

# Oral Sildenafil Sitrat'ın Sıradışı Bir Kullanımı

Doç. Dr. Erdem DİKER, Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği

## ÖZET

Primer pulmoner hipertansiyon, kötü prognozlu, ilerleyici bir hastalıktır. Tedavide kullanılan pulmoner vazodilatörlerin etkinlikleri sınırlıdır. Fakat son yıllarda bu konuda bazı ilerlemeler elde edilmiştir. Bu muhtemel ajanlardan biri de sildenafil'dir. Burada primer pulmoner hipertansiyonlu 27 yaşında genç bir hasta sunulmuştur. Hastanın tedavisine almakta olduğu iloprostta ilave olarak günde 200 mg sildenafil eklenmiştir. Sildenafil tedavisine başlandıktan hemen sonra egzersiz kapasitesi düzelmiş, yaşam kalitesi artmıştır. Bir gün sonra yapılan pulmoner basınç kontrolünde basıncın 112 mmHg'den 73 mmHg'ye düştüğü tespit edilmiştir. Sildenafil'in pulmoner hipertansiyon tedavisindeki rolünün prospektif çalışmalarda derinlemesine araştırılmaya ihtiyacı vardır. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 208-210*

**Anahtar kelimeler:** Primer pulmoner hipertansiyon, iloprost, sildenafil

Primer pulmoner hipertansiyon (PPH) tanı konulduktan ortalama 2,8 yıl içerisinde ölüme yol açan ilerleyici bir hastalıktır (1). Etiyolojisi bilinmeyen bu nadir hastalıkta, artmış pulmoner direnç, buna bağlı pulmoner hipertansiyon ve ilerleyici sağ kalp yetersizliği klinik tabloyu oluşturur. Pulmoner hipertansiyonun vazodilatörlere cevap vermesi bu hastalığın patofizyolojisinde vazokonstriksiyonun önemli rol oynadığını düşündürmektedir (2). Oral diazoksit ve kalsiyum kanal blokörleri bu amaçla ilk kullanılan ajanlardır (3,4). Ancak bu ilaçlardan tatmin edici sonuçlar alınmamıştır. Son yıllarda bir prostosiklin olan epoprostenol'un sürekli infüzyonu ile pulmoner basıncın düştüğü ve yaşam süresinin uzatılabildiği gösterilmiştir (5). Epoprostenol potent bir pulmoner vazodilatördür. Ancak, 2- 3 dakikalık yarılanma ömrü nedeniyle devamlı intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi gerekir. Bu da kullanımını kısıtlayan en önemli faktördür. İn-hale edilen bir prostosiklin analogu olan aerosolize iloprostta sistemik hipotansiyona neden olmadan pulmoner basıncı düşürmekte ve ilaçla ilgili ümit verici sonuçlar bildirilmektedir (6,7).

Alındığı tarih: 14 Aralık 2001, revizyon 14 Aralık 2001  
Yazışma adresi: Doç. Dr. Erdem Diker, Taşkent Caddesi (1. Cadde), 69/10 Bahçelievler, 06500 Ankara  
Tlf: (0532) 277 2693 Faks: (0312) 431 2838  
e-posta: erdem@marketweb.net.tr

Ülkemizde yukarıda etkinliği kanıtlanmış ilaçlar mevcut değildir. Bu durum hem hastalar, hem de hastalıkla mücadele eden hekimler için önemli sorunları ortaya çıkarmaktadır.

Bu olgu sunumunda aynı zamanda bir hekim olan hastanın, kendisinde primer pulmoner hipertansiyon tespit edildikten sonra, erektil disfonksiyon için ruhsatlandırılmış bir ilacı (sildenafil) farklı bir endikasyonla kendi üzerinde denemesine ait bulgular sunulacaktır.

