

# Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

## *Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of pulmonary arterial hypertension*

Kadriye Kılıçkesmez, M. Serdar Küçüköğlü

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu ve trombozla karakterize bir tablodur. Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin vasküler remodeling ve vazodilatasyon üzerine olumlu etkileri deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir. Randomize klinik çalışmalar ile sildenafil ve tadalafilin klinik durum, egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin prostasiklin analogları ve endotelin reseptör antagonistleri ile kombinasyonları tedaviye yardımcıdır. Diğer fosfodiesteraz-5 inhibitörü vardenafil henüz araştırma aşamasındadır. Baş ağrısı, ateş basması, nazal konjesyon, miyalji, sindirim sistemi bozuklukları şeklinde genellikle orta şiddette ve geçici yan etkiler görülebilir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 16-8*)

**Anahtar kelimeler:** Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, pulmoner arteriyel hipertansiyon, sildenafil, tadalafil, vardenafil

### ABSTRACT

The pathology of pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by vascular vasoconstriction, smooth muscle cell proliferation, and thrombosis. Experimental studies have shown the beneficial effect of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors on pulmonary vascular remodeling and vasodilatation. Randomized clinical trials in monotherapy or combination therapy have been conducted in PAH with sildenafil and tadalafil which significantly improve clinical status, exercise capacity and hemodynamics of PAH patients. Combination therapy of PDE-5 inhibitors with prostacyclin analogs and endothelin receptor antagonists may be helpful in management of PAH. The third PDE-5 inhibitor, vardenafil, is currently being investigated in PAH. Side effects are usually mild and transient and include headache, flushing, nasal congestion, digestive disorders, and myalgia. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 16-8*)

**Key words:** Phosphodiesterase type 5 inhibitors, pulmonary arterial hypertension, sildenafil, tadalafil, vardenafil

### Giriş

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme ve trombozla ilerleyen bir tablodur (1). Fizyopatolojik olarak vazodilatatör etkili (prostasiklin, nitrik oksit, vazoaaktif intestinal peptid) ve vazokonstriktör etkili (tromboksan A2, endotelin, serotonin) faktörlerin, büyüme inhibitörlerinin ve mitojenik faktörlerin, antitrombotik ve trombotik faktörlerin arasındaki denge bozukluğundan kaynaklanır (2). Sonuç olarak prostasiklin ve nitrik oksit gibi vazodilatatör ajanların üretimi azalırken, endotelin gibi vazokonstriktör ajanların üretimi artar.

Endojen nitrik oksit damar endotel hücrelerinden salınır, hücre içinde guanilat siklaz üzerinden cGMP düzeyini artırarak düz kaslarda gevşeme ve damarlarda genişleme sağlamaktadır (3). Fosfodiesteraz-5 ise cGMP'yi hidrolize ederek inaktif hale dönüştürmektedir. Fosfodiesteraz-5 en fazla akciğer ve penil dokuda bulunmaktadır (4). Fosfodiesteraz-5'in fosfodiesteraz-5 inhibitörleri olan

sildenafil, tadalafil, vardenafil tarafından inhibisyonu, cGMP miktarını artırıp vazodilatasyona neden olur (3).

### Sildenafil

Selektif tip 5 fosfodiesteraz inhibitörüdür. Sildenafil ilk olarak erektil disfonksiyonu tedavi etmek amacıyla geliştirilmiş, daha sonra damar genişletici etkisi nedeniyle PAH tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Çalışmalar ile 6 dakika yürüme testi, hemodinamik parametreler ve fonksiyonel sınıfın düzeldiği gösterilmiştir (Tablo 1). Prospektif, randomize, plasebo kontrollü çift kör birkaç küçük çalışma ile sildenafil ve plasebo etkisi karşılaştırılmış, egzersiz süresinde uzama ve hemodinamik düzelme gibi olumlu etkiler saptanmıştır (5, 6). En büyük sildenafil çalışması olan Sildenafil use in Pulmonary Hypertension (SUPER) (7) çalışmasına idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH) olguları, kollajen doku hastalığına veya konjenital kalp hastalığına bağlı olarak gelişmiş PAH olanlar olmak üzere 278 semptomatik olgu alınmıştır. SUPER -1 ve SUPER -2 olmak üzere

