

Primer Pulmoner Hipertansiyonlu Bir Olguda Kombine Sildenafil ve Epoprostenol Kullanımı

Dr. Meral Kayıkçıoğlu, Dr. Levent H. Can, Dr. Serdar Payzin

Dr Hakan Kültürsay, Dr İnan Soydan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş

Primer pulmoner hipertansiyon (PPH), etiyojisi henüz aydınlatılmamış, nadir görülen ancak prognozu kötü olan bir hastalıktır. Genellikle hastalar geç evrede egzersiz kapasitesinde ciddi bir azalma ile karşımıza çıkmakta ve bu evreden sonra tedavisiz yaşam süresi 1-3 yıl arasında değişmektedir (1). Günümüzde PPH hastalarında tedavi seçeneklerini palyatif amaçla kullanılan antikoagülanlar, vazodilatatörler ve transplantasyon oluşturmaktadır (2). Son yıllarda prostasiklin ve analogları ile hem sürekli infüzyon (epoprostenol) hem de aerosol (iloprost) şeklinde uygulanan tedavilerle başarılı sonuçlar bildirilmektedir (3-4). Ancak, epoprostenol hem son derece pahalı hem de sürekli infüzyon gerektirdiğinden zahmetli bir tedavi yöntemidir. Son zamanlarda PPH hastalarında prostasiklin analoglarının dozunu azaltmak ve etkisini uzatmak amacıyla akciğerde siklik guanozin-mono-fosfat (cGMP) düzeylerini etkileyebilen ajanların kullanımı üzerinde durulmaktadır (5). Biz de bu amaçla transplantasyon sırasında bekleyen ve sürekli epoprostenol infüzyonu alan PPH'lu bir olguda bir fosfodiesteraz inhibitörü olan sildenafil sitratı kullandık.

Olgu

Yirmi yedi yaşındaki kadın hastamız yaklaşık 9 yıl önce kliniğimizde kardiyak kateterizasyon sonucunda PPH tanısı almıştı. Hastaya tanı EKG, teleradyogram, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testleri, romatolojik marker tayinleri, toraks BT, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, pulmoner arteriyogram, ve sağ kalp kateterizasyonu ile diğer sekonder neden-

ler ekarte edilerek konmuştu. Şekil 1 de olgunun iki boyutlu ekokardiyografide genişlemiş sağ boşlukları izlenmektedir. Primer pulmoner hipertansiyon tanısı sonrasında önceleri kalsiyum kanal blokeri ve antikoagülanlarla tedaviye devam edilmiş ancak ilerleyen yıllar içinde hastalığın doğal seyrine paralel olarak klinik tablonun bozulmaya başlaması üzerine ABD'de Baltimore Maryland Üniversitesi Pulmoner Bakım kliniği ile bağlantılı olarak kalsiyum kanal blokeri kesilerek santral bir kateter ile sürekli prostasiklin (epoprostenol) infüzyonu başlanmıştı. Yaklaşık 6 yıl süre ile bu tedaviyi başarı ile uygulayan olgunun son 1 yıl içerisinde genel durumunda ve efor kapasitesinde bozulma olması üzerine olgu total akciğerkalp nakli listesine alınmıştı. Bu dönemde yapılan ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik basıncı 130 mmHg ve yaklaşık 6 aydır epoprostenol infüzyonunda sürekli doz artımı yapılmakta idi. Hastanın kendi isteği doğrultusunda ailesinin de onayı alınarak selektif pulmoner vazodilatör etkisi olduğu gösterilmiş sildenafil tedaviye eklendi.