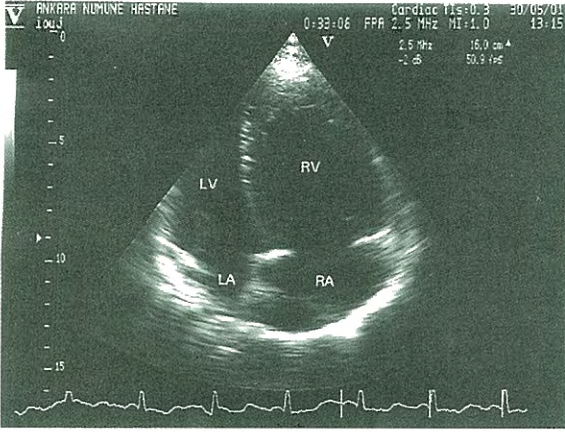
## OLGU

Yirmiyedi yaşında daha önce sağlık problemi olmayan erkek hastaya hızlı gelişen nefes darlığı araştırması sırasında primer pulmoner hipertansiyon tanısı kondu. Bir yıl süreyle iloprost ve warfarin kullanan hastada semptomlarda ilerlemenin devam etmesi üzerine yeni tedavi seçenekleri araştırıldı. Ülkemizde erektil disfonksiyon için ruhsatlandırılmış olan sildenafil sitrat'ın (VİAGRA™) etki mekanizması ve bazı literatür bilgileri göz önüne alınarak, bu ajanın denemesine karar verildi.

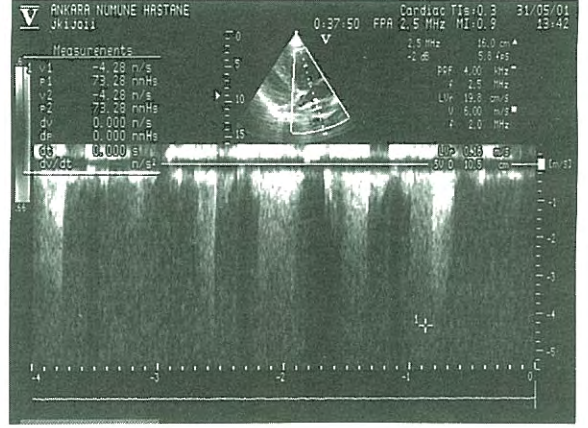
Şekil 1'de sildenafil öncesi iki boyutlu ekokardiyografi görüntüsünde sağ boşlukların genişlemiş olduğu izlenmektedir. Şekil 2'de sildenafil başlanmasından bir gün önceki Doppler ekokardiyografi görüntüsü sunulmuştur (pulmoner arter basıncı 112 mmHg). Altı saatte bir 50 mg (1 tab) sildenafil sitrat (VİAGRA™) oral yolla alınmaya başlandı. Ertesi gün hasta nefes darlığında azalma, fiziksel performansda artma hissetti. Plasebo etkisi olduğu düşüldü. Ancak, yapılan Doppler ekokardiyografik inceleme sonucunda pulmoner arter basıncında belirgin düşme (pulmoner arter basıncı 73 mmHg) tespit edildi (Şekil 3). Pulmoner arter basıncının sildenafil tedavisine iyi yanıt verdiği düşünüldü ve günlük 200 mg dozunda (6 saatte bir) tedaviye devam edildi. Bir ay süreyle iyilik hali devam etti. İlaç ilk birkaç gün yüzde kırmızılık ve epigastrik yanma dışında yan etki oluşturmadı. İlk günlerden sonra bu yan etkiler de ortadan kalktı. Kan basıncı ve nabızda başlangıca göre değişme olmadı. Bir ay sonunda yapılan Doppler ekokardiyografi ile pulmoner basınç kontrolünde, pulmoner arter basıncı 78 mmHg bulundu (Şekil 4). Tedaviye aynı şekilde devam edildi. Tedavinin 4. ayında ilaç temininde güçlük nedeniyle iloprost kesildi. On beş gün sonra başka bir şehirde iken akciğer enfeksiyonu tanısıyla hospitalize edilen hasta ilerleyici solunum yetersizliği nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