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. M. Serdar Küçüköğlü, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 589 57 07 Faks: +90 212 459 20 00 E-posta: kucukoglu3@yahoo.com, mserdarkucukoglu@gmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at [www.anakarder.com](http://www.anakarder.com)

doi:10.5152/akd.2010.125

**Tablo 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda prostanoidlerin randomize, kontrollü çalışmaları**

Çalışma	Çalışma ilacı	Hasta popülasyonu	Süre	Primer sonlanım noktası	Aktif tedavinin diğer sonuçları
Sastry ve ark. (5)	Sildenafil: ≤25 kg =25mg 26-50 kg =50 mg >50 kg =100 mg TID yada plasebo	n= 22, 16-55y FK II (%82) FK III (%18) Primer PAH	Temizlenme dönemi olmadan 6 hafta çapraz dizayn	Egzersiz süresinde değişme (Naughton Protokolü): 211sn plaseboya göre artış (p<0.0001)	Kardiyak indeksin plaseboya göre artışı (0.65 L/m <sup>2</sup> ; p<0.0001). Hayat kalitesi skoru iyileşti. PAB plaseboya göre azaldı (6.73 mmHg p=0.09). Sınırlılıkları: az hasta, Doppler ile hemodinamik değerlendirme, çapraz dizayn öncesinde temizlenme dönemi olmayışı, 6 dakika yürüme testi yerine treadmill zamanı kullanılması ve kısa zaman
Singh ve ark. (6)	Sildenafil: erişkinler 100 mg çocuklar <30kg: 25mg ; >30 kg 50 mg TID ya da plasebo	n: 10, 35y FK II (%40), FK III (%55) FK IV(%5)	2 hafta temizlenme dönemiyle birlikte 6 hafta çapraz dizayn	6 dak. yürüme testi: Plaseboya göre 96.9 m iyileşme (p<0.0001)	PAB plaseboya göre azaldı (20.3 mmHg; p<0.0001). Fonksiyonel kapasite, egzersiz süresi iyileşti. Farklı etyolojiye sahip PAH hastalarının hepsinde yarar gözlemlendi. Sınırlılıkları: Az hasta popülasyonu, Doppler ile hemodinamik değerlendirme
SUPER (7)	Sildenafil: 20, 40, 80 mg TID ya da plasebo	n: 278 FKII (%38), FKIII (%58) FKIV (%3). IPAH (%63) Bağ doku h (%30), KKH(%7)	12 hafta	6 dakika yürüme testi 45 m (20 mg), 46 m (40 mg) ve 50 m (80 mg) (p<0.001) plaseboya göre iyileşme	Ortalama PAB ve PVR düştü. Kardiyak indeks doza bağımlı bir şekilde iyileşti. Fakat dozlar arasında fark gözlenmedi. FK iyileşmesi plaseboya göre bütün doz gruplarında gözlemlendi. Sildenafil doz gruplarıyla plasebo arasında klinik kötüleşme zamanı, klinik kötüleşme insidansı ya da Borg dispne skoru arasında fark gözlenmedi
PHIRST (8)	Tadalafil 2.5, 5, 10, 20 ve 40 mg günde bir kez ya da plasebo	n: 405 FK I (%1), FKII (%32), FKIII (%65), FKIV (%2); IPAH/ FPAH (%61), Anoreksijen (%4), Bağ doku h(%23), KKH (%12), Bosentan tedavisi alanlar	16 hafta	6 dakika yürüme testi 14 m (2.5 mg, p=0.402), 20m (10 mg, p=0.047), 27 m (20 mg, p=0.028), 33m (40 mg, p=0.001)	FK ve Borg dispne skoru tadalafil grupları ve plasebo arasında farklılık göstermedi. Tadalafil 40 mg grubunda klinik kötüleşme zamanında ve insidansında iyileşme gözlemlendi. Hayat kalitesi skoru tadalafil 40 mg alan 8 kişinin 6'sında iyileşti.