İlk doz sildenafil (oral yolla 25 mg) hastanın yanıtını değerlendirmek amacıyla hemodinamik monitorizasyon eşliğinde kateter laboratuvarında uygulandı. İlaç öncesi 125/68 (ort 86) mmHg olan pulmoner arter basıncı (PAB), 30. dk'da 116/58 (ort 78) mmHg'ya ve 1. saatin sonunda 111/60 (ort 70) mmHg'ya indi. Aorta basıncı ilk doz öncesi 82/50 (ort 60) mmHg'iken, 30. dk'da 74/46 (ort 55) mmHg ve 1. saatin sonunda 65/47 (ort 55) mmHg saptandı (Şekil 2). İlk doz sonrasında hastada hemodinamik bozulma veya semptomlarda herhangi bir kötüleşme olması üzerine sildenafil tedavisine devam edildi. İlacın maksimum etki süresinin 4 saat olması nedeniyle günde 6 kez olmak üzere toplam 150 mg dozda, kan basıncı 90 mmHg'nın altına inmeyecek şekilde tedaviye devam edildi. Üçüncü ayın sonunda yapılan ekokardiyografide sağ ventrikül sistolik basıncı 95 mmHg ola-

rak saptandı. Hasta, 4 aydır sildenafil kullanmaya devam etmektedir ve bu sürede epoprostenol infüzyonunu artırma gereksinimi olmamakla birlikte ilaca bağlı ciddi bir yan etki ile karşılaşmamıştır.

Tartışma

Endojen nitrik oksit (NO) hücre içinde guanilat siklaz üzerinden cGMP düzeyini artırarak düz kaslarda gevşeme ve vazodilatasyon sağlamaktadır. Fosfodiestرازlar ise cGMP'yi parçalayarak bu etkiyi ortadan kaldırmaktadırlar. Sildenafil, selektif olarak fosfodiestراز tip 5'i (PDE5) inhibe ederek cGMP'nin yıkımını önleyen ve dolayısı ile cGMP'nin etkisini uzatan bir vazodilatördür (6). Bu etkisinden dolayı erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan sildenafilin, akciğer dokusunda da cGMP bağımlı vazodilatasyonu sağlayabileceği dolayısıyla pulmoner basıncı düşürebileceği fark edilmiştir. Özellikle bir hayvan modeli çalışmasında intravenöz tromboksan analogu verilerek akut pulmoner hipertansiyon sağlanan kuzularda 12.5 , 25 ve 50 mg sildenafil kullanımı ile PAB'da sırasıyla

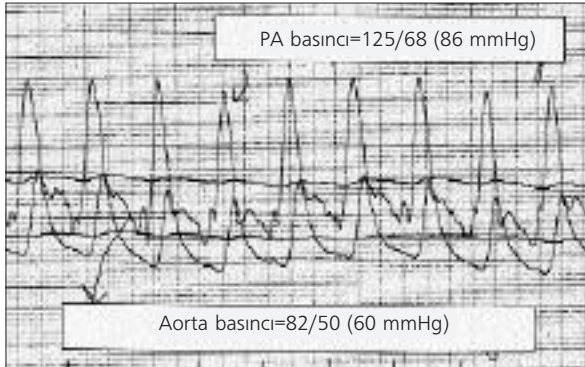
%21, %28 ve %42 azalma sağlanmıştır (7). Aynı dozlarda pulmoner vasküler rezistansta sırasıyla %19, %23 ve %45 azalma elde edilmiştir. Sistemik basınçta ise sadece maksimal dozdan sonra %2 azalma olmuştur. Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan randomize, çift kör bir çalışmada ise 100 mg sildenafil verildikten 1 saat sonra %11'lik O₂ 30 dk süre ile inhale ettirilerek oluşturulan hipoksi sonucunda sağ kalp kateteri ile ölçülen PAB'nda plasebo grubunda %56 lık artış olurken sildenafil verilenlerde bu artış neredeyse hiç oluşmamıştır (plasebo grubunda PAB 16.0±2.1 mmHg'den hipoksi ile 25±4.8 mmHg'ye, sildenafil grubunda PAB 16±2.1 mmHg'den hipoksi ile 18±3.6 mmHg'ye) (8). Aynı çalışmada sildenafil sonrasında deneklerde kan basıncında düşme gözlenmemiştir. Benzer şekilde koroner arter hastalarında da sildenafil tek doz 40 mg intravenöz uygulandığında PAB istirahatte yaklaşık %25 azalırken, efor sırasında bu azalmanın %19 olduğu gösterilmiştir (9). Ayrıca kardiyak cerrahi sırasında (biventriküler destek cihazı yerleştirilen 17 yaşındaki bir olguda) inhale NO ve milrinone tedavisi kesilirken ortaya çıkan rebound pulmoner hipertansiyonun sildenafil kullanımı ile önlenilebileceği bildirilmiştir (10).

