

# Pulmoner arteriyel hipertansiyon: tanı ve tedavisi

Önder Öztürk, Ünal Şahin

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta.

## Özet

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), altta yatan, sebebi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon bulguları belirgin olmadığından sessiz seyrederek. Ancak eforla artan dispne şikayeti olan olgularda şüphe edildiğinde ve nedeni bilinen PH olgularında tanı konulabilmektedir. PH şüphe edilen olgularda, iki boyutlu Doppler ekokardiyografi en yararlı tanı yöntemlerinden biridir. PH varlığında ise oksijenizasyon, akciğer fonksiyon testleri, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve kardiyak kateterizasyon gibi ileri tetkiklerin yapılması gerekir. Standart veya kombine tedavilerle egzersiz kapasitesinde, yaşam kalitesinde, hemodinamide ve yaşam süresinde iyileşme saptanır. Yeni tedavi yöntemleri ve ajanlarla PAH tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Akciğer transplantasyonu, tıbbi tedaviye cevap vermeyen pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan seçilmiş hastalarda bir umut olarak durmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** pulmoner arteriyel hipertansiyon, semptomlar, tanı, tedavi.

## Abstract

### Pulmonary arterial hypertension: diagnosis and treatment

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease of unknown etiology. Signs and symptoms of pulmonary arterial hypertension are often subtle and nonspecific. The diagnosis should be suspected in patients with increasing dyspnea on exertion and a known cause of pulmonary hypertension. Two-dimensional echocardiography with Doppler flow studies is the most useful imaging modality in patients with suspected pulmonary hypertension. If pulmonary hypertension is present, further evaluation may include assessment of oxygenation, pulmonary function testing, high-resolution computed tomography of the chest, ventilation-perfusion lung scanning and cardiac catheterization. Treatment with standart or combination therapy improve exercise capacity, quality of life, hemodynamics and long-term survival in patients with PAH. New agents are also under examination with affirmative results. Lung transplantation remains an option for selected patients with pulmonary arterial hypertension that does not respond to medical management.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, symptoms, diagnosis, treatment.

## Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH); çoğunlukla genç kadınlarda görülen, yavaş ilerleyen, çoğu kez tanısı geç konan, erken yaşta ölüme neden olan, ortalama pulmoner arter basıncında ve pulmoner vasküler dirençte artmayla karakterize yıkıcı bir hastalıktır. Kadın erkek oranı 1.7/1.0'dir. Hastalığın görüldüğü yaş sınırı belirgin değildir. Çoğu olgu 3. ve 4. dekatta bulunmaktadır. (1,2). Etkenin bilinmediği olgular "primer pulmoner hipertansiyon (PPH)" olarak adlandırılırken, nedeni açıklanabilen olgular (sol kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları ve hipoksemi gibi) ise ikincil PH olarak tanımlanmaktadır (3,4).

**Yazışma Adresi:** Uz. Dr. Önder Öztürk  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çünür 32260, Isparta.  
Tel:02462112416  
Email:dronderozturk@gmail.com

Müracaat tarihi: 07.07.2008

Kabul tarihi: 10.09.2008

Normal sağlıklı kişilerde: sistolik pulmoner arter (PA) basıncı 22-30 mmHg, diastolik PA basıncı 9-22 mmHg ve ortalama pulmoner arter basıncı (PAB) 15-18 mmHg' dir. Ortalama pulmoner arteriyel basınç (PAB)'ın istirahatte 25 mmHg'nın, egzersizde 30 mmHg'nın üzerine çıktığı durumlarda PAH varlığından söz edilir. Şiddeti rakamsal değer arttıkça artar; 25-45 mmHg hafif, 45-65 mmHg orta, > 65 mmHg ağır PAH değerlerini ifade eder (2,5). Son on yıl içinde tanı yöntemlerindeki gelişmeler PH hakkındaki bilgilerimizin artmasına neden olmuştur. 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından patolojik farklılıkları ve tedavi yaklaşımları göz önüne alınarak yeni bir sınıflama yapılmıştır. Bu sınıflama 2004 yılında modifiye edilerek son şekli verilmiştir (Tablo 1) (6,7).

Tablo 1: Pulmoner Hipertansiyon Modifiye Evian Sınıflaması (6,7)

## Grup 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon

1. İdyopatik ( Primer)
2. Ailesel
3. Venöz kapiller tutulumla birlikte.
4. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

## Grup 2. Pulmoner venöz hipertansiyon

1. Sol taraflı arteriyel veya ventriküler kalp hastalığı
2. Sol taraflı kalp kapağı patolojisi

## Grup 3. Hipoksemi ile birlikte olan pulmoner hipertansiyon

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
2. İnterstiyel akciğer hastalığı
3. Uyku bozuklukları
4. Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
5. Yüksek rakımda uzun süre kalma
6. Gelişimsel anomaliler

## Grup 4. Kronik tromboembolik hastalığa veya embolik hastalığa ya da her ikisine bağlı olan pulmoner hipertansiyon

1. Proksimal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
2. Distal pulmoner arterlerin tromboembolik obstrüksiyonu
3. Pulmoner embolizm (Tümör, parazitler, yabancı cisim)

## Grup 5. Diğerleri

Sarkoidoz, pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis, lenfanjiyomiyomatozis, pulmoner damar kompresyonu (adenopati, tümör, fibrozan mediastini)

**Etiyoloji**

PAH'da altta yatan sebep bilinmemektedir. İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyona (IPAH) endüstrilemiş ülkelerde, insidansının 1-2/milyon, prevalansının 5-10/milyon olduğu tahmin edilmektedir. Ailevi pulmoner arteriyel hipertansiyon (APAH) otozomal dominant geçer. Kadımların taşıyıcı olduğu bu durumda kemik protein morfojenetik reseptör 2 (BMP-R2) önem taşımaktadır (8-14). PAH etyolojisinde ilaçlar, toksinler, enfeksiyonlar rol oynamaktadır. PAH için risk faktörleri Tablo 2'de görülmektedir (15).