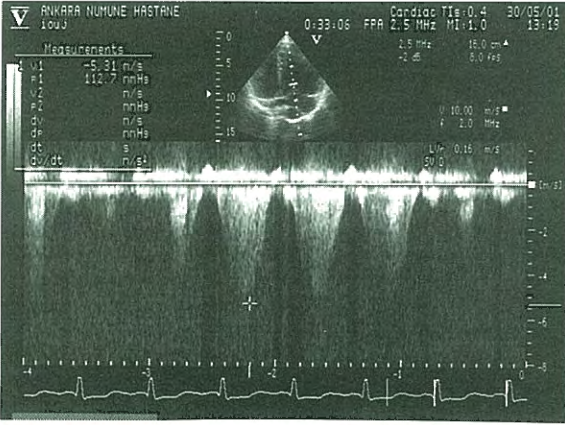
Sildenafil sitrat, selektif ve potent bir fosfodiesteraz 5 (PDE-5) enzimi inhibitörüdür. Bu enzim esas ola-



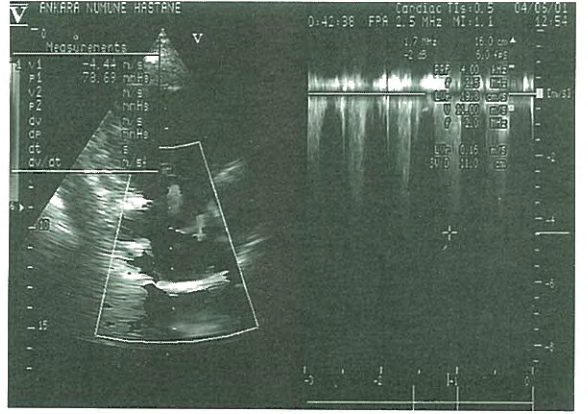
Şekil 1. Apikal 4 boşluk görüntü. Sağ ventrikül ve atriyumda genişleme olduğu izlenmekte. RA: Sağ atriyum, LA: Sol atriyum, RV: Sağ ventrikül, LV: Sol ventrikül



Şekil 3. Sildenafil başlandıktan hemen 1 gün sonra triküspit yetersizliği üzerinden hesaplanan pulmoner arter basıncı. Pulmoner arter basıncı : 73 mmHg



Şekil 2. Sildenafil başlamadan önce, iloprost tedavisi altında iken triküspit yetersizliği üzerinden hesaplanan pulmoner arter basıncı. Pulmoner arter basıncı: 112 mmHg.



Şekil 4. Sildenafil tedavisinin 1. ayında triküspit yetersizliği üzerinden hesaplanan pulmoner arter basıncı. Pulmoner arter basıncı: 78 mmHg

rak penisde kavernöz korpüde yüksek konsantrasyonda bulunmakla birlikte, vasküler düz kaslar, organ düz kasları ve trombositlerde de bulunur (8). Sildenafil, siklik guanozin monofostat (cGMP) spesifik PDE-5 enzimini inhibe ederek, vazodilatasyon yapan cGMP seviyesini yükseltir. PPH'lı hastalarda bu etki pulmoner yatakta da ortaya çıkar ve pulmoner arter basıncı düşer (9).

Sildenafil'in PPH'da klinik kullanımı ile ilgili ilk olgular 2000 yılında bildirilmiştir. Bunlardan birinde 21 yaşındaki bir erkek hastada günde 5 kez 100 mg sildenafil kullanımını sırasında 3. ayda pulmoner arter basıncı 120 mmHg'den, 90 mmHg'ye düşmüştür. Warfarin dışında başka ilaç almayan bu hastada sildenafil tedavisi ile fiziksel performansta dramatik düzelme olduğu bildirilmiştir (10). Diđer bir olguda ise PPH'lı 4 yaşındaki bir kız çocuğu sağ kalp kay-

naklı kardiyojenik şok tablosu ile hastaneye kabul edilmiş, bilinen tüm ilaçlara dirençli olan pulmoner arter basıncı 2mg/kg'lık dozun günde 4 kez tekrarlanması ile belirgin bir şekilde düşürülmüştür (11).

