

Effect of cyclic intravenous Iloprost therapy in patients with Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension

Malek Mohammad M¹, Sharif-Kashani B^{2*}, Monjazebi F³, Khosravi K⁴

1- Tracheal Disease Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

2- Tobacco Prevention and Control Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

3- Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

4 - Bonab General Hospital, Eastern Azarbayjan, I. R. Iran.

Received December 5, 2015; Accepted February 17, 2016

Abstract:

Background: Prostacyclin have positive effects in improving the cardiopulmonary variables, signs and the hemodynamics of cases with a idiopathic pulmonary artery hypertension (IPAH). The objective of this study was to determine the benefits of intermittent intravenous Iloprost infusion on IPAH cases.

Material and Methods: This longitudinal study was conducted on IPAH cases (no=20) at Massih Daneshvari Hospital (2011-2013), treated with cyclic intravenous Iloprost. The treatment consisted of a 6 hours/day Iloprost infusion for three consecutive days. Every 6 weeks the infusion was repeated again with a velocity of 0.5-2.0 ng/kg/min. Before, during and after the completion of functional class, six-minute walk test (6MWD), pulmonary artery pressure (PAP), right ventricular pressure (RVP), and plasma NT-ProBNP level were measured.

Result: At follow-up, NYHA score, PAP, RVP, NT-ProBNP and PASP were significantly decreased ($P<0.001$), while the distance walked in 6MWD was significantly increased.

Conclusion: Our results suggest that cyclic intravenous Iloprost might improve the NYHA score, PAP, RVP and can provide a protection against the development or worsening of PAH in patients with IPAH.

Keywords: Iloprost, Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension

* Corresponding Author.

Email: babaksharifkashani@yahoo.com

Tel: 0098 920 395 2575

Fax: 0098 212 610 6003

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2017; Vol. 20, No 6, Pages 509-517

Please cite this article as: Malek-Mohammad M, Sharif-Kashani B, Monjazebi F, Khosravi K. Effect of cyclic intravenous Iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary artery hypertension. *Feyz* 2017; 20(6): 509-17.

اثر بخشی درمان با ایلوپروست وریدی به روش دوره‌ای در بیماران مبتلا به هایپر تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی

مجدد ملک محمد^۱، بابک شریف کاشانی^{۲*}، فاطمه منجدبی^۳، کتابون خسروی^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: استفاده از پروتاسایکلین‌ها به صورت وریدی روی علائم و همودینامیک بیماران مبتلا به هایپر تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی (IPAH) اثر مثبتی دارد. مطالعه حاضر با هدف تعیین پیامد و اثربخشی درمان دوره‌ای با ایلوپروست در بیماران مبتلا به IPAH انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع پیگیری طولی روندی بوده و روی ۲۰ بیمار مبتلا به IPAH مراجعه کننده به درمانگاه پرفشاری شریان ریه، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری انجام شد. کلیه بیماران مراجعه کننده به درمانگاه پس از تشخیص قطعی بیماری IPAH در صورت نیاز به دریافت داروی ایلوپروست وریدی و داشتن تمایل برای شرکت در پژوهش وارد مطالعه شدند. بیماران پس از بستری شدن سه روز و هر روز شش ساعت ایلوپروست وریدی دریافت می نمودند. میزان دارو از ۰/۵ ng/kg/min شروع شده و تا ۲ ng/kg/min افزایش می یافت. پس از مرخص شدن بیماران از بیمارستان هر ۶ هفته این سیکل مجدداً تکرار می گردید. در زمان شروع، حین و پس از اتمام دوره درمان کلاس عملکردی، تست پیاده روی شش دقیقه، فشار شریان ریوی و فشار بطن راست و سطح سرمی NT-ProBNP اندازه گیری شد.

نتایج: یافته‌ها نشان داد کلاس عملکردی بیماران، فشار شریان ریوی، سطح سرمی NT-ProBNP و فشار بطن راست بیماران کاهش یافته ($P < 0/001$) و مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه ($P < 0/005$) افزایش یافته است.

نتیجه گیری: درمان با ایلوپروست وریدی مانع پیشرفت بیماری و بدتر شدن شرایط بیماران مبتلا به IPAH در طول درمان می شود.

واژگان کلیدی: ایلوپروست، هایپر تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی

دو ماه نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۵، صفحات ۵۱۷-۵۰۹

مقدمه

هایپر تانسیون شریان ریوی (Pulmonary artery hypertension; PAH) به افزایش فشار متوسط شریان ریوی بیشتر یا مساوی ۲۵ میلی متر جیوه در حالت استراحت گفته می شود [۱]. این بیماری می تواند به صورت ایدیوپاتیک، فامیلی، یا مرتبط با یک سری بیماری ها و شرایط دیگر از جمله: بیماری های بافت همبند، بیماری های مادرزادی قلبی، هایپر تانسیون ورید پورت، ایدز، و یک سری سموم و داروها مثل داروهای کاهنده اشتها باشد.