**Fizyopatoloji**

PAH fizyopatolojisi oldukça karmaşık olup, vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve tromboz üçlüsünden oluşan temel faktörler üzerinde yoğunlaşmaktadır (2) Pulmoner vasküler rezistans (PVR) artmış, pulmoner kapiller wedge basınç normaldir. Kardiyak output (CO) normal veya azalmıştır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde PAB artmaktadır. Hastalık ilerledikçe PH'nın derecesi artar; CO progresif azalır. Sağ ventrikül afterload'ü arttıkça, sağ ventrikül dilatasyonu, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül outputunda azalma meydana gelir. Sağ ventrikül duvar gerilimi azalır,

sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül iskemisi oluşur (16).

Tablo 2: PAH'da risk faktörleri (1998 Evian) (15).

**A. İlaç ve toksinler**

- 1- Kesin
  - Aminorex
  - Fenfluramin
  - Dexfenfluramin
  - Toksik Rapeseiid oil:toksik kozla yağı
- 2- Çok olası
  - Amfetaminler
  - L-triptopan
- 3- Olası
  - Met-amfetaminler
  - Kokain
  - Kemoterapötik ajanlar
- 4- Olası değil
  - Anti depresanlar
  - Oral kontraseptifler
  - Östrojen tedavisi
  - Sigara dumanı

**B. Demografik ve tıbbi durum**

- 1- Kesin
  - Cinsiyet
- 2- Olası
  - Gebelik
  - Sistemik hipertansiyon
- 3- Olası değil
  - Şişmanlık

**C. Hastalıklar**

- 1- Kesin
  - HIV enfeksiyonu
- 2- Çok olası
  - Portal hipertansiyon/Karaciğer hastalığı
  - Kollagen vasküler hastalıklar
  - Kongenital, sistemik-pulmoner-kardiyak şantlar
- 3- Olası
  - Tiroid hastalıkları

**Semptomlar**

PAH'da semptomlar; oksijen taşınmasında bozulma ve kardiyak outputtaki azalmaya bağlıdır. PAH'da erken evrede semptomlar olmadığı gibi, nonspesifikte olabilir. Veya hastalar asemptomatiktir. Bazı hastalarda PAH tanısı konmadan yaklaşık 2 yıl önce belirtilerin başladığı saptanmıştır. Bundan dolayı çoğu olgularda geç tanı konmaktadır. 187 hastanın incelendiği bir çalışmada, en sık efor dispnesi (% 60) yakınmasının olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Raynaud fenomeni (kısa yaşam süresi ile ilişkili), ses kısıklığı, abdominal distansiyon ve anoreksiya da tarif edilmiştir (17-20).

Tablo 3: Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalığının başlangıcında ve tanı esnasında görülen semptomların dağılımı (17).

Semptomlar	Başlangıçta (%)	Tanı sırasında (%)
Nefes darlığı	60	98
Yorgunluk	19	73
Göğüs ağrısı	7	47
Senkop benzeri bulgular	5	41
Bacak ödemi	3	37
Çarpıntı	5	33

### Fizik muayene

PAH gelişimi birçok durumla ilişkili olduğu için fizik muayene sırasında araştırılması ve dikkat edilmesi gereken ipuçları söz konusudur. Çünkü şüphe edilmediği takdirde erken dönemde PAH tanısı koymak oldukça zordur. Hastalık ilerledikçe sağ ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül yetmezliği geliştiğinde bulgular ortaya çıkar.

Olgularda siyanoz nadirdir, bulunduğu kongenital kalp hastalıkları, pulmoner veno-oklüzif hastalık dışlanmalıdır. Juguler venöz basınç artmıştır (belirgin a dalgası-sağ ventrikül doluş basıncını gösterir) (2). Kalp oskültasyonunda pulmoner odakta ikinci kalp sesinin pulmoner komponenti sertleşmiştir (> % 90), ikinci kalp sesinde çiftleşme ile birlikte. Atriyal septal defektle birlikte olan olgularda inspirasyon ve ekspirasyonda değişikliğe uğramadan sabit üfürüm duyulur. Sol parasternal lift, sağ ventrikül S3 veya S4 galo ritmi, triküspit yetmezliği varsa halosistolik üfürüm duyulur (21,22).

Hepatomegali, pulsatil karaciğer, hepatojuguler reflü, alt ekstremitelerde ödem, asit, spider telenjektazi, palmar eritem, testiküler atrofi bulunabilir. Ağız mukozasında telenjektazilerin görülmesi herediter hemorajik telenjektaziyi düşündürmelidir. Kalsinosis, sklerodaktili, mat telenjektazis, Raynaud fenomeni ve digital ülserasyonlar skleroderma ile ilişkili PAH'ta görülebilir. Digital clubbing IPAH'ta nadir olup tespit edildiği zaman kongenital kalp hastalığını veya pulmoner veno-oklüziv hastalığı düşündürmelidir (17,21).