Literatürde sildenafilin PPH hastalarında bir tedavi alternatifi olarak tek başına kullanımı bugüne dek 2 olguda bildirilmiştir. Bunlardan ilki, düşük kardiyak debili ve siyanozlu 4 yaşındaki bir kız çocuğu (11) diğeri ise 21 yaşında bir erkek hasta (12) olup her iki olguda da 3 ay süre ile yüksek doz sildenafil kullanımının hem egzersiz kapasitesini artırdığı hem de PAB'nı azalttığı saptanmıştır.

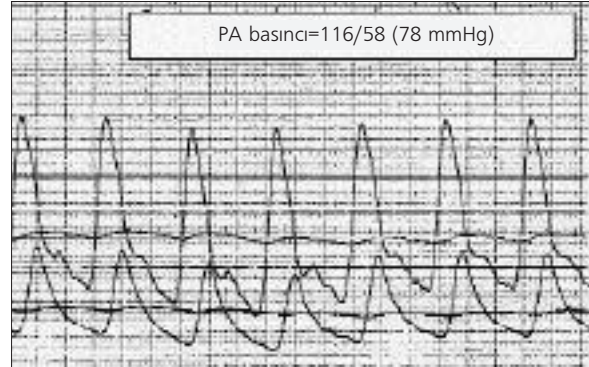
Primer pulmoner hipertansiyonda sildenafilin prostasiklin analogları ile kombine kullanımına dair ise sadece 5 olguluk bir seri bildirilmiştir (5). Wilkens ve ark, tek başına başlanan inhale iloprost (prostasiklin analogu) tedavisi ile hemodinamik olarak ölçülen



Şekil 1: Olgunun ekokardiyogramında parasternal uzun ekseninde ileri derecede dilate olmuş sağ boşluklar görülmektedir.



Şekil 2a. Olgunun sildenafil sitrat öncesi pulmoner arter (PA) ve aorta basıncı



Şekil 2b. Olgunun sildenafil sitrat ilk dozundan 30 dakika sonraki pulmoner arter (PA) ve aorta basıncı