^۱ مرکز تحقیقات بیماری های نای، مرکز آموزشی و پژوهشی و درمانی سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دخانیات، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۳ مرکز تحقیقات بیماری های مزمن تنفسی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۴ بیمارستان بناب، آذربایجان شرقی، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

تهران، خیابان شهید باهنر، دارآباد، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، مرکز تحقیقات بیماری های نای. کد پستی: ۱۹۵۵۸۴۱۴۵۲

تلفن: ۰۹۲۰۳۹۵۲۵۷۵ | دورنویس: ۰۲۱ ۲۶۱۰۶۰۰۳

پست الکترونیک: babaksharifkashani@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۴ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۱۱/۲۸

این بیماری نادر بوده و پیش آگهی خوبی ندارد [۲-۴]. هایپر-تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی (IPAH) یک اختلال نادر با علت ناشناخته است که در آن انسداد شریان های کوچک ریوی باعث افزایش فشار شریان ریوی و به طور ثانویه نارسایی بطن راست می گردد [۵]. شیوع PAH در آمریکا بین ۴/۵ تا ۱۲/۳ مورد در یکصد هزار نفر می باشد [۶]. در اروپا، شیوع PAH ۱۵ تا ۶۰ نفر در هر یک میلیون نفر است [۸،۷]. در حالی که شیوع PAH در انگلستان ۹۷ مورد در هر یک میلیون نفر است [۶]. شیوع PAH در فرانسه ۱۵ نفر در هر یک میلیون و شیوع IPAH ۵/۹ نفر در هر یک میلیون می باشد [۹]. تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به PAH در تمام رجیستری ها مبتلا به IPAH ارثی (Heritable) یا ناشی از دارو (drug-induced PAH) می باشند [۶]. بر این اساس، می توان تخمین زد در جمعیت ۷۷ میلیونی ایران هر سال حدود ۱۵۰ نفر مبتلا به این بیماری می گردند و با توجه به طول عمر ۲-۱ ساله بیماران (بدون درمان) حدوداً ۴۰۰ تا ۴۵۰ بیمار در ایران مبتلا به پرفشاری ایدیوپاتیک شریان ریه می باشند. آمار بیماران ثبت شده در مراکز اصلی با احتساب عوامل جنبی، به این عدد نزدیک است. تا قبل از معرفی درمان های جدید، متوسط طول عمر بیماران مبتلا به افزایش فشار ریوی کمتر از سه سال بود [۲] داروهایی مانند

کند [۱۷،۱۵]. اشکال مصرفی این دارو به صورت خوراکی، استنشاقی و تزریقی است [۱۲]. تنها یک مطالعه به صورت کار-آزمایی بالینی اثربخشی ایلوپروست استنشاقی را بررسی نموده و نتیجه این مطالعه نشان داده است که استفاده از این دارو می تواند باعث بهبود علائم، کاهش مقاومت عروقی ریوی و افزایش ظرفیت ورزشی در بیماران شود [۱۸]. بیشترین نحوه مصرف این دارو به صورت تزریقی بوده [۱۷] و درمان با ایلوپروست تزریقی نیازمند بستری شدن در بیمارستان و مانیتورینگ عوارض جانبی دارو حین تزریق مانند تاکی کاردی، هایپوتانسیون [۱۹]، سردرد و فلاشینگ می باشد [۱۷]. داروهای ایلوپروست و اپوپروستول از جهت شیمیایی کاملاً شبیه می باشند، با این تفاوت که ایلوپروست پایدارتر و در دسترس تر بوده و برای استفاده در منزل راحت تر است [۲۰]. ایلوپروست مقاومت عروق محیطی و متوسط فشار شریانی را کاهش می دهد، در حالی که ایندکس قلبی و ضربان قلب را افزایش می دهد. همچنین، این دارو جریان خون کلیوی را افزایش می دهد [۲۱]، اما در مقابل اثر ناتیورتیک دارد و باعث افزایش ترشح سدیم در ادرار می گردد که البته مستقل از تغییرات همودینامیکی است که از خود بر جای می گذارد [۱۷]. کلیرنس این دارو ۲۰-۱۵ ml/min/kg بوده و نیمه عمر آن بین ۵ تا ۲۰ دقیقه می باشد و بیشترین میزان آن یعنی ۷۰ درصد دارو از طریق کلیه و ۱۷ تا ۱۲ درصد آن از سایر راه ها دفع می شود [۱۶]. برای رسیدن به سطح پلاسمایی اثربخش این دارو باید ۱-۲ ng/kg/min به صورت انفوزیون مداوم تزریق شود [۲۲]. با ورود داروهای جدید مانند اپوپروستول و ایلوپروست بقای یک ساله و سه ساله بیماران ۶۸ تا ۸۸ درصد افزایش یافته است [۲۳]. نحوه مصرف داروی ایلوپروست تزریقی در بیماری IPAH به دو شکل انفوزیون مداوم [۲۴] و انفوزیون متناوب یا دوره ای می باشد [۱۳]. چنانچه مصرف دارو به صورت انفوزیون مداوم باشد، باید دارو از طریق یک دسترسی عروقی مناسب با جای گذاری کاتتر دائمی در ورید ساب کلاوین و پمپ های مخصوص CADD₁ انفوزیون شود. انفوزیون دارو در ابتدا به میزان ۰/۵ ng/kg/min شروع می شود، سپس تا زمانی که عوارض جانبی غیر قابل تحملی برای بیمار رخ ندهد، میزان انفوزیون دارو افزایش می یابد. بعد از مرخص شدن بیمار از بیمارستان هر ۶ تا ۱۲ هفته بیماران به صورت سرپایی ویزیت می شوند. چنانچه اثرات بالینی دارو از نظر پزشک و بیمار رضایت بخش باشد، میزان دارو تغییری نمی کند و چنانچه شرایط بیمار تغییری نکرده باشد یا بدتر شده باشد میزان دارو افزایش می یابد. در هر بار ویزیت بیماران باید تاریخچه، معاینه فیزیکی و تست پیاده روی شش دقیقه ای به همراه ارزیابی وضعیت عملکرد