### Tanı

PAH'lı hastalarda şüphe olmadıkça tanı gecikir. Özellikle öyküde efor dispnesi olan, minimal aktiviteyle dispnede değişiklik görülen, progresif dispnesi olan olgularda risk faktörlerinin varlığı/yokluğu aranmalıdır. Hastalığın progresyonunu takipte ve tedaviye yanıtı değerlendirmede fonksiyonel sınıflandırma (New York Kalp Birliği (NYHA), DSÖ (WHO) Fonksiyonel Sınıflandırması) yapılmalıdır (Tablo 4) (23-25).

PAH'lı hastalarda rutin kan biyokimyası, tam kan sayımı, tiroid fonksiyonları mutlaka istenmelidir (2). Çeşitli otoantikörler; antifosfolipit, antikardiyolipin, ANA (IPAH'luların % 40'ında düşük titrede), antisentromer, antiSCL70 altta yatan kollogen doku hastalığına ulaşmak amacıyla yapılmalıdır. Sklerodermada PAH prevalansı ortalama % 16'dır. U3-RNP bu kişilerde pozitif bulunmaktadır (21). Miks konnektif doku hastalığı, SLE, RA ve

polimiyositte de bulunabilir (25). PAH, olguların % 0.5'i HIV ile ilişkili bulunmuştur. HIV enfeksiyonun araştırılması için serolojik testler yapılmalıdır (21). Beyin natriüretik peptit (BNP), ventriküllerde üretilir ve sağ ventrikül disfonksiyonunu erken evrede gösterir. BNP düzeylerinin PAH'lı olgularda prognostik faktör olarak kullanılabileceği bildirilmektedir (26). Arter kan gazlarında (AKG) hafif dereceli hipoksemi vardır. Bazen hipokapni ve kronik respiratuvar asidoz olabilir. (27).

Tablo 4: PH'de fonksiyonel değerlendirme

#### A. New York Kalp Birliği (NYHA) Fonksiyonel Sınıflaması

**Sınıf I:** Olağan fiziksel aktivitede semptom olmaması.

**Sınıf II:** Olağan aktiviteyle semptomların bulunuşu ve aktivitenin hafif kısıtlanması.

**Sınıf III:** Olağandan daha az aktiviteyle semptomların bulunuşu ve belirgin aktivite sınırlanması.

**Sınıf IV:** Aktivite olmadan, istirahatte semptomların bulunuşu.

#### B. DSÖ (WHO) Fonksiyonel Sınıflaması

**Sınıf I:** Fiziksel aktivitesinde her hangi bir kısıtlama olmayan PH'lı hastalardır. Normal günlük aktivitede nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop olmaz.

**Sınıf II:** Fiziksel aktivitelerinde minimal sınırlama oluşan PH'lı hastalarda normal günlük aktivitede nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop olur.

**Sınıf III:** Fiziksel aktivitesinde belirgin sınırlama olan pulmoner hipertansiyonlu hastalar. İstirahatte rahatsızlar, normal sıradan aktivitelerinden daha azında bile nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop benzeri etkiler oluşur.

**Sınıf IV:** Semptomsuz hiçbir fiziksel aktiviteyi yapamazlar. Sağ kalp yetmezliği semptomları, bulguları vardır. İstirahatte nefes darlığı, yorgunluk olabilir. Küçük bir aktiviteyle bile rahatsızlıkları artar.

**Akciğer fonksiyon testlerinde** hafif, orta derecede akciğer hacimlerinde azalma, diffüzyon kapasitesinde normalden azalmaya kadar giden değişiklikler olabilir. IPAH'lı hastaların yaklaşık % 20'sinde restriktif defekt; % 40-80'inde diffüzyon kapasitesinde hafif derecede azalma olduğu gösterilmiştir (27). Akciğer radyografisi: Tanıda değerlidir. Ancak PAH derecesini göstermez, altta yatan hastalığa ait bulguları yansıtmaktadır. Akciğer grafisinde periferik pulmoner arter dallarında giderek azalma, incelleme/budanma görülebilir. Santral pulmoner arter dilatasyonu. sağ inen pulmoner arter çapında artma olabilir. Sağ inen pulmoner arter çapı >16 mm, sol inen pulmoner arter çapı > 18 mm olmasının PAH tanısı için sensitivitesi % 98'dir. Hiler genişlik, transiler oranda artma vardır. Yan grafi çekildiği zaman retrosternal bölge kalp tarafında doldurulmuştur (2,21).

**Elektrokardiyografi (EKG):** Erken evrede normaldir. Eğer kor pulmonale varsa EKG'nin prognostik olduğu belirtilmektedir (2). PAH olguların % 87'sinde sağ kalp büyümesi, % 79'unda sağ aks deviasyonu görülür (17). DII, DIII, aVF'de p pulmonale, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>'de T negatifliği ve ST-T depresyonu, V<sub>1</sub>'de

