

6. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonun (Grup 1) Medikal Tedavisinde Güncel Gelişmeler

Prof. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner vasküler yatakta remodeling ve pulmoner vasküler dirençte artışla karakterize, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir vasküler hastalıktır. Günümüzde PAH tedavisindeki gelişmeler bu hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır. PAH tedavisinde onay alan bu spesifik tedaviler üç ayrı yolağı (Endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin) hedef almaktadır. Hastaların risk durumlarının belirlenerek, bu spesifik ilaçlarla (tekli veya kombinasyon) hastaya özgül tedavi planlanması ve takip edilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Ancak, bu tedavilerin hiçbiri küratif olmayıp PAH hastalarında hala uzun dönem prognoz kötüdür. Bu durum yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç doğurmaktadır. PAH tedavisi için birçok yeni farmakolojik ajan geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir. Bu ajanlar; sotatercept, bardoxolone, rituximab, tocilizumab, anti-inflamatuvar ilaçlar, vazoaktif intestinal peptidler, rho-kinase inhibitörleri ve diğerleri şeklinde sıralanabilir.

GİRİŞ

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tüm dünyada 30 milyon insanı etkileyen, etiyojisinde idiyopatik, kalıtsal, ilaç ve toksinler, bağ dokusu hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının olduğu kronik ve ilerleyici bir kardiyopulmoner hastalıktır. PAH pulmoner vasküler yatakta yapısal ve moleküler değişiklikler sonucunda sağ kalbin arka yükünün artmasına sebep olur. Bu nedenle tedavisiz kalan hastalarda hızlıca sağ kalp yetmezliği gelişir (1,2). Tedavi almayan PAH hastalarında tahmin edilen beş yıllık ve yedi yıllık sağ kalım sırasıyla %58 ve %49'dur (3). PAH hastaları ile yapılan randomize kontrollü

çalışmalarda (RKÇ) spesifik tedaviler ile bu oranların arttığı, mortalitede %43 ve hastane yatış oranlarında %61 azalma olduğu bildirilmiştir (4-6). PAH spesifik tedavi 2004'e kadar epoprostenol ile sınırlı iken, bu tarihten sonra 11 farklı tedavi seçeneği onay almıştır (4). Bu tedavi seçenekleri PAH patogenezinde rol alan üç farklı yoldan birini etkilemektedir. Bu yollar; endotelin, nitrik oksit ve prostasiklin yollarıdır. Günümüzde yapılan RKÇ sonucunda PAH hastalarına tedavi başlarken hastalığın şiddetinin çok değişkenli klinik risk değerlendirme skorlamaları ile belirlenmesi önerilmektedir (1,7-14). Ülkemizde 2015 Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunun önerdiği klinik risk de-

ğerlendirme skorlaması kullanılmaktadır. Bu skorlama 2022 ESC/ERS kılavuzunda güncellenmiştir (14).

ESC/ERS 2022 kılavuzunun önerdiği risk değerlendirmesinde hastalar tahmini bir yıllık mortalite yüzdelere dayanılarak düşük (mortalite < %5), orta (mortalite %5-20) ve yüksek (mortalite > %20) riskli olarak değerlendirilmektedir (Tablo 1) (14). Bu değerlendirmede kısa dönem mortalite, hastalığın progresyonu ve klinik kötüleşmeyi içeren klinik, biyokimyasal ve hemodinamik parametreler temel alınmıştır. Bu parametreler sağ kalp yetmezliği klinik bulgularını, 6-dakika yürüme testi (6-DYT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile değerlendirilen egzersiz kapasitesini, Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf-

lamasını (DSÖ FS), Brain Natriüretik Peptid (BNP), n-terminal proBNP (NT-proBNP), ekokardiyografi (EKO) ve kardiyak manyetik rezonans (KMR) ile sağ atriyum ve perikardiyal efüzyon görüntülenmesini içermektedir. Ayrıca, sağ atriyum basıncı (SğAB), kardiyak indeks (KI) ve mikst venöz oksijen saturasyonunu da (SvO₂) içeren hemodinamik parametrelerde değerlendirilmektedir. ESC/ERS 2022 kılavuzunda bu risk değerlendirilmesine ekokardiyografi ile triküspid anuler plane sistolik sapma (TAPSE)/sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) oranı değerlendirilmesi ve kardiyak MR ile sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SğVEF), strok volüm indeksi (SVI) ve sağ ventrikül end-sistolik volüm indeksi (SğVESVI) değerlendiril-

Tablo 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda risk değerlendirilmesi(14).

Prognoz belirleyicileri (tahmini bir yıllık mortalite riski)	Düşük risk < %5	Orta risk %5-20	Yüksek risk > %20
Sağ kalp yetmezliğinin klinik bulguları	Yok	Yok	Var
Semptomların progresyonu	Yok	Yavaş	Hızlı
Senkop	Hayır	Ara-sıra senkop ^a	Tekrarlayıcı senkop ^b
DSÖ-FS	I,II	III	IV
6-DYM	> 440 m	165-440 m	< 165 m
KPET	Zirve VO ₂ > 15 mL/dakika/kg (beklenenin %65'inden fazlası) VE/VCO ₂ < 36	Zirve VO ₂ 11-15 mL/dakika/kg (beklenenin %35-65) VE/VCO ₂ 36-44	Zirve VO ₂ < 11 mL/dakika/kg (beklenenin %35'den az) VE/VCO ₂ > 44
NT-proBNP plazma düzeyleri	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-800 ng/L NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP > 800 ng/L NT-proBNP > 1100 ng/L
EKO	SğA alanı < 18 cm ² TAPSE/sPAB > 0.32 mm/mmHg Perikard efüzyon yok	SğA alanı 18-26 cm ² TAPSE/sPAB 0,19-0,32 mm/mmHg Perikard efüzyonu yok ya da minimal	SğA alanı > 26 cm ² TAPSE/sPAB < 0.19 mm/mmHg Perikardiyal efüzyon
Kardiyak MR	SğVEF > %54 SVI > 40 mL/m ² SğVESVI < 42 mL/m ²	SğVEF %37-54 SVI 26-40 mL/m ² SğVESVI 42-54 mL/m ²	SğVEF < %37 SVI < 26 mL/m ² SğVESVI > 54 mL/m ²
Hemodinami	SğAB < 8 mmHg Kİ ≥ 2.5 L/dakika/m ² SVI > 38 mL/m ² SvO ₂ > %65	SğAB 8-14 mmHg Kİ 2-2,4 l/dakika/m ² SVI 31-38 mL/m ² SvO ₂ %60-65	SğAB > 14 mmHg Kİ < 2 L/dakika/m ² SVI < 31 mL/m ² SvO ₂ < %60

