

# Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonda Yeni Nesil Oral Antikoagülan Tedavinin Etkinliği

Mehmet ÇELEBİ<sup>1</sup>

## Tanım

Pulmoner hipertansiyonun sol kalp ve akciğer hastalıklarından sonra en sık 3. sebebi olan kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), akciğerlerdeki kan damarlarına embolize olarak, bu damarları tıkayan kan pıhtılarından kaynaklanır. Bu durum, pulmoner arter basıncında (PAB) ve pulmoner damar direncinde (PVD) artışa neden olabilir. Sonuçta sağ ventrikül (SaV) art yükünde meydana gelen artış, sağ kalp yetersizliğine ve ölüme neden olabilir.

## Etiyoloji

Kronik tromboembolik PH için risk faktörleri arasında tromboembolik olaylar, splenektomi, damar içi kateterler, malignite, tiroid replasman tedavisi ve trombofili vardır.<sup>(1-3)</sup>

## Patofizyoloji

Bu hastalıkta süreç; PAB ve PVD'de yükselmeye birlikte prekapiller PH gelişmesi olarak tanımlanır. Eğer erken tanı ve tedavi uygulanmazsa SaV fonksiyon bozukluğuna, sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olur.<sup>(4-6)</sup>

## Tedavi

Pulmoner endarterektomi (PEA), KTEPH için tercih edilen tedavi olmasına rağmen, etkilenen

hastaların% 30-50'si çeşitli nedenlerle ameliyat edilemez durumdadır.<sup>(7)</sup> Bu nedenler arasında; hastalığın ağırlıklı olarak cerrahi yolla ulaşılamayan periferik damarsal yatağı etkilemiş olması, hastanın eşlik eden hastalıkları nedeniyle cerrahi riskinin çok yüksek olması ve hastanın operasyonu kabul etmemesi olarak sayılabilir. Son yıllarda, ağırlıklı olarak pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) için onaylanmış, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri veya prostasiklin analogları KTEPH hastalarında kullanılmıştır. Bu yaklaşım çok sayıda vaka serisi ve açık etiketli çalışma ile desteklenmiştir ancak henüz bu yaklaşımı destekleyen rastlantısal kontrollü çalışma yoktur.<sup>(8,9)</sup> Bununla birlikte mevcut kılavuzlar, düşük kanıt düzeyi ile hedef odaklı ilaç tedavisini önermektedir.<sup>(10,11)</sup> Bosentanın KTEPH hastalarında etkinliğini değerlendiren tek randomize kontrollü BENEFIT (Bosentan Effects in iNop Erable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) çalışmasında, başlangıca kıyasla 16 haftalık bosentan kullanımında pulmoner hemodinamik parametrelerde iyileşme izlenmiştir.<sup>(12)</sup>

Ayrıca nitrik oksit (NO) reseptörü üzerine etkili, çözünür guanilsiklaz uyarıcısı olan ve oral olarak günde üç kez kullanılan Riociguat KTEPH'li hastalarda denenmiştir.<sup>(13)</sup> Bugüne kadar KTEPH hastalarındaki en geniş tıbbi tedavi çalışması olan CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate

<sup>1</sup> Kardiyoloji Uzmanı, Yalvaç Devlet Hastanesi-İSPARTA

Cyclase-Stimulator Trial-1) çalışması, bu hasta grubunda Riociguat kullanımı ile klinik açıdan anlamlı birincil sonlanım noktasına ulaşan ilk çalışma olmuştur.

Kronik tromboembolik PH için ayrıca pıhtılaşma önleyici ajanlarla etkili ve yaşam boyu tedavi önemlidir. Vitamin K antagonistleri(VKA) temel olarak bu amaç için hali hazırda kullanılmaktadır, ancak bu ilaçların belirli aralıklarla ve düzenli takip gerektirmesi ve ilaç-yiyecek etkileşimlerinin fazla olması gibi bazı kısıtlılıkları vardır. Bu açıdan yeni nesil oral antikoagülanların bu hasta grubunda yararlılığı araştırılması gereken bir konu olup, kayda değer fayda gösterilmesi halinde, eski tedavi yerine tercih edilebilir hale gelmesi söz konusudur.<sup>(14)</sup>

Son zamanlarda, dört yeni doğrudan oral antikoagülan olan dabigatran, rivaroksaban apiksaban ve edoksabanın bazı hasta gruplarında doğrudan VKA'lara karşı üstünlükleri bulunmuştur. Vitamin K antagonistlerine nazaran bu ilaçlarda koagülasyon takibine gerek olmadığı gibi, ilaç etkileşimleri daha az, besin ve alkol etkileşimleri de göz ardı edilebilecek düzeyde olup, VKA kadar etkin ama daha güvenilirlerdir.<sup>(14)</sup>

Non-valvüler atrial fibrilasyon, pulmoner embolizm, venöz tromboembolizm gibi birkaç durumda YOAK kullanımının VKA kullanımına göre hali hazırda birçok avantajı gösterilmiştir. Bununla birlikte, KTEPH hastalarında YOAK'ların güvenilirliği ve etkinliği hakkındaki veriler hala yetersizdir.<sup>(15)</sup>

2015 Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi raporuna göre KTEPH'un medikal tedavisinde kullanılabilen ERA ve PDE-5 inhibitör grubu ilaçlar, faktör Xa inhibitörü olan YOAK'lardan rivaroksaban ve apiksaban ile etkileşime girerek (ilaç-ilaç etkileşimi), bu YOAK'ların konsantrasyonlarını azaltır. Bu nedenle ve YOAK'ların (rivaroksaban, dabigatran, apiksaban) KTEPH hastalarında etkili ve güvenli olduklarına ilişkin yeterli kanıt olmadığından, KTEPH hastalarında kullanılmayacağı görüşü mevcuttur.<sup>(16,17,18)</sup>

## Sonuç

Yeni nesil oral antikoagülanların KTEPH hastalarında yaşam boyu antikoagülasyon için güvenli

ve etkili bir alternatif tedavi yöntemi olabileceği görüşünden yola çıkarak KTEPH hastalarında rutin kullanılabilirliğinin netleştirilmesi için ileriye dönük, rastgele, çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.<sup>(14)</sup>

**Anahtar kelimeler:** Kronik tromboembolik-pulmoner hipertansiyon, oral antikoagülan, pulmoner hipertansiyon, tromboemboli

## KAYNAKÇA

1. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
2. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EurRespir J* 2009; 33: 325-31.
3. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *EurRespir J* 2013; 41: 462-8.
4. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ClinChestMed*. 2007;28:255-269x.
5. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508-518.
6. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151-158.
7. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973-81.
8. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J AmCollCardiol* 2008; 52: 2127-34.
9. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.
10. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *EurHeart J* 2014;35:3033-69.
11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guideli-

nes for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task for cef or 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). *EurRespir J* 2009; 34: 1219–63.

12. Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(25): 2127-34.
13. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319-29.
14. Gavilanes-Oleas FA, Alves JL Jr, Fernandes CJC. Use of direct oral anticoagulants for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;17;73:e216.