R/S oranı  $>1$ ,  $V_5$ ,  $V_6$ 'da R/S oranı  $<1$ ,  $S_1Q_3$ ,  $S_1$ ,  $S_2$  ve  $S_3$  paterni bulunabilir. EKG bulguları; hemodinamik bulgularla ve EKO bulguları ile korele değildir. Nadiren, pulmoner arter kökünün dilate olduğu durumlarda EKG'de anginayı ve iskemiye düşündürülecek değişiklikler görülür (28). **Doppler ekokardiyografi (EKO)**; Transtorasik ekokardiyogram pulmoner arter basıncını tespit edilmesinde uygulanabilir, non invaziv bir yöntemdir. Fakat PAH tanısı koyamaz. Ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtın gözlenmesi ve takipte yararlı bir yöntemdir. Pulmoner arter basıncını tespitinde 0.79-1 aralığında sensitivite ve 0.68-0.98 aralığında spesifite gösterir (21, 29-31). EKO, PAH ile ilişkili genetik mutasyonu olanlara, APAH'lı hastaların yakınlarına, skleroderması olan kişilere, ortotopik karaciğer transplantasyonu olmadan önce portal hipertansiyonu olan kişilere ve pulmoner arter ile sistemik dolaşım arasında şanti olan konjenital kalp hastalarına yapılmalıdır (1,29). Doppler EKO'da PAH şüphesi edildiği zaman "kabarıkklar" görülmesi sol-sağ şantının bir göstergesidir (29). Trasözofageal EKO'nun eklenmesi ile atipik yerleşmiş atriyal septal defekt gibi Doppler EKO ile gösterilemeyen değişiklikler gösterilebilir (32).

**Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri (KPET)**; hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmede, hastalığın şiddetini belirlemede, tedavinin etkisini göstermede ve prognoz tayininde kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar; yürüme testleri (6-12 dk) ve kardiyopulmoner egzersiz testleridir. 6 dk. yürüme testi basit (6 DYT), ucuz, ileri teknik bilgi gerektirmeyen, objektif, hastalığı değerlendirmede kullanılan testtir. Semptomların şiddetini değerlendirmede yararlanılır. Yaşam süresini göstermede de anlamlıdır (33). Elde edilen sonuçlar **Borg dispne indeksi** ile birlikte değerlendirilmelidir. KPET'de, maksimum  $VO_2$ , anaerobik eşik azalır. Kalp hızı rezervi azalır veya normaldir, solunum rezervi normaldir, submaksimal iş yükünde VE belirgin artar,  $O_2$  pulsusu azalır.  $VO_2/WR$  azalabilir,  $Vd/Vt$ ,  $VE/VCO_2$  eğrileri normal değildir.  $PaO_2$  ve  $SatO_2$  azalır,  $p(A-a)O_2$  artar (2).

**Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi**: basit, noninvazif tekniktir. PAH'da akciğer perfüzyon sintigrafisi normal ya da daha çok periferde nonsegmental, multipl, yamalı, benekli defektler içerebilir. Perfüzyon defekti, segmental ya da subsegmental ise, pulmoner anjiogram yapılmalıdır. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi IPAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) ayırımında değerlidir (34).

**Bilgisayarlı tomografi (BT)**: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), pulmoner arter çapının

ve basıncının tayininde kullanılmaktadır. Normal sağlıklı kişilerde ana PA çapı 2.86 cm'den büyük olduğunda PAH tanısı için sensitivite % 69; spesifite % 100'dür. Spiral veya helikal BT ile prekapiller, post kapiller PAH'a bağlı değişiklikler gösterilebilir. Prekapiller PAH'ta periferik arter ve venler daralmıştır, parankim normaldir. Post kapiller PAH'da ise interstisyel ve alveoler ödem, septal kalınlaşmalar, buzlu cam, genişlemiş pulmoner venler görülebilir. Spiral BT subsegmental pulmoner arterlere kadar olan pulmoner emboli tanısında anjio kadar spesifik ve sensitiftir. Kronik tromboembolik PH'da BT bulguları, pulmoner arterin komplet oklüzyonu olduğu gibi, ekzantrik dolum defektleri, rekanalizasyon ve stenoz da görülebilir. YRBT, akciğer parankimi hakkında daha geniş bilgi verir. IPAH, amfizem pulmoner veno-oklüziv hastalıklar, kapiller hemanjiomatozis tanıları koymada oldukça yardımcıdır (2, 35,36).

**Manyetik Rezonans (MR)**: Pulmoner arter morfolojisi, pulmoner arter basıncı, PAH tanısı, PAH şiddeti, sağ ventrikül morfolojisi ve fonksiyonu hakkında bilgi verir. MR anjiografi ile PAH tanısı % 89 sensitivite, % 100 spesifite, % 94 negatif predikatif değere sahiptir. Pulmoner emboli için % 100 sensitif bir yöntemdir. In vivo olarak kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde MR oldukça değerli bir yöntem olmasına rağmen, PAH'lı olguların rutin değerlendirilmesinde kullanımı için daha çok deneyime ihtiyaç vardır (37).