اکسیژن، داروهای بلوک کننده کانال کلسیم، وارفارین، دیگوکسین و داروهای مدر سال هاست که به عنوان درمان های مرسوم در این بیماران استفاده می شود. این درمان ها از روی درمان های موجود برای بیماری های قلبی و تنفسی مزمن و براساس پاتوفیزیولوژی مطرح در نارسایی احتقانی قلب چپ، هیپوکسی در بیماران مبتلا به بیماری های انسدادی ریه و فشارخون سیستمیک بر گرفته شده و درمان علامتی تلقی می گردد [۵]. درمان با بلوک کننده های کانال کلسیم تنها باید در بیماران با پاسخ مثبت به تست وازودیلاتور انجام شود و این بیماران نیازمند پیگیری های دقیق و در صورت لزوم دریافت درمان های اختصاصی می باشند [۱۰،۸]. درمان هایی که در چند سال اخیر برای این بیماران استفاده می شوند شامل آنتاگونیست های گیرنده اندوتلین (ERAs) مانند Bosentan، تحریک کننده های گوانیل سیکلاز محلول مانند Riociguat، مهارکننده های فسفودی استراز نوع ۵ (PDE-5I) مانند سیلدنافیل و پروستاتینیدها مانند Epoprostenol و Iloprost است [۱۲،۱۱]. در بیماران با تست وازودیلاتور مثبت که بر پایه ارزیابی های بالینی در گروه با خطر پایین قرار می گیرند، درمان خوراکی با Bosentan یا سیلدنافیل انتخاب اول درمان است. اگر این رژیم خوراکی باعث بهبود شرایط بیمار نشد، درمان های اختصاصی بر-پایه شرایط بیمار، عوارض جانبی و خطر هر درمان برای بیمار شروع می شود. برای بیماران با تست منفی و خطر پایین درمان با یکی از داروهای اختصاصی شروع می گردد [۶]. برای بیماران با تست منفی و خطر بالا در ارزیابی بالینی، درمان مداوم با پروستاسایکلین وریدی می تواند مفید باشد؛ در این صورت اپوپروستول، ترپروستینیل و یا ایلوپروست انتخاب اول درمان است [۱۳،۱۰،۸]. پروستاسایکلین از جمله متسع کننده های قوی عروق بوده و مانع از تکثیر سلوهای عضلات صاف عروق می شود [۱۱]. شواهد متعددی وجود دارد که نشان می دهد استفاده از پروستاسایکلین ها به صورت وریدی به همراه درمان های معمول برای مدت بیش از ۱۲ هفته می تواند روی ظرفیت عملکردی، کلاس عملکردی و همودینامیک قلبی عروقی بیماران اثر مثبتی داشته باشد [۱۴]. پروستاسایکلین (PGI₂) یکی از مهم ترین تنظیم کننده های هموستاز بدن بوده و یک پروستاتینید قوی اما کوتاه اثر است که در آندوتلیوم عروق تولید می شود. ایلوپروست یک پروستاسایکلین صناعی و از نظر شیمیایی بسیار قوی و پایدار است [۱۶،۱۵]. ایلوپروست یک آنالوگ اپوپروستول یا PGI₂ است که خصوصیات دارویی اپوپروستول را تقلید می کند و در حقیقت مانع تجمع پلاکتی در عروق شده، موجب اتساع و شل شدن عروق گردیده و باعث می شود خون به سادگی در داخل عروق حرکت