Hayvan çalışmalarında sildenafil'in pulmoner arter basıncını düşürdüğu, kardiyak debiyi yükselttiği, buna karşılık akciğerde shunt'ı arttırdığı ve arteryel oksijen basıncını düşürdüğu tespit edilmiştir (12). Hayvanlarda ortaya çıkan kalp debisi artışının mekanizması çok açık değildir. Öte yandan koroner arter hastalığı olan bireylerde sildenafilin hemodinamik etkileri incelendiğinde, sildenafilin sistemik ve pulmoner arter basıncını hafif düşürdüğu, pulmoner kapiller, sağ atriyal basınçları etkilemediği, kardiyak debiyi değiştirmedeği tespit edilmiştir (13). Bu açıdan bakıldığında sildenafil hemodinamik olarak çok iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yüksek dozlarda bile önemli

hemodinamik olumsuz etkisinin olmadığı bildirilmektedir (14).

Wilkins ve ark. 2001 yılında yayınladıkları çalışmalarında inhale edilen iloprost (8-10 mikrogram) ile sildenafilin (25 mg) akut etkilerini 5 PPH'lı hasta üzerinde denemişlerdir (15). Bu çalışmanın sonunda ortalama pulmoner arter basıncını iloprost'un sildenafil göre daha fazla düşürdüğü, ancak kombine tedavinin sadece iloprostta göre üstün olduğu tespit edilmiştir. Buna göre iloprost-sildenafil kombinasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı 13 mmHg düşerken, sadece iloprost ile 9 mmHg düşmektedir. Bu çalışmada da sildenafil ile ait olumsuz yan etki bildirilmemiştir (15).

Bu olguda sildenafil sitrat piyasaya çıkış amacından çok farklı bir alanda denenmiş ve pulmoner basıncı düşürme açısından başarılı bulunmuştur. Bu olguda sildenafilin etkisinin iloprost ile ne ölçüde potansiyelize olduğunu test edemedik. Ancak ilacın yüksek dozlarda ve uzun süre kullanımına çok iyi tolere edildiğini gördük. Bu da ilacın güvenlik profiline yüksek olduğunu düşündürmektedir. Bundan sonraki aşama çeşitli pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ilacın etkinliğinin test edilmesi, ilacın morbiditeye ve mortaliteye etkilerinin araştırılması, pulmoner etkileri daha spesifik olan PDE-5 inhibitörlerinin geliştirilmesidir.

#### KAYNAKLAR

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al: Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107: 216
2. Rich S: Primary pulmonary hypertension. Prog Cardiovasc Dis 1988;31:205
3. Chan NS, McLay J, Kenmore AC: Reversibility of primary pulmonary hypertension during six years of treatment with oral diazoxide. Br Heart J 1987;57:207

4. Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Eng J Med 1992;327:76

5. 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 Eng J Med 1996;334:296

6. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. N Eng J Med 2000;342:1866

7. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmenl T, et al: Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: an uncontrolled trial: German PPH study group. Ann Intern Med 2000;132:435

8. 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

9. Bogdan M, Humbert M, Francoual J, et al: Urinary cGMP concentrations in severe primary pulmonary hypertension. Thorax 1998;53:1059

10. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA: Sildenafil in primary pulmonary hypertension. N Eng J Med 2000;343:1342

11. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG: Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. Heart 2000;84:4

12. Kleinsasser A, Loekinger A, Hoermann C, et al: Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas exchange. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:339

13. Herrmann, Chang G, Klugherz BD, et al: Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. N Eng J Med 2000;342:1622

14. Krenzelok P, Edward P: Sildenafil: Clinical toxicology profile. J Toxicol 2000;38:645

15. Wilkins H, Guth A, König J, et al: Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation 2001;104:1218

*Bu olgu sunumunda Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde uzmanlık eğitimi yaparken primer pulmoner hipertansiyon tanısı konan genç arkadaşımız*

**Dr. Ahmet Gürdal Karabacak**

*anlatılmaktadır. Meslek yaşamının başında yakalandığı hastalığına inatla direnen, birçok yeni tedavi ufğunun olabileceğini bize öğreten, pırıl pırıl bir yaşamın başında aramızdan ayrılan genç arkadaşımızı, rahmetle anıyoruz.*