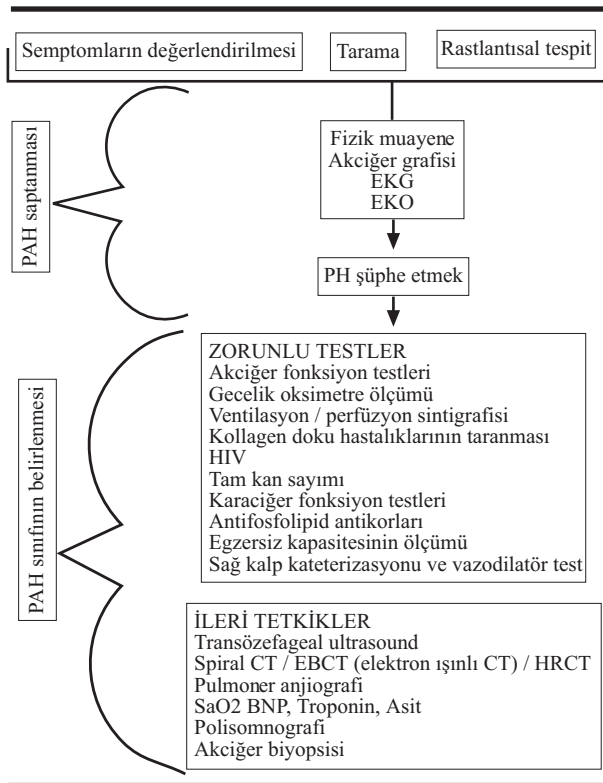
**Pulmoner anjiografi**: PPH'li hastalarda yapılması risklidir. Önceden tedbirler alınarak yapılmalıdır. Az miktarda non-iyonik kontrast madde iyi tolere edilebilir. Özellikle sağ ventrikül end-diastolik basıncı yüksek olan, sağ ventrikül yetmezliği olanlarda dikkatli uygulanmalıdır. Bradikardi, hipotansiyon, kardiyak arrest olabilir. Pulmoner anjiografi; perfüzyon sintigrafisinde segmental ya da lobar defekt bulunduğu yapıdır. Tipik görünüm; santral pulmoner arterlerde periferde gidildikçe daralmanın görülmesidir. Pulmoner wedge anjiografi; balon kateterin terminal lumene yerleştirilmesinden sonra az miktarda kontrast madde verilerek elde edilir. Segmental anjiografik teknik kullanılır (2).

**Kardiyak kateterizasyon**: hastalığın derecesini, altta yatan hastalığın sebebini, kesin tanısını, tedavisinin düzenlenmesini, tedavinin devamını ve prognozunu göstermede altın standarttır. EKO ile PAP şüphesi edilen olgularda yanlış pozitifliği düzeltebilmek için transpulmoner gradiyenti gösteren kateterizasyonu yapmak gerekir. Böylelikle pulmoner venöz hipertansiyon dışlanabilir (31,38). Diyastolik disfonksiyonu göstermek için egzersiz provokasyonu



veya volüm yüklenmesine ihtiyaç duyulabilir (39,40). Kateterizasyon ile oksijen saturasyonu hakkında bilgi sahibi olurken sinus venözüs tipi sol-sağ şanlı atriyal septal defektin tanısında yardımcı olur (38). Sağ atriyal basınç, kardiyak indeks, ve ortalama PAP göstermek prognoz tayininde yardımcı olduğu gibi uygun tedavinin seçimini de kolaylaştırmaktadır (20). PAH'ın diğer tiplerinin aksine, IPAHA'lı olguların tümünde vazodilatör testinin yapılması gerekmektedir (38). Vazodilatörlere pozitif cevap, IPAHA'lı olguların % 6.8'inde uzun dönem kalsiyum antagonistleri ile tedavi kararının verilmesini kolaylaştırmıştır (20,29). Kalp kateterizasyonu PAH tanısı için kaçınılmaz bir yöntem olmasına karşın zaman içinde tekrarlamak gerekir (21).

**Intravasküler ultrason görüntüleme (IVUS);** PPH'de pulmoner arterlerin yapı ve fonksiyonları değerlendirmede damar duvarının özelliğini, pulsatesini ölçmede yararlıdır (41,42). **Akciğer biyopsisi;** PPH'li hastalar, kollajen vasküler, interstisyel hastalıklar ile karışırırsa yapılması düşünülebilir. Onun dışında gerekli değildir. **Abdominal USG;** Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon bir diğer önemli PAH nedeni olmasından dolayı etiyolojik araştırma esnasında mutlaka yapılması gereken incelemedir (2). PAH'ta uygulanması önerilen tanı algoritması Şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1: PAH'ta tanı algoritması.

## Tedavi

20 yıl önce, prostosiklin analogları, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, endotel reseptör analogları gibi özgün ilaçların olmadığı dönemlerde, PAH yaşam süresi ortalama 2.8 yıl olarak kabul edilen bir hastalıktı. O zamandan beri tedavide kullanılan; oksijen, kalsiyum kanal blokerleri, antikoagülanlar, digoksin ve diüretikler, “standart PAH tedavisi veya konvensiyonel tedavi” olarak adlandırılmaktadır (17,43). PAH tedavisinde amaç; PH derecesini azaltmak, fonksiyonel kapasitesini, yaşam kalitesini düzeltmek, sağ ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmek, oluşabilecek tromboembolik yükü azaltmak ve iyi prognoz sağlamaktır (24).

**Oksijen tedavisi;** Patofizyolojik olarak hipoksi potent vazkonstriktördür. Düşük akımlı (2-3lt/dk) devamlı oksijen verilir, böylece ort. PAB, PVR azalır, egzersiz kapasitesi, sağ ventrikül fonksiyonları, gece desatürasyonu düzelir. PAH tedavisinde uzun süreli oksijen tedavisi ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Daha çok, kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisi sırasında elde edilen tecrübeler kullanılmaktadır. Bazı klinisyenler oksijen tedavisine sıcak bakmamalarına karşın oksijen destek tedavisi PAH hastaları için yaşam tarzlarını iyileştiren bir tedavidir (24,44).

