



DOI: 10.4274/kvbulten.galenos.2024.54264

Kardiyovasküler Akademi Bülteni 2024;2(2):61-63

İleri Evre Grup 1 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu Olan Bir Hastada Kombinasyon Tedavisinin Önemi

The Importance of Combination Therapy in a Patient with Advanced Stage Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension

✉ Nedret Ülvan¹, ✉ Ajar Koçak², ✉ Nurtaç Özer³

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Pulmoner hipertansiyon (PH), sağ ventrikül yetersizliği ve yüksek mortalite oranları ile karakterize, ilerleyici bir vasküler hastalıktır. Tedavi stratejilerinde tekli ilaç kullanımı, sınırlı etkinlik göstermiştir. Bu nedenle, kombine tedavi yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanmıştır. Kombinasyon tedavisi, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve prostasiklin analogları gibi farklı mekanizmalar üzerinden etkili olan ajanların bir arada kullanılmasını içerir. Bu yaklaşım, vasküler dirençte belirgin bir azalma, yaşam kalitesinde artış ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ile sonuçlanabilir. Son klinik çalışmalar, kombine tedavinin hem hemodinamik parametrelerde hem de uzun dönem hasta sonuçlarında tekli tedaviye göre üstün olduğunu göstermektedir. Bu derleme, PH tedavisinde kombinasyon stratejilerinin etkinliğini, güvenilirliğini ve gelecekteki araştırmalar için potansiyel alanları ele almayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner hipertansiyon, kombinasyon tedavisi, hemodinamik parametreler

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive vascular disease characterized by right ventricular failure and high mortality rates. Monotherapy in treatment strategies has shown limited efficacy, leading to an increasing emphasis on combination therapy approaches. Combination therapy involves the concurrent use of agents targeting different pathways, such as endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, and prostacyclin analogs. This approach can result in significant reductions in vascular resistance, improvements in quality of life, and a slowing of disease progression. Recent clinical studies have demonstrated that combination therapy is superior to monotherapy in both hemodynamic parameters and long-term patient outcomes. This review aims to explore the efficacy, safety, and potential future research areas of combination strategies in the treatment of PH.

Keywords: Pulmonary hypertension, combination therapy, hemodynamic parameters

GİRİŞ

Pulmoner hipertansiyon (PH), pulmoner arterlerde artmış kan basıncı ile karakterize edilen bir durumdur ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre beş gruba sınıflandırılır: Grup 1: Pulmoner

arteriyel hipertansiyon (PAH), Grup 2: Sol kalp hastalıklarına bağlı PH, Grup 3: Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı PH, Grup 4: Kronik tromboembolik PH (KTEPH), ve Grup 5: Diğer nedenlere bağlı PH. PH, kalbin sağ ventrikülüne ek bir



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Nedret Ülvan, Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel/Phone: +90 535 849 25 60 **E-Posta/E-mail:** ndrtersoy@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5295-5704

Geliş Tarihi/Received: 30.08.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.09.2024



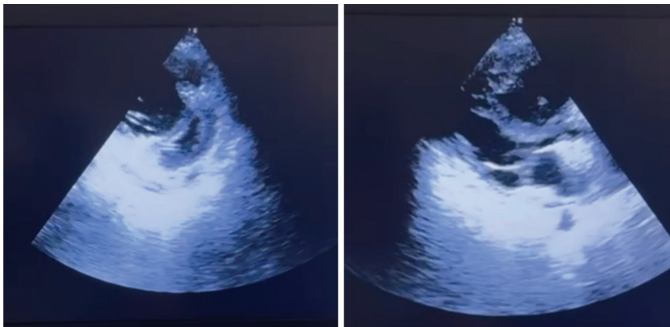
Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

yük bindirir ve zamanla sağ kalp yetersizliğine yol açabilir. Tanı, klinik semptomlar, transtorasik ekokardiyografi (TTE), sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ve diğer görüntüleme yöntemlerini içerir. Bu olgu sunumunda, 37 yaşında, ileri evre PAH olan bir kadın hastada uygulanan kombinasyon tedavisi rejimini ve takibini tartışacağız.

OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında kadın hasta, egzersiz sırasında gelişen nefes darlığı şikayetiyle dış merkez kardiyoloji kliniğine başvurmuştur. Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır. Hastanın 28 yaşında komplikasyonsuz bir gebelik geçirdiği öğrenildi. Zamanla efora intoleransının geliştiğini ve bu durumun günlük işlerini aksatması üzerine hastaneye başvurduğunu belirtti. Çekilen elektrokardiyografide: Sinüs ritmi, sağ dal bloğu ve non-spesifik bulgular mevcuttu. Yapılan TTE'de, ejeksiyon fraksiyonu %64, orta ciddi triküspit kapak yetersizliği, sistolik pulmoner arteriyel basınç (sPAB): 105 mmHg, sağ ventrikül dilatasyonu ve D şeklinde sol ventrikül mevcuttu (Şekil 1). Göğüs hastalıkları ile yapılan konsey sonucunda yapılan solunum fonksiyon testi ve toraks tomografik incelemesinde, belirgin bir akciğer patolojisi izlenmesi. Aynı zamanda yapılan ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinden KTEPH ile uyumlu bir bulgu bulunmadığı öğrenildi. Transözofageal ekokardiyografide de herhangi bir konjenital kalp hastalığı bulgusu gözlemlenmemiştir. Hastanın şikayetlerinin artması üzerine 2015 yılında yapılan SKK'de ortalama pulmoner arteriyel basınç: 85 mmHg, pulmoner kapiller kama basıncı: 12 mmHg, sağ atriyum basıncı: 16 mmHg, pulmoner vasküler direnç: 4 woods birimi (WU), vazoreaktivite testi negatif olarak raporlanmıştır. Hastaya bu sonuçlar üzerine başlangıç tedavisi olarak ambrisentan 10 mg ve tadalafil 40 mg başlandı, ancak bu tedavi kötü tolere edildiği ve hastanın fonksiyonel sınıfı daha da kötüleştiği öğrenildi. Bunun üzerine tedavinin macitentan 10 mg 1x1 ve riociguat 3x1 titrasyon tedavisi ile değiştirildiği bildirildi. Bu tedaviye seleksipag da eklenmiş ancak gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kesilmiştir. Masitentan ve