DSÖ-FS: Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf, 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, KPET: Kardiyopulmoner egzersiz testi, VO₂: Oksijen tüketimi, VE/VCO₂: Dakika ventilasyonu-karbondiyoksit üretim ilişkisi, NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid, EKO: Ekokardiyografi, Kardiyak MR: Kardiyak manyetik rezonans, SğA: Sağ atriyum, SğAB: Sağ atriyum basıncı, Kİ: Kardiyak indeks, SvO₂: Mikst venöz oksijen saturasyonu, SğVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVI: Strok volüm indeksi, SğVESVI: Sağ ventrikül end-sistolik volüm indeksi, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspid anuler plane sistolik sapma.

a Tempolu ya da ağır egzersiz sırasında bazen senkop veya stabil hastada ortostatik senkop.

b Az veya düzenli fiziksel aktivitede dahi yineleyen senkop atakları.

mesi ve hemodinamik değerlendirmeye de SVI'nin değerlendirilmesi eklenmiştir (14).

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Güncel rehberler hem PAH tedavisi planlanırken hem de tedavinin takibinde risk değerlendirmesine göre hastaların tedavisinin yönetilmesini önermektedir (14). REVEAL kayıt çalışması, 2012 yılında bu stratejiyi uygulamaya başladı (11). Burada risk skorlaması için dikkate alınan değişkenler; DSÖ grup 1 subgrupları, komorbiditeler, demografik veriler, DSÖ-FS, 6-DYT, vital bulgular, BNP, EKO'da perikardiyal efüzyon varlığı, solunum fonksiyon testi (karbonmonoksit difüzyon testi), SğAB ve pulmoner vasküler rezistanstır. Bu risk skorundaki değişkenlerle bir yıllık sağ kalım tahmin edilmektedir. Risk skorlamasına göre düşük, orta, ılımlı yüksek, yüksek ve çok yüksek gruplarda bir yıllık sağ kalım sırasıyla %97.2, %92.6, %84.6, %73.3 ve %52.3'dür. REVEAL çalışmasındaki basitleştirilmiş risk hesaplaması klinisyenlere tedavinin planlanması, yönetilmesi ve akciğer naklinde öncelikli hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

ESC/ERS 2022 risk skorlamasında hasta en çok parametrenin bulunduğu risk grubunda kabul edilir. Tedavide hedef orta-yüksek risk grubundaki değerlerin düşük risk grubundaki düzeylere getirilmesidir. Risk durumuna göre tedavi planlanırken hastaların yaş, komorbidite gibi ek bireysel riskleri de göz önünde tutulmalıdır. ESC/ERS 2022 PAH rehberinde hastaların kontrolünde risk skorlamasındaki tüm parametreler yapılamadığı durumlarda; fonksiyonel sınıflarının belirlenmesi, 6-DYT ile egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, BNP/NT-proBNP ölçümlerini içeren dört kategorili risk değerlendirilmesinin kullanılması önerilmiştir (Tablo 2) (14). Bu risk skorlaması yakın zamanda COMPERA çalışması ile de doğrulanmıştır (8). Bu çalışmada tedavi ile düşük risk grubuna ulaşan hastalarda 1.3 ve beş yıllık mortalitenin sırasıyla %99, %95 ve %92 olduğu gösterildi. İki risk skorlaması ara-

sındaki farklılıklar; komorbiditeler, DSÖ grup I subgrupları, vital bulgular, demografik veriler, EKO değişkenleri, solunum fonksiyon testi, sağ kalp yetmezliği bulguları ve semptomların progresyonudur. Sonuçta her iki risk değerlendirmesi de tedavinin planlanmasında çok değişkenli değerlendirme sağlamaktadır. PAH hastalarında bir veya daha çok kombinasyon tedavilerinin planlanmasında baz alınmalıdır.

Ülkemizde de kullanılan ESC/ERS 2022 risk skorlamasının en önemli kısıtlılıkları; önerilen değişkenlerin çoğunlukla idiyopatik PAH'da yapılan çalışmalardan elde edilmesi ve belirtilen sınır değerler için yeterli veri bulunmamasıdır. Ayrıca, rutin pratikte yapılamayan kardiyak MR, KPET gibi testlerin değerlendirilmede kullanılması, hemoptizi, pulmoner arter anevrizması, aritmi gibi yaşamı tehdit eden durumların skorlamaya dâhil edilmemesidir (12).

Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda skorlama sistemleri karşılaştırıldı. PAH hastalarında tanı anında ve tedavi takibinde fonksiyonel kapasite, 6-DYT, BNP veya NT-proBNP ölçümü Kİ, SğAB, ve SvO2 değerlerinin ortak en iyi prognostik belirteçler olduğu bildirildi (12). Bu 6 parametreyi içeren bir risk değerlendirilmesi skorlaması önerildi (Tablo 3) (12,13). Risk skorlamasından kardiyak görüntüleme, senkop, sağ kalp yetersizliğinin klinik bulguları, semptomların ilerleyişi ve KPET çıkarıldı. Ancak bu basitleştirilmiş skorlamada yaş, cinsiyet, PAH tipi ve komorbidite gibi önemli prognostik belirteçleri içermemektedir.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA ETKİNLİĞİ KANITLANMIŞ SPESİFİK İLAÇ TEDAVİLERİ

PAH hastalarında spesifik tedavi planı üç adımda değerlendirilir (1);

1. Hastalara akut vazoreaktivite testi yaparak kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) yanıtının olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Tablo 2. Tedavi takibinde kullanılan basitleştirilmiş dört kategorili risk değerlendirilmesi (14).

Prognoz belirleyicileri	Düşük risk	Orta-düşük risk	Orta-yüksek risk	Yüksek risk
Belirlenen puan	1	2	3	4
DSÖ-FS	I veya II	-	III	IV
6-DYM, m	> 440	320-440	165-319	< 165
BNP veya NT-proBNP, ng/L	< 50 < 300	50-199 300-649	200-800 650-1100	> 800 > 1100

6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, BNP: Brain natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriüretik peptid, DSÖ-FS: Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıflaması.

Tablo 3. PAH'da basitleştirilmiş risk değerlendirilmesi (12,13).