**Diüretikler;** semptomların düzeltilmesinde, sağ kalp yetmezliğiyle sıvı retansiyonunu engellemede etkindir. Diüretik tedavisi, büyümüş sağ kalp boşluklarının sol kalp fonksiyonlarını baskılamasıyla oluşan dispne duyarlılığını da azaltmaktadır. Sağ veya sol kalp yetmezliği olan hastalarda uygulanan diüretik tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi uzun dönem çalışmalarla kanıtlanmamıştır. Buna karşın furosemid en sık kullanılan diüretiktir. Potasyum tutucu diüretiklerden olan amiloride analogları, hayvan modellerinde pulmoner hipertansiyonu indükleyen hipoksi oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (45).

**Kardiyotonik glikozidler;** Semptomları düzeltmede, diüretiğe cevap vermeyen venöz konjesyonda, sağ ve sol kalp yetmezliği bulgularının birlikte bulunmasında ve supraventriküler taşikardi varlığında kullanılmasına karşın hala tartışmalı bir konudur (2).

**Antikoagülan tedavi;** PAH'lı olgularda yaşam süresini arttırır. Özellikle insitu trombozu, tekrarlayan tromboembolileri engellerler. Kontraendikasyon yoksa WHO sınıflamasına göre grup I olan PAH'lı hastalarda antikoagülan kullanımı herkes tarafından benimsenmiştir (45). En sık kullanılan ajan warfarindir. Fakat antikoagülan ajanların etkinlikleri

PAH'lı olgularda çalışılmamıştır. Heparinle yapılmış hayvan deneylerinde PAH'lı olgularda heparinin tedaviye ek katkılarının olduğu gösterilmiştir. Heparin PAH gelişimini ve sağ ventrikül hipertrofisini engellemektedir. Heparinin pulmoner damarlar üzerindeki etkisi tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Tahmin edilen mekanizma platelet-derived growth faktör ve pulmoner arter düz kas hücre büyümesinin engellenmesidir. p27 genin regülasyonu sonucu siklin bağımlı kinaz inhibitörleri de etkilenmektedir. Siklin bağımlı kinaz ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri hücre çoğalması ve hücrenin sessiz olduğu dönemler arasında dengeyi sağlamaktadır (46). Hayvan deneylerinde warfarinin, heparin gibi PAH oluşumunu önleyici etkisi yoktur (47). O-hexanoyl düşük moleküler ağırlıklı heparin derivelerinin sıgır pulmoner düz kasları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (48). Yapılan çalışmalarda warfarin tedavisinin IPAH'da 3 yıllık sağ kalım oranlarını arttırdığı bildirilmiştir. **Vazodilatör ilaçlar:** Patogenetik mekanizmaları düzeltmeye yöneliktir. cAMP'yi artıranlar, antifibrinolitik, remodeling yapan ajanlar uzun dönem etkindirler. Tedaviye başlamadan önce sağ kalp kateteri uygulanırken akut, kısa etkili vazodilatör verilerek testte alınan yanıtla göre seçim yapılır. Vazodilatör tedavi ile kardiyovasküler dinamikler normal düzeye getirilir. PAP, PVR azaltılır, sağ ventrikül fonksiyonları iyileştirilir. Oksijen alımı artırılır, fonksiyonel sınıflama iyileştirilir, egzersiz performansı artırılarak yaşam kalitesi ve süresi yükseltilir (2).

**Kalsiyum kanal blokürleri:** PAH'da semptomları düzeltir, yaşam süresini ve kalitesini artırır. PAB ve PVR'yi azaltarak sağ ventrikül hemodinamisini iyileştirir Akut vazodilatör yanıtla bakıldıktan sonra verilmelidir (kardiyak outputu düşük ve aynı zamanda sol kalp yetmezliği bulunanlar hariç). Akut vazodilatör yanıtı pozitif olan olgular "responder-yanıt veren" olarak adlandırılır. Kardiyak outputu koruyarak veya artırarak ort PAB'da  $\geq 10$  mmHg'den azalma ve  $\leq 40$  mmHg'nin altına düşmesi "yanıt veren olgular" diye adlandırılır (45). İstirahat halinde iken kalp hızına göre ajan tayin edilmektedir. Kalp hızı  $>100$  v/dk ise diltiazem,  $<100$  v/dk ise nifedipine tercih edilir. Kardiyopressör etkinliği nedeni ile verapamil tedavide kullanılmazken amlodipin, diğer kalsiyum kanal blokürleri tolere edilemediği durumlarda tercih edilir (2).

Bazı IPAH'lı olguların vazodilatör yanıtları olmayıp uzun süre IV prostosiklin tedavisi sonucu tekrarlanan kardiyak kateterizasyonda yanıt veren olgulara

dönüştüğü görülür. Fakat kalsiyum kanal blokürlerinin güvenilirliği ve etkisi hakkında bilgi mevcut değildir (49).

Şu da bir gerçek ki IPAH veya APAH'lı olguların % 80-90'nı akut vazodilatör teste cevap vermezler ve bu hastaların spesifik PAH tedavisi kullanması gerekmektedir.