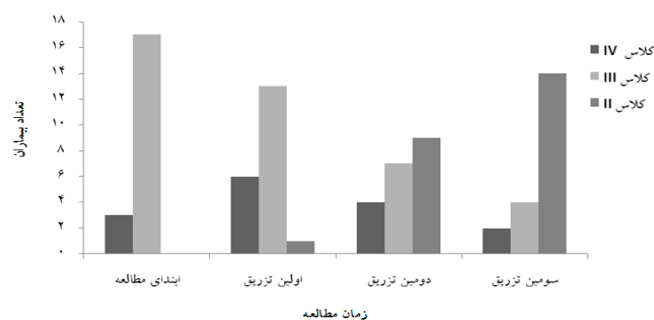
مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع پیگیری طولی روندی در فاصله سال-های ۱۳۹۲-۱۳۹۰ بود. جمعیت مورد مطالعه بیماران مراجعه کننده به درمانگاه پرفشاری شریان ریه بیمارستان دکتر مسیح دانشوری بود. باتوجه به اینکه بیماران نیازمند به درمان با ایلوپروست وریدی در فاصله این دو سال ۲۰ بیمار بود، روش نمونه‌گیری در این مطالعه به صورت سرشماری بود. معیار ورود به این مطالعه تشخیص قطعی بیماری IPAH بر اساس کاتتریزاسیون بطن راست و نظر متخصصین قلب و ریه بیمارستان دکتر مسیح دانشوری و نیاز به دریافت داروی ایلوپروست وریدی و داشتن تمایل برای شرکت در پژوهش بود. ابزار جمع‌آوری اطلاعات پرسشنامه محقق ساخته شامل قسمت‌های زیر بود: اطلاعات دموگرافیک (سن، جنس، قد و وزن بیمار، و مدت ابتلا به بیماری)، ظرفیت عملکردی بیمار بر اساس کلاس عملکردی NYHA، یافته‌های تست پیاده روی شش دقیقه (مسافت پیموده شده و میزان افت O₂sat)، یافته‌های اکوکاردیوگرافی (فشار شریان ریوی و فشار بطن راست)، پارامترهای همودینامیک کاتتریزاسیون بطن راست (فشار شریان ریوی، و فشار دهلیز راست)، میزان NT-ProBNP، کلاس عملکردی NYHA، یافته‌های اکوکاردیوگرافی (فشار شریان ریوی و فشار بطن راست) و میزان NT-ProBNP در شروع درمان، شش هفته اول، شش هفته دوم و شش هفته سوم. روایی و پایایی تست‌های کلینیکی و پاراکلینیکی در مطالعات متعدد سنجیده شده است و تست پیاده روی شش دقیقه‌ای به عنوان استاندارد طلایی در ارزیابی بیماران مبتلا به IPAH شناخته شده است [۳۴-۳۶]. این تست‌ها به عنوان روش‌هایی برای ارزیابی روند درمان در بیمارستان دکتر مسیح دانشوری برای بیماران مبتلا به IPAH به طور معمول مورد استفاده قرار می‌گیرند. بعد از توضیح عنوان و اهداف پژوهش رضایت‌نامه کتبی مبنی بر شرکت در پژوهش از بیماران اخذ شد و به بیماران توضیح داده شد هر زمان که تمایل داشته باشند می‌توانند از مطالعه خارج شوند و عدم همکاری آنها با پزشک معالج و بیمارستان درمان آنان را تحت تأثیر قرار نداده و تمامی اطلاعات بیمار به صورت محرمانه نگهداری خواهد شد. قبل از شروع درمان پرسشنامه برای هر بیماری که با توجه به شرایط و وخامت بیماری نیاز به دریافت ایلوپروست وریدی داشت و رضایت خود را از همکاری با این مطالعه به صورت کتبی اعلام نموده بود، تکمیل می‌شد. سپس، بیماران تحت درمان با ایلوپروست وریدی طبق پروتکل تایید شده قرار می‌گرفتند. با توجه به اینکه پروتکل انفوزیون متناوب یا دوره-ای به این صورت است که داروی ایلوپروست برای مدت پنج روز