Şekil 1. Transtorasik ekokardiyografi, kısa aks ve parasternal uzun aks D-septum

riociguat kombinasyon tedavisi ise 2022 yılına kadar fonksiyonel sınıf II olarak devam eden hastanın, bu tarih itibarıyla dispnesinin arttığı ve TTE'de sPAB 130 mmHg, TAPSE 9 mm, sağ kalp büyümesi ve şiddetli triküspid regürjitasyonu olduğu öğrenilmiştir. Yapılan kan biyokimya analizinde NT-proBNP'nin 8760 pg/mL ve hafif anemisin geliştiği öğrenildi (hemoglobin: 9,9 gr/dL). Bütün bu durumlar neticesinde hastaya tekrar SKK yapılmasına karar veriliyor ve ortalama PAB: 80 mmHg, PVR: 23 WU RAP: 14 mmHg olarak rapor ediliyor. Tedaviye eklenen inhale iloprostun da iyi tolere edilemediği, çeşitli solunum yolu irritasyon bulguları ve gastrointestinal yan etkilerin geliştiği öğrenildi. Hasta, semptomların kötüleşmesi nedeniyle 2022 yılı itibarıyla kendi isteği ile merkezimize başvurmuştur. Genetik testler, romatoloji ve göğüs hastalıkları değerlendirmelerinde spesifik bir neden bulunamadı. Yapılan multidisipliner konseyde riociguatın kesilmesine, tadalafil 40 mg başlanmasına ve intravenöz prostasiklin öncesinde yakın takip ile tekrar seleksipag başlanılmasına karar verildi. Titrasyon denetimi günlük olarak teletıp yolu ile bizzat hekim tarafından yönetildi. Şu anda hasta macitentan 10 mg 1x1, tadalafil 20 mg 1x2 ve seleksipag 800 mg 2x1 kullanmaktadır. Altı dakikalık yürüme mesafesi 258 metreden 405 metreye çıkmış ve hasta oksijen tedavisi olmadan fonksiyonel sınıf II olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

PH'nin yönetimi etiyolojiye bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastamız Grup 1 PAH olarak sınıflandırılmıştır. PAH'de yaygın olarak kullanılan tıbbi tedaviler endotelin reseptör antagonistleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleridir. Seleksipag gibi prostasiklin analogları da eklenebilir, ancak gastrointestinal yan etkiler bu tedavilerin tolere edilmesini etkileyebilir. Ambrisentan, tadalafil ve seleksipag gibi ajanların PAH tedavisindeki etkinliği literatürde iyi bir şekilde belgelenmiştir. Bir çalışma, ambrisentan ve tadalafil kombinasyonunun PH hastalarında semptomları iyileştirdiğini göstermiştir (1). Ancak, olgumuzda bu tedavi kombinasyonu yeterli yanıt sağlamamış, ayrıca inhale iloprost da iyi yanıt vermemiştir. Dış merkezde başlanan seleksipag da gelişen gastrointestinal yan etkiler nedeniyle kesilmiştir. Merkezimizde tekrar bu ilaç yakın denetim altında başlanmış, olası yan etkiler yönünden hasta sık kontrol edilip, motivasyon ile ilaç uyumu sağlanmıştır. Genetik testlerin negatif sonuçları genetik faktörlerin bu hastanın durumunu etkilemediğini önermektedir. Romatolojik ve göğüs hastalıkları değerlendirmeleri de başka bir neden bulamamış ve bu durum potansiyel olarak nadir bir primer PAH formunu işaret etmektedir. Hasta mevcut tedaviye iyi yanıt vermekte ve fonksiyonel kapasitesi artmıştır. Şu anda intravenöz prostasiklin tedavi planında yer almamaktadır. Ancak, düzenli takip ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi önemlidir (1-5).

SONUÇ

Bu olgu, PH hastalarında karşılaşılan zorlukları ve yanıtları göstermektedir. Tedavi yanıtlarının kişiselleştirilmesi, fonksiyonel sınıfın iyileştirilmesi ve uzun vadeli izlemin önemi büyüktür. Ayrıca, hastada yakın takip, daha önce gelişen yan etkilerin erken fark edilmesi ve tedavi uyumunun sağlanması açısından kritik bir rol oynamaktadır.

*Etik

Hasta Onayı: Bu olgu sunumunun yayınlanması için hastanın yazılı onamı alınmıştır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ü., A.K., N.Ö., Konsept: N.Ü., A.K., N.Ö., Dizayn: N.Ü., A.K., N.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.Ü., A.K., N.Ö., Analiz veya Yorumlama: N.Ü., A.K., N.Ö., Literatür Arama: N.Ü., A.K., N.Ö., Yazan: N.Ü., A.K., N.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluşun finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801889.
2. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373 (26):2522-2533.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Bida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731.
4. Lareo A, Nuche J, Cristo Ropero MJ, Arribas Ynsaurriaga F, Oliver E, Escribano-Subías P. Recent advances in the pharmacotherapy of pulmonary hypertension: practical considerations. *Kardiol Pol.* 2021;79 (4):386-392.
5. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jais X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2017;50 (2):1700889.