	Prognoz Kriterleri (tahmini bir yıllık mortalite riski)	Düşük risk değişkenleri	Orta risk değişkenleri	Yüksek risk değişkenleri
A	DSÖ- Fonksiyonel sınıfı	I,II	III	IV
B	6-DYM	> 440 m	165-440 m	< 165 m
C	NT-proBNP plazma düzeyleri	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1400 ng/L	BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1400 ng/L
	veya	veya	veya	veya
	Sağ atriyal basınç (SğAB)	SğAB < 8 mmHg	SğAB 8-14 mmHg	SğAB > 14 mmHg
D	Kardiyak İndeks (Kİ)	Kİ $\geq 2,5$ l/dk/m ²	Kİ 2-2.4 L/dakika/m ²	Kİ < 2 L/dakika/m ²
	veya	veya	veya	veya
	SvO ₂	SvO ₂ > %65	SvO ₂ %60-65	SvO ₂ < %60

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü, 6-DYM: 6 dakika yürüme mesafesi, BNP: Beyin natriüretik peptidi, NT-proBNP: N-terminal pro-beyin natriüretik peptid, SvO₂: Mikst venöz oksijen saturasyonu.

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

- Vazoreaktivitesi pozitif olan hastalara yüksek doz KKB başlamak veya vazoreaktif olmayan hastalarda başlangıç PAH spesifik ilaçlarla tedaviye başlamak ve tedavi yanıtını izlemek
- Başlangıç tedavisine yanıtın yetersiz olduğu PAH olgularında spesifik ilaçlarla ikili-üçlü kombinasyonlara geçmek ve akciğer transplantasyonunu değerlendirmektir.

Günümüzde PAH tedavisinde kullanılan spesifik ilaçlar Tablo 4'te özetlenmiştir (14,15).

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Sağ kalp kateterizasyonu sırasında akut vazoreaktivite testi pozitif olan idiopatik PAH hastalarında yüksek doz KKB'nin faydalı olduğu gösterilmiştir (16,17). KKB hücre içine kalsiyum girişini önleyerek damar düz kas hücrelerinde relaksasyon ve vazodilatasyon yapar. Yaygın olarak kullanılan ajanlar uzun etkili nifedipin, diltiazem veya amlodipindir. Uzun süreli KKB'ne yanıt veren PAH olgularında fonksiyonel sınıfta iyileşme ve %95 beş yıllık sağ kalım elde edilebilmektedir (16). Bununla birlikte vazoreaktif hastaların her üç-altı ayda bir hemodinamik parametreleri değerlendirilmeli ve yanıt yoksa PAH tedavisine diğer spesifik ilaçlar eklenmelidir (1). Altıncı dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda KKB'ne uzun süreli yanıt veren hastalar ayrı bir alt grup olarak değerlendirilmiştir (18). KKB ile tedaviye

başlarken hastanın kalp hızı esas alınmaktadır. Bradikardisi olan olgularda nifedipin (120-240 mg/gün) veya amlodipin (20 mg/gün), taşikardisi olan olgularda diltiazem (240-720 mg/gün) tercih edilmektedir (6). Tedaviye günde iki kez 30 mg uzun etkili nifedipin, günde üç kez 60 mg diltiazem ya da günde bir kez 2.5 mg amlodipin gibi düşük dozla başlanıp, hastanın tolere edebileceği maksimum doza ulaşılmalıdır. Sistemik kan basıncı, kalp hızı ve oksijen saturasyonu titrasyon süresince yakın takip edilmelidir. Sistemik hipotansiyon ve alt ekstremitelerde periferik ödem doz artımını sınırlayan yan etkilerdir (19).

Prostanoidler ve Prostaglandin Reseptör Agonistleri

Prostaglandin (Prostaglandin I) damar endotel hücreleri tarafından üretilen bir araşidonik asit metabolitidir (20). Damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonunu inhibe ederek tüm damar yataklarında kuvvetli vazodilatasyon yapar (21). Ayrıca, platelet agregasyon inhibisyonu, antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri bulunmaktadır (22). Prostaglandin bu etkilerini siklik adenosin monofosfat düzeylerini artırarak göstermektedir.

Epoprostenol: PAH tedavisinde 1995 yılında Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından ilk onaylanan ilaç olup, intravenöz sentetik prostasiklin analogudur. Epoprostenol prostasiklin reseptörlerine bağlanarak pulmoner ve sistemik arteriyel yataklarda

Tablo 4. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon tedavisinde kullanılan spesifik ilaçlar (14,15).

İlaçlar	Dozları	Yan Etkileri	Öneriler
Kalsiyum Kanal Blokerleri			
Diltiazem	240-720 mg/24 saat	Hipotansiyon, ödem	İPAH, HPAH ve DPAH hastalarında vazoreaktivite testi pozitif ise kullanılır.
Nifedipin	120-240 mg/24saat		
Amlodipin	10-20 mg/24 saat		
Felodipin	15-30 mg/24 saat		
Nitrik Oksit Yolağı			
<i>PDE-5 inhibitörleri</i>			
Sildenafil	20-80 mg/8 saat	Baş ağrısı, yüzde kızarma, epistaksis, priapizm	Yakın zamanda geçirilen AMI, nitratlarla kombinasyonu, iskemik optik nöropatide kontrendikedir.
Tadalafil	40 mg/24 saat		
<i>Solubl guanilat siklaz agonisti</i>			
Riociguat	1-2,5 mg/8 saat	Senkop, hipotansiyon, diyare	PDE-5 inhibitörleri ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
Endotelin Reseptör Antagonistleri			
Bosentan	125 mg /12 saat	Hepatotoksisite, diyare, ödem, teratojenik etkili	Periyodik karaciğer fonksiyonları kontrol edilmeli.
Ambrisentan	10 mg /24 saat	Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, diyare, ödem, teratojenik etkili	-
Masitentan	10 mg/24 saat	Anemi, ödem, teratojenik etkili	Periyodik hemoglobin testi yapılmalı.
İnhale Prostanoid			
İloprost	2,5-5 mg inhalasyon 6-9 kez/24 saat	Baş ağrısı, çene ağrısı, kızarıklık, hipotansiyon, bulantı, kusma, ishal	-
Parenteral Prostanoidler			
Epoprostenol	20-40 ng/kg/dakika IV	Trombositopeni, baş ağrısı, çene ağrısı, kızarıklık, hipotansiyon, bulantı, kusma, diyare, kanama riskinde artış	Başlangıç dozu 1-2 ng/kg/dakikadan titre edilerek başlanmalı.
Treprostinil	20-80 ng/kg/dakika IV veya sc		
Oral Prostanoidler			
Selexipag	200-1600 µg/12 saat	Baş ağrısı, ishal, bulantı, çene ağrısı	Düşük dozla başlanıp titre edilerek hastanın hedef dozuna ulaşılır
İPAH: İdiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, HPAH: Herediter pulmoner arteriyel hipertansiyon, DPAH: İlaçlara bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon, AMI: Akut miyokard infarktüsü, PDE-5: fosfodiesteraz 5, IV: İntravenöz, SC: Subkütan.			

vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonu yapar. Yarılanma ömrü kısa (üç-beş dakika) olup, bir infüzyon pompası ve kalıcı tünelli bir kateter aracılığıyla kesintisiz bir şekilde uygulanır. Sulandırılmış ilaç oda ısısında sekiz saat dayanır. İlacın stabilitesini artırmak için her kaset buz torbaları ile soğutulmalı ve infüzyon sırasında ilacın sıcaklığının iki-sekiz derece arasında olmasına dikkat edilmelidir (23,24). Günümüzde epoprostenolün yeni bir formu FDA tarafından onaylanmıştır. Bu form oda havasında 48 saat stabil kalabilmekte ve buz torbalarına ihtiyaç duyulmamaktadır. Epoprostenolün etkinliği

idiyopatik PAH (İPAH) ve skleroderma ilişkili PAH hastalarında üç randomize kontrollü çalışma ile test edilmiştir. Epoprostenolün her iki endikasyonda da semptomları, hemodinamiği ve egzersiz kapasitesini düzelttiği gösterilmiştir (25-27). Ayrıca, İPAH hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada da mortaliteyi azaltan tek PAH spesifik ilaç olduğu vurgulanmıştır (27). Bu çalışmaların meta analizinde epoprostenolün PAH hastalarında mortalite riskini %70 azalttığı belirtilmiştir (18). Epoprostenolün major yan etkileri baş ağrısı, çene ağrısı, bulantı, yüzde kızarma, eritrodermi, anksiyete ve kas-iskelet ağrısı-

dır (24). Tedaviye günde 2-4 ng/kg/dakika dozunda başlanıp, yan etki takibine göre doz artırılmaktadır. Optimum doz olgu bazında değişmekte olup, dakikada 20-40 ng/kg'dır. Ülkemizde FS IV PAH hastalarında endikasyon dışı başvuru ile verilebilmektedir.

Treprostinil: Treprostinil prostasiklinin sentetik analogu olup, oda havasında kimyasal yapısı stabildir ve uzun yarılanma ömrü (yaklaşık dört saat) vardır. Subkutan, intravenöz (IV), inhaler veya oral uygulanabilir. FDA subkutan treprostinili 2002 yılında fonksiyonel sınıfı II-IV PAH hastalarında onaylamıştır. Subkutan kullanımdan sonra hızlıca emilir ve biyoyararlanımı %100'dür. Metabolizması karaciğerden olur, bu yüzden karaciğer yetmezliği olanlarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. Treprostinilin PAH hastalarında etkinliğinin araştırıldığı randomize kontrollü ve gözlemsel çalışmalarda semptomlar, yaşam kalitesi, hemodinamik ve egzersiz kapasitesinde iyileşme gözlenmiştir (28-30). En sık gözlenen yan etkisi ilaç uygulanan yerinde ağrı olup, aktif ilaç kullanan hastaların %8'de tedavinin kesilmesine, bir kısmında da doz artırımının kısıtlanmasına sebep olmuştur (28). Tedaviye 1-2 ng/kg/dakika ile başlanır ve yan etki takibine göre en uygun doz 20-80 ng/kg/dakika olacak şekilde artırılır. FDA tarafından PAH hastalarında treprostinilin IV formu 2004, inhaler formu 2009, oral formu 2013 yılında onaylanmıştır. Treprostinilin IV formunun değerlendirildiği TRUST çalışmasında hastaların nefes darlığı, egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel sınıfında anlamlı iyileşme gözlenmiştir (31). Bosentan ve sildenafil alan PAH hastalarına inhaler treprostinilin eklendiği TRIUMPH-1 çalışmasında yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde iyileşme gözlenirken, dispne skoru ve klinik kötüleşme zamanında iyileşme gözlenmemiştir (32). Oral treprostinilin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda monoterapi uygulandığında egzersiz kapasitesinde iyileşme olduğu, ekleme tedavisi olarak verildiğinde bu iyileşmenin gözlenmediği belirtilmiştir (33,34). Ülkemizde subkutan treprostinil oral tedavilere yanıt vermeyen FS IV hastalara endikasyon dışı başvuru ile verilebilmektedir.

İloprost: İloprost sentetik prostasiklin analogu olup, iv, inhale ve oral formları vardır. Yarılanma ömrü kısadır (20-25 dakika). Bu nedenle inhale iloprostun günde altı-dokuz kez kullanımı gerekmektedir. En sık yan etkileri öksürük, yüzde kızarma ve çene ağrısıdır (24). İnkhale iloprostun monoterapi olarak kullanıldığı randomize AIR çalışmasında hastaların egzersiz kapasitesi, pulmoner vasküler direnci (PVD) ve semptomlarında belirgin iyileşme gözlenmiştir

(35). İnkhale iloprostun PAH hastalarında etkinliğinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda da hastaların egzersiz kapasitesi ve hemodinamiğinde iyileşme gözlenmiştir (36,37). Ancak uzun dönem takipte monoterapi olarak inhale iloprostun PAH tedavisinde etkinliğinin sınırlı olduğu belirtilmiştir (38).

Beraprost: Beraprost kimyasal olarak stabil ilk oral prostasiklin analogudur. PAH'da etkinliğinin değerlendirildiği iki randomize çalışmada egzersiz kapasitesinde düzelmeye gözlenmiş, ancak bu düzelmeye üç-altı ay sürmüştür. Hemodinamik fayda sağlanamamıştır (39,40). Yalnızca Japonya'da onaylı bir ilaçtır.

Selexipag: Selexipag selektif oral prostasiklin IP reseptör agonisti olan bir ilaçtır. FDA tarafından 2015 yılının sonunda PAH hastalarının tedavisinde kullanımını onaylanmıştır. Selexipag etki mekanizması endojen prostasikline benzemekle birlikte, kimyasal olarak farklı bir farmakolojiye sahiptir. PAH hastalarında PVD'yi düşürdüğü randomize çalışma ile gösterilmiştir (41). Selexipag'ın PAH hastalarında monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak etkinliğinin değerlendirildiği GRIPHON çalışmasında morbidite ve mortaliteyi %40 oranında azalttığı gösterilmiştir (42). Sık yan etkileri baş ağrısı, çene ve ekstremitelerde ağrı, bulantı ve ishaldir. Düşük dozda başlanıp (200 µg 2x1) yan etki takibine göre hastanın tolere edebileceği hedef doza ulaşılan bir titrasyon süreci içerir.