بیمار با NYHA score انجام شود [۲۴]. در انفوزیون متناوب یا دوره‌ای، دارو برای پنج روز پشت سرهم و هر روز برای مدت شش ساعت تزریق می‌گردد، سپس هر ۶ هفته این سیکل تکرار می‌شود. میزان دارو از ۰/۵ ng/kg/min شروع شده و تا ۲ ng/kg/min افزایش می‌یابد [۱۳، ۱۰]. به موازات شروع هر نوع درمان باید پیامد آن نیز در بیماران بررسی شود. ابزارهای متعددی برای بررسی پیامد درمان در بیماران مبتلا به IPAH وجود دارد، مثل اکوکاردیوگرافی، بررسی پارامترهای همودینامیک [۲۵]، تست پیاده روی شش دقیقه‌ای [۲۶]، مارکرهای بیوشیمیایی مانند اسید اوریک سرم [۲۸، ۲۷]، کلاس عملکردی (NYHA) New York Heart Association [۲۹] و پپتیدهای ناتریوتیک مغزی [۳۰]. اکوکاردیوگرافی روش غیرتهاجمی و مناسبی برای بررسی‌های اولیه و بررسی پیامد درمان در این بیماران است و اطلاعات ارزشمندی در رابطه با وضعیت همودینامیک قلب راست مثل فشار شریان ریه، وضعیت حفرات قلب راست و چپ و به خصوص سایز دهلیزها در اختیار متخصصین قرار می‌دهد [۳۱-۳۳]. تست پیاده روی شش دقیقه‌ای ارزان، ساده، تکرار پذیر، استاندارد و عینی است [۲۶]؛ این تست تنها تستی است که توسط آژانس اروپایی بررسی تولیدات پزشکی (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) و سازمان غذا و دارو (Food and Drug Administration) به عنوان استاندارد طلایی بررسی پیامد درمان در بیماران مبتلا به PAH معرفی شده است [۳۵، ۳۴]. تست پیاده روی شش دقیقه به عنوان مهم‌ترین معیار سنجش پیامد درمان و شدت بیماری نه تنها در بالین بیماران، بلکه در تحقیقات و به خصوص در کارآزمایی‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳۶]. سطح پپتید ناتریوتیک مغزی (NT-ProBNP) در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی متناسب با میزان کاهش عملکرد بطن راست افزایش می‌یابد [۳۷]. در بیماران مبتلا به هایپرتانسیون ریوی سطح NT-ProBNP با وضعیت عملکردی [۳۰] و همودینامیک بیماران [۳۸] مرتبط بوده و می‌تواند به عنوان یک شاخص پیشگویی کننده میزان بقای بیماران، مدنظر قرار گیرد [۳۹، ۳۷]. با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در مورد پیامد استفاده از داروی ایلوپروست به صورت دوره‌ای در بیماران مبتلا به IPAH انجام نشده است و تمام مطالعاتی که با این روش درمان انجام شده روی بیماری‌های بافت همبند بوده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین پیامد و اثربخشی درمان دوره‌ای با ایلوپروست در بیماران مبتلا به IPAH انجام پذیرفت.

نتایج

تمام واحدهای تحت مطالعه زن و در محدوده سنی 34 ± 14 سال بودند. قد بیماران 160 ± 5 سانتی متر، وزن بیماران 61 ± 14 کیلوگرم و طول مدت بیماری آنها 3 ± 1 سال بود. نتایج کاتتریزاسیون قلبی نشان داد که فشار شریان ریوی قبل از شروع درمان در این بیماران 85 ± 20 میلی متر جیوه و فشار دهلیز راست 14 ± 3 میلی متر جیوه می باشد. قبل از شروع درمان وریدی ایلوپروست، ۷۵ درصد بیماران براساس طبقه بندی کلاس عملکردی NYHA در کلاس III و ۲۵ درصد در کلاس IV قرار داشتند. اما پس از درمان، ۲۰ درصد در کلاس III و تنها ۱۰ درصد در کلاس IV قرار گرفتند. نمودار شماره ۱ تغییرات کلاس عملکردی بیماران را نسبت به ابتدای مطالعه نشان می دهد. آزمون آماری فریدمن نشان داد کلاس عملکردی بیماران نسبت به ابتدای درمان کاهش پیدا کرده است ($P < 0.001$).



نمودار شماره ۱- تغییرات کلاس عملکردی بیماران مورد مطالعه به دنبال درمان

انتهای مطالعه در ۵ بیمار (۲۵ درصد) سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه افزایش یافته بود و در ۱۵ بیمار (۷۵ درصد) کاهش یافته بود. نمودار شماره ۲ تغییرات NT-ProBNP را در طول مطالعه نشان می دهد. آنالیز Repeated measure ANOVA نشان داد که NT-ProBNP بیماران به صورت معنی - داری کاهش پیدا کرده است ($P = 0.009$).