FK - fonksiyonel kapasite, KKH - konjenital kalp hastalığı, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PHIRST - Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil Study, SUPER - Sildenafil use in Pulmonary Arterial Hypertension study, TID - günde üç kez (9. kaynaktan uyarlanmıştır)

iki çalışmadan oluşmaktadır. SUPER-1, çift kör plasebo kontrollü çalışmada PAH olgularında plasebo veya 20, 40, 80 mg olmak üzere günde üç kez sildenafil kullanılmıştır. Sildenafil uygulanan hastalarda efor kapasitesinde ve hemodinamik parametrelerde düzelmeye saptanmıştır. On iki hafta sonunda 6 dakika yürüme mesafesi sildenafil gruplarında, doz sırasıyla 45, 46 ve 50m uzamış (p<0.001), klinik kötüleşmeye kadar geçen süre açısından fark görülmemiştir. Sildenafil pulmoner arter basınçlarını azaltmış ve fonksiyonel sınıf açısından anlamlı düzelmeye sağlamıştır. SUPER-2'de, SUPER-1'i tamamlamış 259 hastada günde 3 kez 80 mg sildenafil kullanılmış, 12 ay sonra hastaların %94'ü hayatta kalmıştır. Çalışmanın 1 yıllık bölümünü tek başına sildenafil tedavisi ile tamamlayan 222 hastada tedavi öncesine göre 6 dakika yürüme mesafesinde 12 haftada elde edilen 51 m'lik uzama korunmuştur.

Tolerabilite ve yan etkiler açısından bilgilerimiz plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir. Günde 3 kez 20 mg kullanımı ile ≥ 3

oranında yan etki görülmektedir. Baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı, yüzde kızarıklık, dispne, ishal, miyalji, ateş, uykusuzluk ve epistaksis izlenen yan etkilerdir. Baş ağrısı, yüzde kızarma, miyalji ve ateş 80 mg kullanan hastalarda daha sık görülmektedir (7, 8). FDA 2005 yılında sildenafilin PAH tedavisi için günde 3 kez 20 mg kullanımını onaylamıştır.

Fosfodiesteraz inhibitörleri ile ilgili en önemli sorun ise hipotansiyondur. Hipotansiyon (<90/50mmHg), volüm eksiği olanlar, şiddetli sol çıkış yolu darlığı olanlar ve otonomik disfonksiyonu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (9). Hipotansiyon riski nitroglicerine, alfa adrenerejik bloker, amlodipin gibi diğer vazodilatatörlerle beraber kullanıldığında artar.

#### Tadalafil

Tadalafil, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan, günde bir kez uygulanan seçici bir fosfodiesteraz-5 inhibitörüdür. PAH tedavisinde kullanımı ile ilgili bilgilere Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) (8) çalışması ile elde edilmiştir.

Günde bir kez 5, 10, 20 ya da 40 mg tadalafil uygulanan 406 PAH hastası (%53'ü bosentan tedavisi alan) değerlendirilmiştir. Günlük 40 mg dozda egzersiz kapasitesi, semptomlar, hemodinamik durum ve klinik tablonun ağırlaşmasına kadar geçen süre açısından olumlu sonuçlar elde edilmiş ve etkinin sürdüğü görülmüştür. Yan etki profili açısından sildenafil benzemektedir. FDA 2009 yılı mayıs ayında tadalafilin PAH tedavisi için kullanımını onaylamıştır.

### Vardenafil

Vardenafil, PAH tedavisinde FDA tarafından onaylanmamış olup, yayınlanmış kontrollü çalışma bulunmamasıyla beraber, vardenafil kullanımı ile ilgili vaka serileri bulunmaktadır. Beş hastadan oluşan seride hastalara 3 ay boyunca günde 3 defa 5 mg vardenafil verilmiş, üçüncü ayda pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direncin anlamlı olarak düştüğü görülmüştür. Dünya sağlık örgütü fonksiyonel sınıfı düzelmiş, 6 dakika yürüme testinde değişiklik olmamıştır (10).

**Kombinasyon tedavisi:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde farklı ilaçların birlikte kullanılması, farklı patolojik süreçlerin hedeflenmesiyle tedavinin etkinliğini arttırmakta, hem de yan etkilerin sıklığını azaltmaktadır. Sildenafil kombinasyon tedavisinde sık kullanılan bir ajandır. Endotelin reseptör antagonistleri ile kombinasyonunda 6 dakika yürüme testi ve Borg dispne skorunda düzelme olduğu ortaya konmuştur (11, 12). Hoeper ve ark.larının (11) yaptığı çalışmada, bosentan tedavisinin klinik etkinliğinin kalmadığı hastalara günde 3-4 kez sildenafil eklenmiş, yeterli yanıt alınamayanlarda günde 3 kez 50 mg'a çıkılmıştır. Tedavinin 3. ayında 6 dakika yürüme testinde ve kardiyopulmoner egzersiz testinde olumlu etkiler ortaya çıkmış ve tedavi iyi tolere edilmiştir (11). COMPASS çalışmasında ise uzun dönem Bosentan kullanan olgulara sildenafil eklenmiş, pulmoner arter basıncının düştüğü ve kalp debisinin arttığı görülmüştür (13).