Endotelin Reseptör Antagonistleri

PAH hastalarında hem plazma hem de akciğer dokusunda Endotelin-1 (ET-1) düzeylerinde gözlemlenen artış, PAH patogenezinde Endotelin sisteminin majör bir rolü olduğunu desteklemektedir (24). ET-1 pulmoner vasküler düz kas hücrelerinde iki ayrı reseptör olan Endotelin-A (ET-A) ve Endotelin-B (ET-B) reseptörlerine bağlanarak vazokonstriktör ve mitojen etkiler oluşturur. Günümüzde PAH tedavisinde FDA tarafından onaylanan üç tane endotelin reseptör antagonisti (ERA) bulunmaktadır; Bosentan, ambrisentan ve masitentan.

Bosentan: Bosentan hem ET-A hem de ET-B reseptörlerine etki eden oral kullanılan bir moleküldür. FDA tarafından 2001 yılında PAH hastalarında kullanımını onaylanmıştır. Bosentanın PAH hastalarında etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarda hemodinamik, egzersiz kapasitesinde, fonksiyonel sınıfta, ekokardiyografik parametrelerde ve klinik kötüleşme zamanında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (43-47). FS II PAH hastalarında uzun süreli bosentan tedavisinin fonksiyonel sınıftaki iyileşmeyi desteklediği EARLY çalışmasında gösteril-

miştir (47). Majör yan etkisi geri dönüşümlü ve doza bağımlı hepatik transaminazlarda yükselmez. Olguların yaklaşık %10'da transaminazlarda yükselme gözlenir, ancak %3'de tedavi sonlandırılır. Bu nedenle bosentan alan hastaların ayda bir karaciğer fonksiyonları kontrol edilmelidir. Diğer yan etkileri hemoglobin düzeyinde düşüş, baş ağrısı, nazal konjesyon ve ödemdir. Ayrıca, bosentan sitokrom enzimlerini (CYP2C9, CYP3A4) indüklediği için ilaç etkileşimleri bulunmaktadır. Statinler, lopinavir/ritonavir veya varfarinle birlikte kullanıldığında monitörizasyon ve doz ayarlaması gereklidir (24).

Ambrisentan: Ambrisentan selektif ET-A reseptör antagonistidir. Ambrisentanın idiyopatik PAH ve konnektif doku hastalıkları ilişkili PAH'da etkinliğinin değerlendirildiği randomize çift-kör ARIES-1 ve ARIES-2 çalışmalarında hastaların semptomlarında, egzersiz kapasitelerinde, hemodinamilerinde ve klinik kötüleşmeye kadar geçen zamanda iyileşme olduğu gösterilmiştir (48). Karaciğer enzim yüksekliği riski bosentana göre daha düşüktür. Ancak periferik ödem insidansında artış bildirilmiştir. Ülkemizde PAH hastalarında monoterapi ya da kombinasyon tedavisinde onayı vardır (6).

Masitentan: Masitentan dual endotelin reseptör antagonistidir. Bosentandan farkı dokuya penetrasyonunun daha fazla olmasıdır. Masitentanın PAH hastalarında etkinliğinin değerlendirildiği SERAPHIN çalışmasında diğer çalışmalardan farklı olarak primer sonlanım noktası tedavi başlangıcından sonraki mortalite ve morbiditedir. Bu çalışmada masitentan alan grupta mortalite ve morbiditenin anlamlı azaldığı ve egzersiz kapasitesinin arttığı gösterilmiştir. (49). Çalışmada karaciğer toksisitesi saptanmazken, 10 mg masitentan alan grupta %4.3 hemoglobin düzeyinde düşüş saptanmıştır. Masitentanın inoperabl kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarında etkinliğinin araştırıldığı MERIT-I çalışmasında PVD'de azalma, yürüme mesafesinde artma bulunmuştur (50).

Fosfodiesteraz Tip 5 İnhibitörleri (PDE-5i) ve Guanilat Siklaz Stimülatörleri

PDE-5 enzimi siklik guanozin monofosfat (cGMP) yıkımından sorumlu olup, bu enzimin inhibisyonu sentezlendiği yerlerde nitrik oksit (NO)/cGMP yolu üzerinden vazodilatasyona sebep olur. Akciğer damarlarında bol miktarda PDE-5 bulunmaktadır. PAH hastalarında PDE-5i olan sildenafil ve tadalafil pulmoner vazodilatasyona sebep olmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar antiproliferatif etki de göstermektedirler. Bu ilaçların

yan etkileri baş ağrısı, yüzde kızarma, nazal konjesyon, miyalji gastrointestinal hastalıkları içerir (6,24).

Sildenafil: Sildenafil güçlü, seçici bir PDE-5i olup, oral kullanılır. PAH hastalarında onay almış dozu günde 20 mg 3x1'dir. Sildenafilin PAH hastalarında etkinliğinin değerlendirildiği randomize SUPER-1 ve SUPER-2 çalışmalarında hastaların egzersiz kapasitesi, semptomları ve hemodinamisinde düzelme sağlandığı ve uzun dönemde de bu etkinliğin devam ettiği gösterilmiştir (51,52). Yüksek doz sildenafilin (80 mg 3x1) görme üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır (24).