جدول شماره ۱- تغییرات فشار شریان ریوی و فشار بطن راست در

بیماران مورد مطالعه

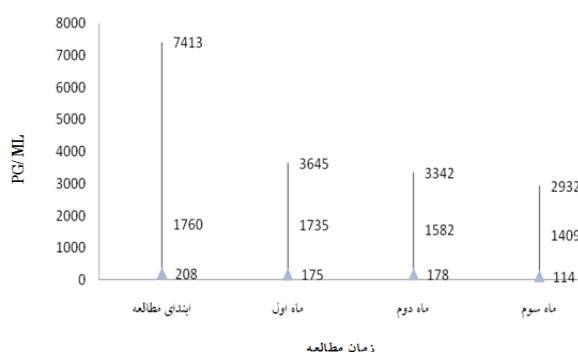
آزمون آماری	زمان متغیر			
	تیزریق سوم $\bar{X} \pm SD$	تیزریق دوم $\bar{X} \pm SD$	تیزریق اول $\bar{X} \pm SD$	ابتدای مطالعه $\bar{X} \pm SD$
فشار شریان ریوی در اکو (میلی متر جیوه)	81 ± 22	85 ± 21	90 ± 22	91 ± 25
	$P < 0.001$			
فشار بطن راست در اکو (میلی متر جیوه)	80 ± 22	84 ± 20	88 ± 20	88 ± 26
	$P < 0.050$			

پشت سر هم و هر روز برای مدت شش ساعت تزریق می گردد، در این مطالعه نیز بیماران پس از بستری شدن هر روز برای مدت شش ساعت دارو را دریافت می نمودند و پس از مرخص شدن از بیمارستان هر ۶ هفته این سیکل مجدداً تکرار می گردید. میزان دارو از 0.5 ng/kg/min شروع شده و تا 2 ng/kg/min افزایش می یافت. سایر درمان های دریافتی در این بیماران شامل داروی Sildenafil 50 میلی گرم روزانه و داروی Bosentan 125 میلی گرم دو بار در روز بود که در طول مطالعه ادامه داشت. حین دوره درمان در هر بار بستری سطح سرمی NT-ProBNP اندازه گیری شد، اکوکاردیوگرافی انجام شد و ظرفیت عملکردی بیماران نیز بر اساس کلاس عملکردی NYHA بررسی شد. پس از سومین تزریق نیز تست پیاده روی شش دقیقه ای برای بیماران انجام شد. داده ها با کمک نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۳ و با آزمون های آماری Repeated measure و ANOVA آنالیز شد.

جدول شماره ۱ تغییرات فشار شریان ریوی و فشار بطن راست بیماران را در اکوکاردیوگرافی نشان می دهد. آنالیز آزمون Repeated measure ANOVA نشان داد فشار شریان ریوی و فشار بطن راست بیماران در اکوکاردیوگرافی به صورت معنی داری کاهش پیدا کرده است. نتایج هم چنین نشان داد بیشترین مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه ای 538 متر و کمترین آن 60 متر بوده است. جدول شماره ۲ میانگین و انحراف معیار مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه و میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست را در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه نشان می دهد. همان طور که مشاهده می شود، تغییری در میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست مشاهده نمی شود، اما مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه به میزان معنی داری افزایش یافته است. بیشترین میزان سطح NT-ProBNP در ابتدای مطالعه 7413 pg/ml و کمترین آن $1760 \pm 1964 \text{ pg/ml}$ بود. در ۲۰۸ با میانگین و انحراف معیار $1760 \pm 1964 \text{ pg/ml}$ بود.

جدول شماره ۲- مقایسه نتایج تست پیاده روی شش دقیقه در ابتدا و انتهای مطالعه

زمان متغیر	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	نتیجه آزمون تست t زوجی
مسافت پیموده شده بر حسب متر	۲۸۷±۱۳۵	۳۵۱±۱۱۴	$P<۰/۰۰۱$
میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست (درصد)	۷±۸	۶±۴	$P=۰/۲۴۴$



نمودار شماره ۲- تغییرات میانگین NT-ProBNP به دنبال درمان در بیماران مورد مطالعه

بحث

بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر تزریق ایلوپروست به صورت متناوب بر کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی، فشار بطن راست، سطح NT-ProBNP و افزایش مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه و میزان اشباع خون از اکسیژن موثر است. کلاس عملکردی از مهم‌ترین نشان‌گرهای تعیین پیامد درمان در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی است و در مقالات اولیه‌ای که در این رابطه نوشته شده نیز جهت پیگیری روند درمان در بیماران مورد بررسی و اندازه‌گیری قرار گرفته است [۲۹]. مطالعه Higenbottam و همکاران نیز نشان داد کلاس عملکردی از مهم‌ترین عوامل تعیین پیامد درمان در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریوی به خصوص در بیماران کلاس III و IV نسبت به کلاس I و II است که داروی ایلوپروست یا اپوپروستینول وریدی برای مدت طولانی دریافت می‌نمایند [۲۰]. نتایج پژوهش حاضر نیز با این نتایج هم‌خوانی دارد و همان‌طور که یافته‌ها نشان داد قبل از شروع درمان وریدی ایلوپروست، بیشترین درصد بیماران در کلاس III و IV قرار داشتند، اما پس از درمان وریدی متناوب با ایلوپروست کمترین درصد بیماران در کلاس III و IV قرار گرفتند. از دیگر متغیرهای پیشگویی کننده وضعیت بیماری، فشار شریان ریوی است. نتیجه مطالعه حاضر نشان داد متوسط فشار شریان ریوی در بیمارانی که ایلوپروست وریدی را به صورت متناوب دریافت می‌نمودند کاهش یافته است. نتیجه مطالعه Caravita و همکاران نیز نشان داد انفوزیون متناوب ایلوپروست وریدی برای مدت طولانی باعث کاهش فشار شریان