**PAH tedavisinde kombine tedaviler ve yeni ajanlar;** **Prostosiklin:** vazodilatör, antiplatelet ve antiproliferatif etkinliği olan araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan vazodilatör ajandır. Etkisini siklik adenozin 5' monofosfat (cAMP) yolu ile gösterir. **Epoprostenol:** Sentetik prostosiklin türevidir. Yarılanma süresi kısa olduğu için (2-3 dk) infüzyon şeklinde verilir. IPAH veya konnektif doku hastalığı ile ilişkili PAH olgularında, epoprostenol semptomları, yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesini ve hemodinamiği iyileştirir (49,50).

**Iloprost:** İnfüzyon veya inhalasyon yolu ile verilen prostosiklin türevidir. Inhalasyon yolu ile uygulandığında semptomları, egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıflama, hemodinamik ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir. Yarılanma süresinin kısa olması nedeni ile günde 6-9 nebül uygulamak gerekir (51).

**Treprostinil:** Epoprostenol analogu olup yarılanma süresi uzundur. Sürekli subkutan infüzyonu ile verilmektedir. Doza bağımlı olarak 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) artışa neden olmaktadır. Semptomlar, yaşam kalitesi ve pulmoner hemodinamiği üzerine olumlu etkileri vardır. Özellikle fonksiyonel sınıflaması II-IV olan PAH'lı hastalarda etkilidir (52)

Oral kullanılan **beraprost**, fonksiyonel iyileşmeyi sağlamaktadır. NYHA sınıflamasında II-III semptomları olan hafif olgularda etkili bulunmuştur (53).

**Endotelin-1 (ET-1):** Vazokonstriktör ve düz kas mitojenidir. ET-1'in etkileri selektif olmayan ET-A/ET-B reseptör antagonisti olan bosentan ile engellenir (54). Avrupa'da NYHA sınıf III semptomlar ve Amerika'da NYHA sınıf III-IV semptomlar olan PAH'lı olgularda oral kullanılan ilk ilaçtır. Bosentan tedavisi alan hastaların karaciğer toksitesi nedeni ile her hafta karaciğer enzimlerine baktırmaları gerekmektedir. İki yeni selektif ET-A reseptör antagonisti ambrisentan ve sitaxsentan klinik araştırmaları devam etmektedir. Ambrisentan tedavisi ile egzersiz kapasitesi ve WHO fonksiyonel sınıflamada ve hemodinamide iyileşme tespit edilmiştir (55). Aynı bulgular sitaxsentan ile yapılan

tedavide de gösterildi (56-58).

**Sildenafil:** fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) selektif inhibitörüdür. Vazodilatör etkinliği yanında pulmoner damarların düz kas hücrelerinde proliferasyonu azaltırken, apoptosizi uyarır. Egzersiz kapasitesini, WHO fonksiyonel sınıflamasını ve hemodinamiği iyileştirmektedir. Bir diğer PDE-5 inhibitörü olan tadalafilin klinik çalışmaları devam etmektedir (59,60). Kombine tedaviler, yaşam kalitesi ve süresini arttırmak amacıyla yapılmaktadır. Epoprostenol, bosentan veya sildenafil ile, Iloprost, bosentan veya sildenafil ile birlikte verilebilir. Beraprost ve treprostini, bosentan ile birlikte uygulanabilir. Nitrik oksit, sildenafil ile birlikte verilir (2)

Serotonin antagonist tedavisi, adrenomedullin, vazodilatör intestinal peptid, retinoidler, Rho-kinaz inhibitörleri, anjiopoetin-1, Imatinib ve gen tedavisi ileri de PAH tedavisinde kullanılması düşünülen ajan ve tedavi yöntemleridir.

**PAH'ta cerrahi yöntemler:** Vazodilatör ilaçlara cevap vermeyen uygun olgularda yeni ufuklar açmışlardır. Akciğer transplantasyonu: tek, çift akciğer transplantasyonu ve/veya kalp transplantasyonu ile birlikte yapılmaktadır. Tek akciğer transplantasyonu ile PAB azalır. Semptomlar iyileşir, sağ kalp disfonksiyonu ve yetmezliği düzelir. Transplantasyon için sağ ventrikül disfonksiyonu, sağ VEDP>15 mmHg, NYHA sınıf III-IV olması, ort.PAB >40 mmHg, PVR>900 dyn/cm<sup>-5</sup> olmalıdır (2).

**Atriyal septostomi:** İleri evre PAH'lı olgularda uygulanan cerrahi yöntemdir. Böylece sağ ventrikül end-diastolik basınç azalır, yaşam süresi uzar. Operasyonda mortalite yüksektir. Ağır sağ/sol yetmezliği bulunan, tekrarlayan senkopları olan vakalarda, kontraendikedir (2).