ortalama PAB'ndaki düşmenin tek başına sildenafil tedavisine göre daha belirgin olduğunu saptamışlardır (9.4± 1.3 mmHg ya karşı 6.4±1.1 mmHg). Wilknes'in çalışmasında hastalara sildenafil 25 mg tek doz verilmiş ve 2 saat süre ile hemodinamik ölçümlere devam edilmiştir. Aynı hastalara iloprost ve sildenafil birlikte verildiğinde ise ortalama PAB'ndaki azalma en fazla olmuştur (13.8±1.4 mmHg). Sildenafil uygulaması ile hastaların kan basıncı ve kalp hızlarında herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bütün bu olumlu sonuçlar 25 mg sildenafille sağlanmıştır. Bizim olgumuz ise bu çalışmadan farklı olarak uzunca bir süredir epoprostenol infüzyonu almakta idi. Epoprostenol diğer adı ile prostasiklin, bugüne dek PPH'da yaşam süresi üzerine olumlu etkisi gösterilmiş tek ajandır (3). Epoprostenol, NO üzerinden pulmoner vazodilatasyonla beraber trombosit agregasyonunu da inhibe ettiğinden PPH tedavisinde başarılı sonuçlara yol açmaktadır. Ancak ilaç hem çok pahalı olması hem de etki süresinin 3-5 dakika ile sınırlı olması nedeniyle sürekli infüzyon gerektirdiğinden uygulaması zor olmaktadır. Primer pulmoner hipertansiyonda progresif seyirli bir hastalık olması nedeniyle sürekli bir doz artırımı gerekmektedir. Bu durum da tedavinin maliyetini artırmaktadır. Biz de epoprostenol infüzyonu alan hastamızda tedaviye göreceli olarak daha uzun etkili bir PDE 5 inhibitörü eklemenin pulmoner arter sisteminde NO etkisi ile oluşan cGMP'nin yıkımını engelleyerek epoprostenolun etki süresini uzatacağını ve böylelikle hem epoprostenolün doz artırımı gereksiniminin azalacağını hem de oluşan vazodilatasyonun süresinin uzayacağını düşündük. Bu amaçla da yarı ömrü 2-4 saat olan sildenafili tedaviye ekledik. Olgumuz epoprostenol ile sildenafilin kombine edildiği bildirilen ilk hastadır. Sildenafilin ilk dozu sonrasında birinci saatte hemodinamik olarak PAB %14.7, sistolik aort basıncı %9.7 azalmıştır. Bu düzey azalma genel olarak literatürle uyumludur (5-12). Daha sonraki 4 aylık takip boyunca günde 6 kez 25'er mg dozda alınan sildenafil ile herhangi bir yan etki görülmemiştir ve kan basıncında belirgin bir azalma olmamıştır. Ekokardiyografik olarak triküspid yetersizliği akımı üzerinden ölçülen ortalama sağ ventrikül sistolik basıncı tedavi öncesinde 130 mmHg iken üçüncü ayın sonunda 95 mmHg olarak saptanmıştır. Benzer şekilde ülkemizden de 27 yaşındaki bir erkek olguda sildenafil, iloprost ile kombine edildiğinde ilk günden itibaren ekokardiyografik olarak ölçülen PAB'nda belirgin düşme saptanmıştır (112 mmHg'dan 73 mmHg'ya) (13). Olgumuzla birlikte bu olgu, sildenafil tedavisinin süresi açısından da literatürde PPH olguları içinde en uzun süre ilacı almış has-

talardır ve her iki olguda da ciddi yan etki ile karşılaşmamıştır. Olgumuzda yan etki olarak bir kez ilacın retinadaki cGMP düzeylerini artırması ile açıklanan mavi görme şikayeti olmuştur. İlk ayda gelişen bu etki bir daha tekrarlamamıştır. Bizim olgumuzun özelliği ise, literatürde sildenafilin epoprostenol ile kombine edildiği ilk hasta olmasıdır. Tedavi sırasında epoprostenol dozunda artırma gereksinimi olmamış olması da epoprostenol tedavisinin maliyetini sınırlamıştır.

Sonuç olarak PPH'da kısa süreli tedavide bir PD5 inhibitörü olan sildenafilin prostasiklin tedavisine eklenmesi hem klinik olarak hem de ekonomik olarak yarar sağlamıştır. Ancak sildenafilin pulmoner hipertansiyonda uzun dönemli etkilerinin aydınlatılabilmesi için prospektif, kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75 (Suppl): 51A-54A.
2. Klings ES, Farber HW. Current management of primary pulmonary hypertension. *Drugs* 2001; 61:1945-56.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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: 296-302.
4. Hooper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long term treatment of primary pulmonary hypertension with aerolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342 :1866-70.
5. Wilkens H, Guth A, König J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218-22.
6. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, et al. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. Technology and Practice Executive Committee. *Circulation* 1999; 99: 168-77.
7. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 2000; 92: 1702-12.
8. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 424-8.
9. Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen MJ. Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics. *Am J Cardiol* 1999; 83(Suppl 5A): 13C-20C.
10. Mychaskiw G, Sachdev V, Heath BJ. Sildenafil (viagra) facilitates weaning of inhaled nitric oxide following placement of a biventricular-assist device. *J Clin Anesth*. 2001; 13: 218-20.
11. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: e4.
12. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 2000; 343: 1342.
13. Diker E, Aydoğdu S. Oral sildenafil sitrat'ın sıra dışı bir kullanımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 208-10.