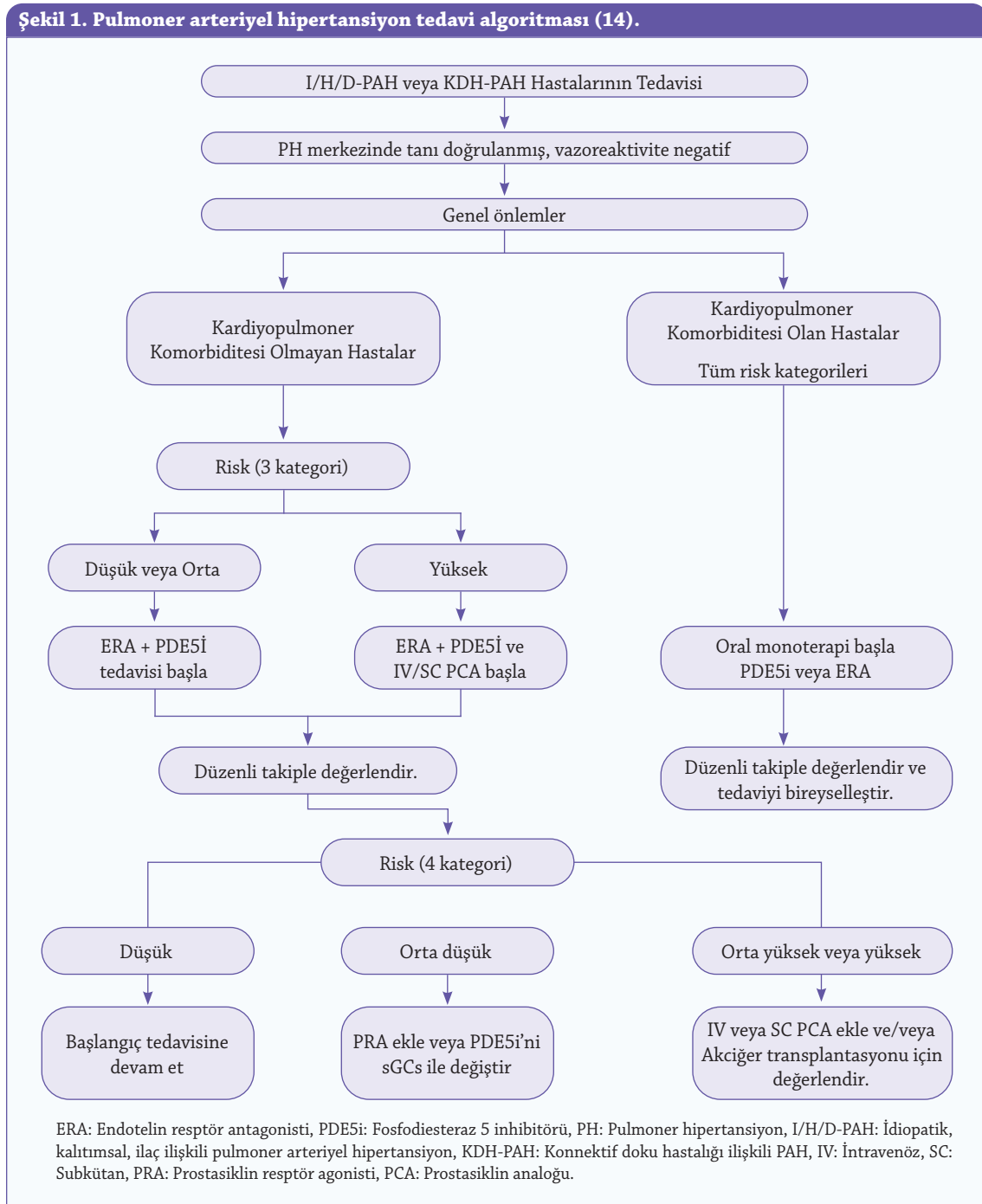
Tadalafil: Tadalafil günde tek doz kullanılan (20 mg 1x2) seçici bir PDE-5 inhibitörüdür. PAH hastalarında etkinliği ve güvenilirliği PHIRST randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 405 PAH hastasına (bosentan tedavisi alan veya tedavi almayan) plasebo veya tadalafille randomize edilmiştir. Egzersiz kapasitesinde artışın gözlemlendiği doz 40 mg olarak belirlenmiştir (53).

Riociguat: Riociguat ilk çözünebilir guanilat siklaz (sGC) uyarıcısıdır. Riociguat etkinliğini hem var olan endojen NO ile sinerji içinde çalışarak hem de NO'den bağımsız sGC'ı doğrudan uyararak gösterir. sGC cGMP üretimini artırır. cGMP vazodilatör, anti-fibröz, antinflamatuar ve anti-proliferatif etkiye sahiptir. Riociguatın hem inoperabl KTEPH hem de PAH'da kısa ve uzun dönem etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalarda (CHEST-1, CHEST-2, PATENT-1, PATENT-2) egzersiz kapasitesi, hemodinami, fonksiyonel sınıf, klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede iyileşme, uzun dönem takiplerde de sağ kalım üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (54-57). Riociguat şu anda hem PAH hem de KTEPH'de endikasyonu olan tek ilaç olup, günde üç kez oral kullanılmaktadır. Başlangıç dozu 0.5 veya 1 mg 3x1 şeklinde olup, yan etki kontrolüne göre doz titrasyonu ile hedef doz 2.5 mg'a (günde üç kez) ulaşılmaya çalışılır. PDE-5 inhibitörleri ile bir arada kullanımı kontrendikedir.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA TEDAVİ ALGORİTMASI

PAH tedavisinde risk sınıflaması önemli rol oynar. Altıncı dünya pulmoner hipertansiyon sempozyumunda ve ESC/ERS 2022 rehberinde hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak üç kategoride değerlendirilmiştir (12,14). Hastaların risk düzeyine göre tedavi kararı verilebilir (Şekil 1) (14). Burada hasta monoterapi veya kombinasyon tedavileri açısından değerlendirilir. İlaç seçimini etkileyen faktörler; yüksek

Şekil 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavi algoritması (14).



veya düşük risk durumu, vazoreaktivite test sonucu, hasta tercihi, ilacın onay durumu ve maliyeti, uygulama şekli ve yan etki profili, eşlik eden komorbiditeler (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kardiyopulmoner gibi) ve diğer ilaçlarla olan etkileşimidir (19).

Monoterapinin verilebileceği durumlar (6);

- PAH olgularından akut vazoreaktivite yanıtı olup, DSÖ-FS I-II olup, yüksek doz KKB'lerine en az bir

yıllık takipte normalleşmeye yakın yanıt veren olgular.

- Monoterapi ile > 5-10 yıl stabil ve düşük risk profilinde olan hastalar.
- Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği için çoklu risk faktörü bulunan > 75 yaş idiyopatik PAH hastaları.

- HIV veya portal hipertansiyon gibi başlangıç kombinasyonları randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmamış durumlar.
- Çok hafif PAH hastaları (DSÖ-FS I, PVD < 4 WU, ortalama pulmoner arter basıncı < 30 mmHg).
- Kombinasyon tedavisi kontrendike durumlar (ciddi karaciğer hastalığı gibi).

Kombinasyon tedavisinin düşünülebileceği durumlar (6);

- Akut vazoreaktivite testi negatif düşük veya orta risk profilindeki hastalar, ERA ve PDE-5i oral kombinasyonu ile tedavi edilmelidir (1,12,14).
- Vazoreaktivitesi negatif ve tedavi almamış yüksek risk grubundaki hastalarda, iv prostasiklin analoglarını da içeren kombinasyon tedavisi önerilir. Bu grupta akciğer nakli için de sevk düşünülmelidir (Şekil 1).