**Pulmoner tromboendarterektomi (TEA):** PAH'lı olgularda ana lob büyük segment arterlerindeki organize trombotik materyalin çıkarılmasıdır. Ort. PAB> 30 mmHg, PVR>300 dyn/sn/cm<sup>-5</sup>, NYHA III-IV, 6 ay boyunca pulmoner angiografide obstrüksiyonun bulunması ve adayın gönüllü olması ile TEA yapılır. TEA sonunda pulmoner hemodinami dramatik düzelir. NYHA I-II olur, egzersiz kapasitesi artar, sağ ventrikül fonksiyonları düzelir (2). Sonuç olarak PAH: ilerleyici, yıkıcı bir hastalıktır. Tanıda şüphe esas kriterdir. Tedavisinde; PAH kliniklerince oluşturulan multidisipliner yaklaşımlarla, deneyimlerin, bilgilerin paylaşımı ve bakım sürekliliği gerekmektedir. Bu nedenle PAH'lı hastaların tedavileri multidisipliner çalışmanın yürütüldüğü özel merkezlerce yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 (12 Suppl.):40-7
2. Karabıyıkoglu G. Pulmoner arteriyel hipertansiyon. In: Karabıyıkoglu G. ed. Pulmoner Hipertansiyon. Ankara, Antip Basımevi; 2007;112-30
3. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 1951;11(6):686-705
4. Rubin LJ. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126 (1 Suppl):7-10
5. Stewart S. Pulmonary arterial hypertension. *Oxon-England, Taylor and Francis Group.* 2005; 4-45.
6. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 2005;25(1):131-38.
7. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl):5-12.
8. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, et al. Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. N Engl J Med* 1996; 335(9):609-16.
9. D Langleben. The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group (IPPHS). Familial primary pulmonary hypertension. *Chest* 1994;105(2 Suppl):13-16
10. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, Reichart N, Fink G, Priel I, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001;119(6):1801-06
11. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023-30
12. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-q32. *Nat Genet.* 1997;15(3):277-80
13. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation.* 1997; 95(12):2603-6
14. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 2000; 67(3):737-44



15. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Am Fam Physician*. 2001;63(9):1789-98
16. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Int Med*. 2005;258:199-215
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(2):216-23
18. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70(4):580-7
19. Brown JW, Heath D, Whitaker W. Idiopathic pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1957; 19(1):83-92
20. 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(5):343-9
21. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28(1): 59-73
22. Bull, TM. Physical Examination in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv in Pulm Htn*. 2005; 4(3) 6-10
23. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78
24. Hooper MM, Rubin LJ. Update in pulmonary hypertension 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(5): 499-505
25. Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):111-15
26. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Jürgen Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005;128(4):2368-74
27. Akkoca YÖ. Pulmoner hipertansiyonda solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve egzersiz testleri. In: Karabıyıkoglu G. ed. *Pulmoner Hipertansiyon*. Ankara, Antıp Basımevi, 2007;112-30
28. Patrat JF, Jondeau G, Dubourg O, Lacombe P, Rigaud M, Bourdarias JP, et al. Left main coronary artery compression during primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112(3):842-43.
29. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):14-34
30. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2): 239-43.
31. Penning S, Robinson KD, Major CA, Garite TJ. A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1568-70
32. Gorcsan J, Edwards TD, Ziady GM, Katz WE, Griffith BP. Transesophageal echocardiography to evaluate patients with severe pulmonary hypertension for lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(3):717-22.
33. Wax D, Garofano R, Barst RJ. Effects of long-term infusion of prostacyclin on exercise performance in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1999;116(4):914-20.
34. Karabıyıkoglu G. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon: giriş ve hemodinami. In Metintaş M (ed). *Pulmoner tromboemboli*. Eskişehir, ASD Yayınları, 2001;253-64
35. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Hefkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol*. 1984;19(1):16-22
36. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation 1999;212(3): 615-36.
37. Krüger S, Haage P, Hoffmann R, Breuer C, Bücken A, Hanrath P, Günther RW. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. 2001;120(5):1556-61
38. Oudiz RJ, Langleben D. Cardiac catheterization in pulmonary arterial hypertension: an updated guide to proper use. *Adv in Pulm Htn*. 2005;4(3):15-25
39. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75(5): 374-77
40. Shapiro BP, Nishimura RA, McGoon MD, Redfield MM. Diagnostic dilemmas: diastolic heart failure causing pulmonary hypertension and pulmonary hypertension causing diastolic dysfunction. *Adv in Pulm Htn* 2006;5(1):13-20.
41. Bressollette E, Dupuis J, Bonan R, Doucet S, Cernacek P, Tardif JC. Intravascular ultrasound assessment of pulmonary vascular disease in patients with pulmonary hypertension. 2001;120(3):809-15
42. Bush A, Gray H, Denison DM. Diagnosis of pulmonary hypertension from radiographic estimates of pulmonary arterial size. 1988;43(2):127-31
43. Naeije R, Vachiery JL. Medical therapy of pulmonary hypertension: conventional therapies. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):517-27.



44. Weissmann N, Tadic A, Hänze J, Rose F, Winterhalder S, Nollen M, et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase-derived H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279(4):683–90
45. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med.* 2007;28(1):91–115
46. Yu L, Quinn DA, Garg HG, Hales CA. Gene expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and effect of heparin on their expression in mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345(4):1565–72
47. Hassoun PM, Thompson BT, Steigman D, Hales CA. Effect of heparin and warfarin on chronic hypoxic pulmonary hypertension and vascular remodeling in the guinea pig. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139(3):763–68
48. Garg HG, Hales CA, Yu L, Butler M, Islam T, Xie J, Linhardt RJ, et al. Increase in the growth inhibition of bovine pulmonary artery smooth muscle cells by an O-hexanoyl low-molecular-weight heparin derivative. *Carbohydr Res.* 2006;341(15):2607–12
49. 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. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296–302
50. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425–34
51. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(5):322–29
52. 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(6):800–4.
53. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(12):1586–9
54. O'Callaghan D, Gaine SP. Bosentan: a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract.* 2004;58(1):69–73.
55. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):529–35.
56. 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(10):2049–56
57. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005; 25(2):244–49
58. 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(4):441–7
59. Wharton J, Strange JW, Møller GM, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):105–13
60. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2148–57