ریه در بیماران مبتلا به بیماری‌های بافت همبند شده و مانع از افزایش فشار شریان ریه و بدتر شدن شرایط این بیماران می‌شود [۱۰]. Caramaschi و همکاران نیز در مطالعه خود اثر انفوزیون متناوب ایلوپروست وریدی را بر پیشگیری از افزایش فشار شریان ریه در بیماران مبتلا به اسکروز منتشر مورد بررسی قرار دادند؛ نتیجه این مطالعه نیز نشان داد انفوزیون متناوب ایلوپروست برای مدت ۱۵ ماه مانع از افزایش فشار شریان ریه در این بیماران می‌شود [۱۳]. Bartram و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند انفوزیون متناوب ایلوپروست مانع از افزایش فشار شریان ریه در بیماران مبتلا به اسکروز منتشر می‌شود [۴۰]. Niewierowicz و همکاران در سال ۱۹۹۵ [۴۱] و Bartosik و همکاران در سال ۱۹۹۶ نیز در مطالعه خود اثربخشی انفوزیون متناوب ایلوپروست را بر فشار شریان ریه تعدادی از بیماران مبتلا به اسکروز منتشر مورد بررسی قرار داده و به نتایج مشابهی دست یافتند [۴۲]. در تمام این مطالعات جهت پیگیری وضعیت بیماران از اکوکاردیو-گرافی و بررسی فشار شریان ریه استفاده شده است. در مقابل Higenbottam و همکاران در مطالعه خود بیان کرده‌اند که متوسط فشار شریان ریوی به خصوص در بیمارانی که پروستا-گلاندین دریافت می‌نمایند متغیر مناسبی برای پیش بینی وضعیت بیماران و پیگیری روند درمان در این بیماران نمی‌باشد [۲۰]. اگرچه مقاومت عروق ریوی [۴۴، ۴۳] و متوسط فشار دهلیز راست بیماران از متغیرهای مهم پیشگویی کننده وضعیت بیماری و روند درمان در بیماران مبتلا به پرفشاری شریان ریه است [۴۴، ۲۹]، اما اندازه‌گیری آنها نیاز به کاتتریزاسیون قلب راست دارد. در مطالعه

مد نظر قرار گیرد [۳۹،۳۷]. نتایج تحقیقاتی که به همین منظور انجام شده، نشان داده است در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی سطح پپتید ناتریوتیک مغزی (BNP) همبستگی معکوس و بالایی با میزان اختلال بطن راست دارد. و سطح پلاسمایی پایه BNP یک عامل پیشگویی کننده مرگومیر در این بیماران است. نتایج این مطالعات هم چنین نشان داد بیمارانی با $BNP \geq 150 \text{ pg/mL}$ میزان بقای پایین تری دارند [۳۷]. در مطالعه Caravita و همکاران نیز همبستگی مستقیم معنی داری بین فشار شریان ریوی و NT-ProBNP و همبستگی معنی دار معکوسی بین NT-ProBNP و فشار شریان ریوی با مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه ای گزارش شده است [۱۰].

نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که درمان با ایلوپروست وریدی به طور متناوب در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی باعث کاهش کلاس عملکردی، فشار شریان ریوی و فشار بطن راست و سطح NT-ProBNP و افزایش مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه می شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در سال ۱۳۹۱ می باشد. بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی بیمارستان و همکاران این بیمارستان در بخش مراقبت های ویژه که تسهیلات انجام آن را فراهم نمودند و هم چنین از تمامی بیماران و خانواده های آنان که حاضر به همکاری شدند، صمیمانه تشکر و قدردانی می نمایم.

References:

- [1] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am College Cardiol* 2013; 62(25 Suppl): D42-50.
- [2] 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. *Annals Intern Med* 1991; 115(5): 343-9.
- [3] Galie N, Rubin LJ. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12s1): S1-S.
- [4] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical

حاضر نیز مانند مطالعات ذکر شده [۴۰-۴۲،۱۳،۱۰]. کاتریزاسیون قلب راست بیماران در ابتدای ورود بیماران به مطالعه و جهت تایید بیماری انجام گرفته است. به علاوه، جهت پیگیری وضعیت بیماران از اکوکاردیوگرافی و بررسی فشار شریان ریه استفاده شد. اکوکاردیوگرافی روش غیرتهاجمی و مناسب برای بررسی های اولیه و بررسی پیامد درمان در این بیماران است، زیرا اطلاعات بسیار ارزشمندی در رابطه با وضعیت همودینامیک قلب راست در اختیار متخصصین قرار می دهد [۳۱-۳۳]. لازم به ذکر است انجام هر اقدام تشخیصی باید بر پایه و اساس نظر متخصصین و نیاز بیماران انجام گردد. گایدلاین های جدید در مورد کنترل و درمان بیماری فشار شریان ریه نیز انجام مجدد کاتریزاسیون قلبی را منوط به بدتر شدن بیماران و یا تغییر نوع درمان می دانند [۶]. با توجه به اینکه شرایط هیچ کدام از بیماران مطالعه حاضر بدتر نشد و نیازی به تغییر نوع دارو نیز وجود نداشت، محققین انجام مجدد کاتریزاسیون قلب راست را اخلاقی ندانستند. در تست پیاده روی شش دقیقه ای تغییری در میزان کاهش اشباع اکسیژن حین انجام تست مشاهده نشد ($P=0/244$)، اما مسافت پیموده شده در انتهای مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه افزایش یافت ($P<0/001$). نتیجه مطالعه Caravita و همکاران نیز نشان دهنده افزایش معنی داری در میزان تست پیاده روی شش دقیقه ای بعد از درمان با انفوزیون متناوب ایلوپروست وریدی بود [۱۰]. اگرچه تنها در سه چهارم بیماران سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافته بود، با این وجود، نتایج آزمون های آماری بیان گر کاهش معنی دار NT-ProBNP در بیماران بود ($P<0/009$). مطالعات نشان می دهد در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی، سطح NT-ProBNP با وضعیت عملکردی [۳۰] و همودینامیک بیماران [۳۸] مرتبط بوده و می تواند به عنوان یک شاخص پیشگویی کننده میزان بقای بیماران

- classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): S5-S12.
- [5] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-36.
- [6] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2015; ehv317.
- [7] Peacock A, Murphy N, McMurray J, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30(1): 104-9.
- [8] Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the

diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(20): 2493-537.

[9] 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.

[10] Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone V, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *Eur J Intern Med* 2011; 22(5): 518-21.

[11] Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13S-24S.

[12] Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42 Suppl 1: 78-94.

[13] Caramaschi P, Volpe A, Tinazzi I, Bambara LM, Carletto A, Biasi D. Does cyclically iloprost infusion prevent severe isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis? Preliminary results. *Rheumatol Int* 2006; 27(2): 203-5.

[14] Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells A, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. The Cochrane Library. 2005.

[15] Gryglewski R, Stock G. Prostacyclin and its stable analogue iloprost: Springer; 1987.

[16] Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(1): 61-8.

[17] Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43(6): 889-924.

[18] 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): 322-9.

[19] Janssens M, Wollersheim H, Kraus C, Hildebrand M, Watson H, Thien T. Pharmacokinetics of oral iloprost in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000; 60(4-6): 153-60.

[20] Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80(2): 151-5.

[21] Magnani B, Galiè N. Prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1996; 17(1): 18-24.

[22] Hildebrand M, Pfeffer M, Mahler M, Staks T, Windt-Hanke F, Schütt A. Oral iloprost in healthy volunteers. *Eicosanoids* 1991; 4(3): 149-54.

[23] McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106(12): 1477-82.

[24] Rich S, Rubin L, Abenhail L. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6-10, 1998). The World Health Organization publication via the Internet:

Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.

[25] McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest J* 2004; 126(1 suppl): 78S-92S.

[26] Laboratories ACoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111.

[27] Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer M. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97(2): 130-3.

[28] Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117(1): 19-24.

[29] Higenbottam T, Spiegelhalter D, Scott JP, Fuster V, Dinh-Xuan A, Caine N, et al. Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1993; 70(4): 366-70.

[30] Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(5): 764-70.

[31] Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl): 35S-62S.

[32] Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl): S78-84.

[33] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1573-619.

- [34] Palange P, Ward S, Carlsen K, Casaburi R, Gallagher C, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29(1): 185-209.
- [35] American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2): 211.
- [36] Hooper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: Clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): S48-S55.
- [37] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102(8): 865-70.
- [38] Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(3): 509-13.
- [39] Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 202-8.
- [40] Bartram S, Denton C, du Bois R, Black C. Use of intravenous prostacyclin to treat pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1994; 33(S1): 30.
- [41] Niewierowicz I, Eskilsson J, Scheja A, Akesson A. Intermittent iloprost infusion therapy for pulmonary hypertension in scleroderma-a pilot study. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 123-7.
- [42] Bartosik I, Eskilsson J, Scheja A, Akesson A. Intermittent iloprost infusion therapy of pulmonary hypertension in scleroderma-a pilot study. *Br J Rheumatol* 1996; 35(11): 1187-8.
- [43] 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): 343-49.
- [44] Fuster V, Steele P, Edwards W, Gersh B, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70(4): 580-7.