Kombinasyon tedavilerinden ambrisentan ve tadalafil kombinasyonu (AMBITION) randomize kontrollü çalışma ile etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir (58). Bu çalışma sonucunda 2015 ESC/ERS PAH rehberi FS II ve III PAH hastaları için ambrisentan-tadalafil kombinasyonunu birincil seçenek olarak önermiştir. ESC/ERS 2022 PAH rehberinde masitentan-tadalafil kombinasyonu da başlangıç kombinasyon tedavisi olarak önerilere eklenmiştir (14).

PAH TEDAVİSİNDE İZLEM

PAH tedavisinde izlem temel olarak hastanın risk durumunun belirlenmesi ve buna göre tedavinin başlanması, takipte de hastayı düşük risk kategorisinde tutacak kişiye özgü tedavi kombinasyonlarının planlanmasını içerir.

İlk tedavi başladığında üç-altı aylık takipte hastada düşük risk profili sağlanırsa, aynı tedaviye ve takibe devam edilmelidir.

İlk tedavi başladığında takipte orta risk profili sağlanırsa, monoterapi alıyorsa ikili kombinasyona, ikili kombinasyon alıyorsa üçlü kombinasyona geçilmesi önerilmektedir. Ambrisentan-tadalafil, masitentan-sildenafilafil, Bosentan-riociguat, selexipag-ERA ve/veya PDE-5i kombinasyonları hastanın eşlik eden komorbiditelerine göre planlanabilir.

İlk tedavi başladığında takipte yüksek risk profili ile sonuçlanırsa IV prostasiklinleride içeren maksimum tedavi ve akciğer nakli içinde sevk düşünülmelidir.

Orta veya yüksek risk profiline doğru kötüleşen hastalar ikili, üçlü veya maksimum kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmelidir.

Maksimum tedavi alıp orta ve yüksek risk profilinde kalan hastalar akciğer nakli açısından düşünülmelidir.

Maksimum tedavi alıp kötüleşen hastalarda balon atriyal septostomi palyatif veya köprüleme tedavisi olarak kabul edilir.

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYONDA GELECEĞE YÖNELİK POTANSİYEL TEDAVİLER

Günümüzde PAH spesifik tedaviler önemli ölçüde pulmoner hemodinamiklerde, yaşam kalitesinde, egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlamaktadır. Ancak bu tedavilerin hiçbiri kür sağlamamakta ve uzun dönem prognoza etkileri zayıf kalmaktadır. Bu durum PAH tedavisinde yeni ilaçlar geliştirilmesine ihtiyaç doğurmaktadır. PAH'ın altında yatan patobiyolojik mekanizmaların aydınlatılması pulmoner vasküler remodelingi tersine çeviren, hastalığın progresyonunu inhibe eden, sağ kalımı artıran yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olabilir (15). PAH patogenezinde endotel disfonksiyonu anahtar rol oynamaktadır. Ayrıca, artan kanıtlarla pulmoner arter düz kasında proliferasyon ve inflamasyon nedeniyle gelişen pulmoner vaskülopatinin de patogeneizde önemli olduğu belirlenmiştir (24).

Günümüzde birçok ilaç hücre proliferasyonu, tromboz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunu azaltarak pulmoner vasküler remodelingi kısıtlamak için test edilmektedir.

Proliferatif Yanıtı Azaltan İlaçlar

Endotel disfonksiyonu birçok büyüme faktöründe anormal yanıtı sebep olur. Bu faktörlerden bir tanesi platelet kökenli büyüme faktörüdür (PDGF). PDGF'nin aşırı salınımı veya aktivasyonu vasküler düz kas hiperplazisiyle ilişkilidir. Bone morphogenetic protein receptor 2 (BMPR2) transforming growth faktör beta (TGF-β) ailesindedir. Anormal BMPR2 sinyalizasyonu endotel disfonksiyonuna (endotel hücrelerini düz kas hücresi benzer mezenkimal hücrelere dönüşümünü sağlayarak) sebep olmaktadır (15).

İmatinib: Bir trozin kinaz inhibitörü olup, PDGF reseptör antagonistidir. Yapılan çalışmalarda, PAH hastalarında egzersiz kapasitesi ve hemodinamiği iyileştirmesine rağmen, tedavi sırasında gelişen ciddi yan etkiler (öregin; intraserebral hemoraji) nedeniyle PAH tedavisinde kullanımı önerilmemiştir (15).

Sotatercept: PAH tedavisinde ümit vadeden bir ilaçtır. TGF- β sinyalizasyon yolağını bloke ederek BMPR2 sinyalizasyonunu dengelemeye çalışır ve vasküler remodelingi tersine çevirir (15). Sotaterceptin PAH hastalarında etkinliği ve güvenilirliği PULSAR faz 2 çalışması ile değerlendirilmektedir (59). Bu çalışmada, spesifik PAH tedavisi alan hastalara 21 günde bir subkutan sotatercept verilmiş, PVD'de azalma ve 6-DYT'de iyileşme gösterilmiştir. Trombositopeni ve eritrositöz belirlenen en sık yan etkilerdir. İlaçla ilgili birçok faz 2 ve faz 3 çalışmalar devam etmektedir (SPECTRA, STELLAR) (60).

Proliferatif yanıtı azaltan, deneysel ve faz 2 çalışmaları devam eden diğer ilaçlar tacrolimus ve elafin'dir (15).

Metabolizma ve Oksidatif Stresi Hedefleyen İlaçlar

Oksidatif stres PAH'da vasküler remodeling patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir.

Bardoxolone: Serbest radikallere karşı korumayı sağlayan gen ekspresyonunu sağlayan proteini aktive eder (15). Ayrıca bardoxolone, immün yanıt regülasyonunda bir proinflamatuvar faktördür. PAH hastalarında faz 2 çalışmasında etkin ve iyi tolere edilebilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir (15).

Bu grupta çalışması devam eden diğer ilaçlar dichloroacetate, anti-HIF-1 α etkili molekül, malonyl-CoA dekarboksilaz inhibisyonu sağlayan moleküllerdir (24).

Anti-inflamatuvar İlaçlar

Pulmoner vasküler lezyonlar temel olarak makrofaj ve lenfositleri içeren inflamatuvar hücrelerin birikimini içerir. Regülatuar T hücreleri ve B hücrelerinin fonksiyonundaki değişim interlökin-6 (IL-6) düzeyinde artışla beraberdir. Burada IL-6'ı hedef alan ve PAH'da etkinliği araştırılan molekül tocilizumab'dır (15).

PAH'ın patolojik özelliklerinden bir tanesi de akciğer arteriollerinde makrofaj birikimidir. Makrofajlar pulmoner arter düz kaslarında hipertrofi ve proliferasyonu indükleyen lökotrien B4 salınımını artırır. Bu amaçla Lökotrien B4 inhibitörü olarak ubenimex PAH hastalarında çalışılmış, ancak etkin bir sonuç alınamamıştır (15).

