptotik metabolizmadan pro-apoptotik metabolizmaya kayma birkaç PH hayvan modellerinde vasküler remodelingde gerilemeye neden olmuştur⁽¹⁰⁵⁾. Akciğerler ve sağ ventrikülde aerobik glikolizi artıran mitokondriyal- metabolik bozuklukların PAH patogenezindeki rolü tartışılmaktadır⁽¹⁰⁶⁾. Hayvan modellerinde Diklorasetat’la PH’da gerileme gösterilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. Dikloroasetat terapisiyle ilgili, Faz 1, güvenilir ve tolere edilebilen, iki merkezli çalışma fonksiyonel sınıfı III ve IV olan PAH hastalarında, Kanada ve İngiltere’de devam etmektedir (NCT01083524)⁽⁶⁾. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda yağ asidi oksidasyonu (YAO)’nu inhibe eden ajanların sağ ventrikül hemodinamiğini iyileştirebileceği öne sürülmektedir. Refraktör angina tedavisinde onaylanmış olan ve YAO inhibitörü Ranolalin’in kardiyak iş yükünü iyileştirdiği hayvan modellerinde gösterilmiştir⁽¹⁰⁸⁾. Ranolazinle yapılan akut randomize, plasebo kontrollü, tek merkezli, güvenlik ve etkinlik çalışması devam etmektedir⁽⁶⁾.

5. Antienflamatuvar ajanlar

İnflamasyon PAH’ın subtipine göre farklı düzeylerde ortaya çıkmaktadır. T, B lenfositleri ve makrofajları içeren mononükleer hücreler, patolojik örneklerde pleksiform lezyonları çevreler. İnterlökin 1-B,-6 ve 8 ve kemokin düzeyleri İPAH hastalarında artmıştır⁽¹⁰⁹⁾. Proliferasyon, apoptozis, motilite, göç, inflamasyon ve vazokonstriksiyonu içeren birçok hücresel işlem Rho/Rho kinaz sinyal yolu tarafından etkilenir ve düzenlenir⁽¹¹⁰⁾. Bu yolun PH patogenezinde önemli bir rol oynadığı görünmektedir⁽¹¹¹⁾. Fasudil ve Y-27632 gibi Rho/Rho kinaz inhibitörleri PH indüklenmeden önce hayvanlara uygulandığında PH gelişmesini etkili bir şekilde önler. Pulmoner hipertansiyon tanılı hastalarda, bu ajanlar endotel hücre fonksiyonunu iyileştirir, arteriyel neomuskularizasyonu azaltır ve sağ ventrikül fonksiyonunu iyileştirir⁽¹¹²⁾. Fasudil’i PAH’ta değerlendiren küçük çalışmalar bugüne kadar pulmoner ve sistemik vasküler direncin her ikisinde de azalma göstermişlerdir⁽¹¹³⁾. Rituksimab lenfomalar, lösemiler ve otoimmün bozuklukları içeren ve B hücre sayısında artış ya da fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir dizi hastalıkta etkili bulunmuştur⁽¹¹⁴⁾. Patogenezdeki otoimmün ve inflamatuvar mekanizmaların rolü PAH tedavisinde rituksimab kullanımına olan ilgiyi artırmıştır. Vazoaktif intestinal peptit (VIP),

antienflamatuvar, immünmodulator ve pulmoner vasküler vazodilatasyon yapan bir nöropeptiddir⁽¹¹⁵⁾. Yakın zamandaki bir çalışmada bir VIP olan Aviptabil’in 100 mikrogramlık dozu inhalasyon yoluyla PAH hastalarına sağ kalp kateterizasyonu esnasında uygulanmış ve hemodinami ile egzersiz toleransında iyileşme gözlenmiştir⁽¹¹⁶⁾. İlacın 100 mikrogramlık dozu hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir⁽¹¹⁶⁾.

6. Tirozin kinaz inhibitörleri

Tirozin kinaz inhibitörleri, tirozin kinazları inhibe etmek için üretilmiş farmasötik ajanlardır ve bu ajanların birçoğunun antitümör ve antilösemik tedavide belirgin bir şekilde etkili olduğu kanıtlanmıştır⁽¹¹⁷⁾. Kanser ve PAH’ın ortak patofizyolojik bileşenleri vardır. Bu nedenle antikanser terapileri PAH’ta yeni tedaviler için bir fırsattır.

İmatinib, ileri PAH için faz 3 gelişme aşamasını geçmiş bir tirozin kinaz inhibitörüdür.

İmatinib ile yapılan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü IMPRES çalışmasında (İmatinib in Pulmonary Arterial Hypertension, a Randomized Efficacy Study) hastalar 6DYM testinde ılımlı bir iyileşme ve PVR’de azalma gözlenmiş ancak sağkalım açısından fark izlenmemiştir⁽¹¹⁸⁾. Fakat tedavi kolunda 8 hastada subdural hematoma ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, PAH için imatinib geliştirilmesi durdurulmuştur. Sorafenib; faz 1 doz belirleme çalışmasında değerlendirilmiş ve egzersiz kapasitesinde bir miktar iyileşme göstermiş, fakat kardiyak debide iyileşme saptanmamıştır⁽¹¹⁹⁾. Diğer bir tirozin kinaz inhibitörü olan Sunitinib PAH tedavisinde düşünülmüş ancak onkoloji çalışmalarında ilaca bağlı kardiyotoksikite gözlendikten sonra PAH için Sunitinib geliştirilmesi durdurulmuştur. Tirozin kinaz inhibitörleri ile oluşan kardiyotoksikite önemli bir yan etkidir⁽¹²⁰⁾.