Prostasiklin analogları ile sildenafil kombinasyonunun sinerjik etkisi hayvan deneyleri ile ortaya konmuş, inhale iloprost ile sildenafilin birlikte kullanımının pulmoner arter basıncını düşürüp, kalp debisini arttırdığı gösterilmiştir (14). Diğer bir çalışmada inhale iloprost alan, ancak tedavi etkinliği azalan hastalara günde 3 kez 25 veya 50 mg sildenafil ilave edilmiştir. Üçüncü ayda fonksiyonel sınıf ve 6 dakika yürüme testinde anlamlı düzelme saptanarak, 12 ay boyunca devam etmiştir (15).

Sildenafil subkutan treprostnil tedavisine eklenmiş, bu hastaların egzersiz testinde belirgin düzelme saptanmıştır (16).

Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği kılavuzunun 2007 yılındaki gözden geçirmesinde kombinasyon tedavisi, yararın izlenmediği veya kliniğin tedaviye rağmen bozulduğu olgularda önerilmiş, ancak öneri düzeyi belirtilmemiştir (17).

### İlaç etkileşimleri

Şiddetli hipotansiyon riski nedeniyle nitrogliserin ile birlikte kullanımı kontraendikedir (9). Alfa adrenerjik bloker, amlodipin gibi diğer vazodilatatörlerle kullanımında hipotansiyon açısından dikkatli olunmalıdır. Sildenafil ve tadalafil karaciğerde sitokrom P450 3A (CYP3A) ile metabolize olur, sildenafil daha az oranda CYP2C9 ile metabolize olur. Bu enzim sistemleri nedeniyle çeşitli ilaçlar ile etkileşimleri söz konusudur. Ritonavir, simetidine, keto-kanozole, eritromisin gibi güçlü CYP3A inhibitörleri sildenafil ve tadalafilin plazma konsantrasyonlarını arttıracığından birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Rifampin gibi CYP3A indükleyen ilaçlar serum konsantrasyonlarını düşürür. CYP3A ve CYP2C9 için hem substrat hem de indükleyici olan Bosentan birlikte kullanıldığında sildenafil ve tadalafil plazma konsantrasyonları azalır (18).

## Sonuç

Sonuç olarak, fosfodiesteraz inhibitörleri başlangıçta erektil disfonksiyon için geliştirilmiş, ancak kontrollü çalışmalar ile sildenafil ve tadalafilin monoterapide kullanımı ile egzersiz kapasitesinde, klinik durumda ve hemodinamik parametrelerde düzelme görülmüştür. Böylece fosfodiesteraz inhibitörleri PAH tedavi şemasındaki yerlerini sağlamlaştırmıştır. Vardenafilin ise PAH tedavisinde yer alabilmesi için plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyacı vardır.

### Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Dr. M. Serdar Küçüköğlü Actelion ve Pfizer firmaların ilaç (SERAPHIN, GRIPHON, SİTAXENTAN) ve epidemiyoloji çalışmalarında (THALES, SPEED, BEHÇET) araştırmacı olarak bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Rubin LJ. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 51A-54A.
2. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
3. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-12.
4. Corbin JD, Beasley A, Blount MA, Francis SH. High lung PDE5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE5 inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 930-8.
5. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
6. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851.e1-5.
7. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
8. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
9. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2010; 18: 148-62.
10. Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, Kogashi K, Kumazaki S, Koyama J, et al. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29: 123-8.
11. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-10.
12. Morice AH, Mulrennan S, Clark A. Combination therapy with bosentan and phosphodiesterase-5 inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 180; author reply 180-1.
13. Gruenig et al. COMPASS-1 study: Acute administration of sildenafil in patients with PAH treated with Bosentan produced a significant hemodynamic response. *Eur Heart J* 2007; 28 ( suppl): A140.
14. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218-22.
15. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
16. Gombert-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, Rich S. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostnil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*; 96: 1334-6.
17. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28.
18. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when co-prescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107-12.