Rituximab, selektif olarak B hücrelerini hedef alan anti-CD20 monoklonal antikorudur. PAH hastalarında yapılan birkaç çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır. Skleroderma ilişkili PAH hastalarında faz 2 çalışması devam etmektedir.

Bu grupta PAH'da etkinliği araştırılan diğer moleküller IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, glukokortikoidler, metotreksat, mycophenolate mofetil, etanercept, siklosporin A, rapamycin, antihistaminik ve mast hücre stabilizatörleri, statinlerdir.

kortikoidler, metotreksat, mycophenolate mofetil, etanercept, siklosporin A, rapamycin, antihistaminik ve mast hücre stabilizatörleri, statinlerdir.

Vasküler Fonksiyonu İyileştiren İlaçlar

Sistemik ve pulmoner vasküler tonusu etkileyen birçok endojen vazoaaktif peptid vardır. Vazokonstriktör ve vazodilatör peptidler arasındaki dengesizlik PAH patogenezinde katkıda bulunur. PAH'da vazodilatör peptidler olan vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve natriüretik peptidler çalışılmaktadır.

Vazoaaktif intestinal peptid (VIP): VIP pulmoner arter düz kaslarında adenilat siklaz aktivasyonu ile dilatasyona sebep olur. PAH hastalarında VIP düzeyi azalmıştır. PAH hastalarında inhale formu çalışılmış ve etkili olabileceği belirtilmiştir. Çok merkezli faz 2 çalışması devam etmektedir (24).

Natriüretik peptidler: Atrial natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) sağ atriyum ve sağ ventrikülden salınırlar. ANP ve BNP natriürez ve diürezle sıvı dengesini sağlarlar. Her iki molekülde pulmoner vasküler yatakta vazodilasyon yapar. PAH'da etkinliklerini değerlendirmek için çalışmaları ihtiyaç vardır (24).

Bu grupta yer alan ve çalışmaları devam eden diğer moleküller adrenomedullin ve relaksindir.

Sağ Ventrikül Fonksiyonunu İyileştiren İlaçlar

Bu amaçla PAH hastalarında çalışmaları devam eden moleküller arasında ranozoline, trimetazidine ve beta blokörler (carvedilol) bulunmaktadır (15).

PAH tedavisinde yeni bir tedavi hedefi de RhoA/ROCK sinyalizasyon yolağıdır. Fasudil bu yolaktan etkinliğini gösteren ve PAH tedavisinde çalışmaları devam eden bir moleküldür.

PAH tedavisinde gen tedavileri ve miRNA bazlı tedaviler gelişmeye açık tedaviler arasındadır.

SONUÇ

PAH tedavisinde geçmişten günümüze artan tedavi seçenekleri ile elimiz güçlenmiştir. Ancak artan tedavi seçeneklerine rağmen PAH hala uzun dönem sağ kalımı kötü seyreden bir prognoza sahiptir. Güncel spesifik PAH tedavileri sağ kalımı artırmakta, morbiditeyi azaltmaktadır, fakat kür sağlamamaktadır. Günümüzde PAH patogenezinde yer alan hücre proliferasyonu, inflamasyon ve mitokondriyal anormallikleri hedef alan yeni tedavi seçenekleri geliştirilmektedir. Çalışmalarla bu ilaçların kür sağlama durumu test edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
2. Sisniega C, Zayas N, Pulido T. Advances in medical therapy for pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2019;34(1):98-103.
3. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-456.
4. Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170095.
5. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:24932537.
6. Okumuş NG, Önen ZP, Börelçi Ş ve ark. Türk Toraks Derneği Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. İstanbul; Logos yayıncılık 2020.
7. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):915-923.
8. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4175-4181.
9. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700889.
10. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700740.
11. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141:354-362.
12. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889.
13. Dardi F, Palazzini M, Gotti E, et al. Simplified table for risk stratification in patients with different types of pulmonary arterial hypertension. Abstract ESC Congres 2018. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-Congres-2018/poster-Session-5-Right-heart-failure-in-pulmonary-hypertension/178843-simplified-table-for-risk-stratification-in-patients-with-different-types-of-pulmonary-arterial-hypertension#abstract> Date last accessed February 14, 2020.
14. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2022:2200879.
15. Lareo A, Nuche J, Cristo Ropero MJ, et al. Recent advances in the pharmacotherapy of pulmonary hypertension: practical considerations. *Kardiol Pol*. 2022;79(4):386-392.
16. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327(2):76-81.
17. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111(23):3105-11.
18. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913.
19. Hopkins W, Rubin LJ. Treatment of pulmonary arterial hypertension (group 1) in adults: Pulmonaryhypertension-specific therapy. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-pulmonary-arterial-hypertension-group-1-in-adults-pulmonary-hypertension-specific-therapy?search=treatment%20of%20pulmonary%20arterial%20hypertension&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 UptoDate, 2022.
20. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30:293-331.
21. Fetalvero KM, Martin KA, Hwa J. Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2007;82(1-4):109-18.
22. Başkurt M, Küçüköğlü SM. Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde prostanoidler. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:2-8.
23. Qudiz RJ, Farber HW. Dosing considerations in the use of intravenous prostanoids in pulmonary arterial hypertension: an experience-based review. *Am Heart J* 2009;157:625-635.
24. Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. *Pharmacol Ther*. 2020;214:107576.
25. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial *Ann Intern Med*. 1990;112(7):485-91.
26. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334(5):296-301.
27. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-34.
28. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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(6):800-4.

29. Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1195-203.
30. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129(6):1636-43.
31. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, 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(2):137-49.
32. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1915-22.
33. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127(5):624-33.
34. Tapsos VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2013;144(3):952-958.
35. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
36. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;28(4):691-4.
37. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*;174(11):1257-63.
38. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2005;26(18):1895-902.
39. Galie N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.
40. Barst RJ, McGoan M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2119-25.
41. Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-80.
42. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-33.
43. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37.
44. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-23.
45. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
46. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.
47. Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-100.
48. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117(23):3010-9.
49. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
50. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-794.
51. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-57.
52. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140(5):1274-1283.
53. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894-903.
54. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29.
55. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
56. Ghofrani HA, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):361-71.
57. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372-80.
58. Galie N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(9):834-44.
59. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204-1215.
60. Deshwal H, Weinstein T, Sulica R. Advances in the management of pulmonary arterial hypertension. *J Investig Med*. 2021;69(7):1270-1280.