7. Kök hücreler

İleri PAH hastalarında pulmoner hemodinamiyi yeniden sağlamak için akciğer mikrovasküler yapının yeniden oluşturulması yeni bir tedavi stratejisidir⁽⁶⁾. Mezenşimal kök hücre uygulaması PAH için tedavi seçeneği olabilir⁽⁶⁾.

8. Gen tedavisi

Solumun yolu veya damar sistemi aracılığıyla gen tedavisi uygulamak PAH için bir tedavi seçeneği olabilir⁽⁶⁾.

9. Hücre Tedavisi

Endotel progenitor hücreler ve mezenşimal kök hücrelerin, zarar görmüş pulmoner damar yapısını onar-

ma ve yeniden oluşturma özellikleri nedeniyle PAH tedavisinde etkili olabileceklerini düşündürmektedir⁽⁶⁾. Ototolog endotel progenitor hücreleri kullanan küçük bir çalışmada hem 6DYM'sinde hem de hemodinamide iyileşme raporlanmıştır⁽¹²¹⁾.

10. Cihazlar

Kardiyak resenkronizasyon terapisi

Ventriküler dissenkroni, PAH nedeniyle oluşmuş sağ kalp yetersizliğinin ilerleyen aşamalarında görülür. Ciddi hastalığı olan PAH hastalarında ventriküller arası mekanik dissenkroni vardır⁽¹²²⁾. Deneysel modellerde yapılan son çalışmalar sağ ventrikül serbest duvara pace uygulamasının sağ kalp fonksiyonunu iyileştirdiğini ve olumsuz interventriküler diyastolik etkileşimi azalttığını böylece sağ ventrikül yetersizliğinin gelişmesini geciktirdiğini düşündürmektedir⁽¹²³⁾.

Ekstrakorporal yaşam desteği

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında kardiyojenik şok, alta yatan kronik sağ ventrikül yetersizliğinin akut dekompanzasyonudur. İyileşme ve/veya akciğer transplantasyonuna köprü olarak ekstrakorporal yaşam desteği günlük pratikte kullanılmaktadır⁽¹²⁴⁾.

SONUÇ

Sonuç olarak, son 2 dekatta tedavi alanındaki gelişmelerle İPAH hastalarının hayatta kalım süreleri uzamış ve yaşam kalitesinde düzelmeler elde edilmiştir. Bu başarılı sonuçlar yüz güldürücü olmakla birlikte, İPAH'nin kesin tedavisi hala yoktur ve ne yazık ki pek çok hasta tedaviye rağmen semptomatiktir. Moleküler biyolojideki gelişmeler ve yeni kuşak ilaçlar tedavi başarısını arttırmada ümit vadetmektedir. Ancak, tedavi başarısının etkileyecek en önemli husus erken teşhis ve tedavidir. Deneyimli merkezlerde multidisipliner yaklaşım tedavi başarısı için esastır.

KAYNAKLAR

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 34-41.

3. Mc Goon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 51-9.
4. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevielle P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 92-9.
5. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 4-12.
6. Gombert-Maitland M, Bull TM, Saggarr R, Barst RJ, Elgazayerly A, Fleming TR, et al. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 82-91.
7. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 22-33.
8. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 117-26.
9. Galie N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1-3.
10. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 60-72.
11. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 42-50.
12. Vachiery JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 100-8.
13. Mc Laughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 73-81.
14. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grünig E, Aldred M, Geraci M, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 13-21.
15. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 109-16.
16. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 104-9.
17. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary Pulmonary Hypertension. A National Prospective Study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-13.
18. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25-32.

19. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G, et al. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 459-75.
20. Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979-1996. *Chest* 2000; 117: 796-800.
21. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81-8.
22. Manes A, Galie N, Branzi A. Women and pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J* 2003; 8: 219-27.
23. 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.
24. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. (Authors/Task Force Members) 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.
25. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van 't Hul AJ, Abbink J, Koppers RJ, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 669-75.
26. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2013; 107: 778-84.
27. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2013; 143: 333-43.
28. 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.
29. Herve P, Humbert M, Sitbon O Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
30. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
31. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, Mc Crory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35-62.
32. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
33. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1323-27.
34. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
35. 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.
36. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BRE-ATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
37. 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, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
38. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoan MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-35.
39. 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.
40. Mc Goon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galie N, Olschewski H, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135: 122-9.
41. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-18.
42. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
43. 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.
44. Benza RL, Barst RJ, Galie N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest* 2008; 134: 775-82.

45. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
46. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330-40.
47. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-96.
48. 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: 1149-53.
49. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851.e1-5.
50. Simonneau G, Rubin L, 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. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.
51. Vachery JL, Huez S, Gillies H, Layton G, Hayashi N, Gao X, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 289-92.
52. 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.
53. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1723-9.
54. 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: 890-6.
55. Christman BW, Mc Pherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
56. Galie N, Humbert M, Vachery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
57. Barst RJ, McGoorn M, Mc Laughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
58. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
59. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoorn MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
60. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-88.
61. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
62. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
63. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-5.
64. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
65. 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.
66. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VE, 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.
67. Tapson VE, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the freedom-c study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012; 142: 1383-90.
68. Tapson VE, Jing ZC, Xu KF, Pan L, Feldman J, Kiely DG, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 Study): a randomized controlled trial. *Chest* 2013; 144: 952-8.
69. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlıcı K, Galiè N, et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874-80.

70. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial metaanalyses. *Eur Heart J* 2010; 31: 2080-6.
71. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BRE-ATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
72. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jaïs X, Montani D, Humbert M, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 150-8.
73. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
74. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 880-92.
75. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant report 2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1073-86.
76. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 763-8.
77. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
78. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 977-83.
79. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau Get al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35-62.
80. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72.
81. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
82. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
83. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192-201.
84. Rafeq S, Shah AM, Preston IR. Biomarkers in pulmonary artery hypertension. *Int J Clin Prac* 2009; 63: 36-41.
85. 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.
86. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 317-21.
87. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2011; 38: 2410-8.
88. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
89. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two dimensional and Doppler echocardiography and cardiac catheterisation correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
90. Bradlow WM, Gibbs JS, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 6.
91. Yamada Y, Okuda S, Kataoka M, Tanimoto A, Tamura Y, Abe T, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance imaging for idiopathic pulmonary arterial hypertension before initiating intravenous prostacyclin therapy. *Circ J* 2012; 76: 1737-43.
92. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1250-7.
93. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
94. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, Montani D, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36: 549-55.
95. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M, et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-87.

96. Cooper CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, Charbonneau F, Creager MA, Ganz P, et al. Role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996; 93: 266-71.
97. Rossaint R, Pison U, Gerlach H, Falke KJ. Inhaled nitric oxide: its effects on pulmonary circulation and airway smooth muscle cells. *Eur Heart J* 1993; 14 :133-40.
98. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrech D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130: 120-6.
99. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 90.
100. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiere JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1308-12.
101. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Houston-Harris T, Hennes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1364-9.
102. Maron BA, Zhang YY, White K, Chan SY, Handy DE, Mahoney CE, et al. Aldosterone inactivates the endothelin-B receptor via a cysteinyl thiol redox switch to decrease pulmonary endothelial nitric oxide levels and modulate pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012; 126: 963-74.
103. Goldsmith SR. Vasopressin receptor antagonists: mechanisms of action and potential effects in heart failure. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 20-3.
104. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: a single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1092-100.
105. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, Dyck JR, Moudgil R, Hopkins TA, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation* 2002; 105: 244-5.
106. Archer SL, Fang YH, Ryan JJ, Piao L. Metabolism and bioenergetics in the right ventricle and pulmonary vasculature in pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2013; 3: 144-52.
107. Mc Murtry MS, Bonnet S, Wu X, Dyck JR, Haromy A, Hashimoto K, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 2004; 95: 830-40.
108. Mc Cormack JG, Barr RL, Wolff AA, Lopaschuk GD. Ranolazine stimulates glucose oxidation in normoxic, ischemic, and reperused ischemic rat hearts. *Circulation* 1996; 93: 135-42.
109. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Bababian K, Garcia G, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 534-9.
110. Loirand G, Guerin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res* 2006; 98: 322-34.
111. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 20-31.
112. Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Matsumoto Y, et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res* 2004; 94: 385-93.
113. Mc Namara PJ, Murthy P, Kantores C, Teixeira L, Engelberts D, van Vliet T, et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: 205-13.
114. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 2188-95.
115. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebel-lehner L, Vonbank K, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339-46.
116. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA, Bevec D, Bacher G, Neurohr C, et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32: 1289-94.
117. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-87.
118. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galié N, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 2013; 127: 1128-38.
119. Gombert-Maitland M, Maitland ML, Barst RJ, Sugeng L, Coslet S, Perrino TJ, et al. A dosing/ cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 303-10.
120. Hasinoff BB. The cardiotoxicity and myocyte damage caused by small molecule anticancer tyrosine kinase inhibitors is correlated with lack of target specificity. *Toxicology and applied pharmacology* 2010; 244: 190-5.
121. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, Zhu JH, Xie XD, Tao QM, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1566-71.

122. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750-7.
123. Lumens J, Arts T, Broers B, Boomars KA, van Paassen P, Prinzen FW, et al. Right ventricular free wall pacing improves cardiac pump function in severe pulmonary arterial hypertension: a computer simulation analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: 2196-205.
124. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. *ASAIO J* 2005; 51: 4-10.