

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

**Malek Mohammad M<sup>1</sup>, Sharif-Kashani B<sup>2\*</sup>, Monjazebi F<sup>3</sup>, Khosravi K<sup>4</sup>**

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.

# اثربخشی درمان با ایلوپروست وریدی به‌روش دوره‌ای در بیماران مبتلا به هایپر تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی

۱ مجید ملک محمد ، بابک شریف کاشانی ، فاطمه منجدبی ، کتابیون خسروی\*<sup>۲</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** استفاده از پروتاساسایکلین‌ها به‌صورت 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 مراجعه‌کننده به درمانگاه پرفشاری شریان ریه، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری انجام شد. کلیه بیماران مراجعه‌کننده 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 می‌نمودند. میزان دارو از ۰/۵ ng/kg/min شروع شده و تا ۲ ng/kg/min افزایش می‌یافت. پس از مرخص شدن بیماران از بیمارستان هر ۶ هفته این سیکل مجدداً تکرار می‌گردید. در زمان شروع، حین و پس از اتمام دوره درمان کلاس عملکردی، تست پیاده‌روی شش دقیقه، فشار شریان ریوی و فشار بطن راست و سطح سرمی NT-ProBNP اندازه‌گیری 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.

**نتیجه‌گیری:** درمان با ایلوپروست وریدی مانع پیشرفت بیماری و بدتر شدن شرایط بیماران مبتلا به IPAH در طول درمان می‌شود.

**واژگان کلیدی:** ایلوپروست، هایپر تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی

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

## مقدمه

این بیماری نادر بوده و پیش‌آگهی خوبی ندارد [۴-۲]. هایپر-تانسیون ایدیوپاتیک شریان ریوی (IPAH) یک اختلال نادر با علت ناشناخته است که در آن انسداد شریان‌های کوچک ریوی باعث افزایش فشار شریان ریوی و به‌طور ثانویه نارسایی بطن راست می‌گردد [۵]. شیوع PAH در آمریکا بین ۴/۵ تا ۱۲/۳ مورد در یکصد هزار نفر می‌باشد [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 می‌باشد [۹]. تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به PAH در تمام رجیستری‌ها مبتلا به IPAH ارثی (Heritable) یا ناشی از دارو (drug-induced PAH) می‌باشند [۶]. بر این اساس، می‌توان تخمین زد در جمعیت ۷۷ میلیونی ایران هر سال حدود ۱۵۰ نفر مبتلا به این بیماری می‌گردند 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 می‌باشند. آمار بیماران ثبت شده در مراکز اصلی با احتساب عوامل جنسی، به این عدد نزدیک است. تا قبل از معرفی درمان‌های جدید، متوسط طول عمر بیماران مبتلا به افزایش فشار ریوی کمتر از سه سال بود [۲] داروهایی مانند

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

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات بیماری‌های نای، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات پیشگیری و کنترل دخانیات، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> بیمارستان بناب، آذربایجان شرقی، ایران

## \* نشانی نویسنده مسئول:

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

دورنویس: ۰۲۱ ۲۶۱۰۶۰۰۳

تلفن: ۰۹۲۰۳۹۵۲۵۷۵

پست الکترونیک: babaksharifkashani@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۱۱/۲۸

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۴

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 می‌تواند 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 تاکی‌کاردی، هایپوتانسیون [۱۹]، سردرد و فلاشینگ می‌باشد [۱۷]. داروهای ایلوپروست و اپوپروستونول از جهت شیمیایی کاملاً شبیه می‌باشند، با این تفاوت که ایلوپروست پایدارتر و در دسترس‌تر بوده و برای استفاده در منزل راحت‌تر است [۲۰]. ایلوپروست مقاومت عروق محیطی و متوسط فشار شریانی را کاهش می‌دهد، درحالی‌که ایندکس قلبی و ضربان قلب را افزایش می‌دهد. همچنین، این دارو جریان خون کلیوی را افزایش می‌دهد [۲۱]، اما در مقابل اثر ناتیورتیک دارد و باعث افزایش ترشح سدیم در ادرار می‌گردد که البته مستقل از تغییرات همودینامیکی است که از خود بر جای می‌گذارد [۱۷]. کلیرنس این دارو ۲۰-۱۵ ml/min/kg بوده و نیمه عمر آن بین ۵ تا ۲۰ دقیقه می‌باشد و بیشترین میزان آن یعنی ۷۰ درصد دارو از طریق کلیه و ۱۷ تا ۱۲ درصد آن از سایر راه‌ها دفع می‌شود [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 اپوپروستونول 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 دوره‌ای می‌باشد [۱۳]. چنانچه مصرف دارو به صورت انفوزیون مداوم باشد، باید دارو از طریق یک دسترسی عروقی مناسب با جای‌گذاری کاتتر دائمی در ورید ساب‌کلاوین و پمپ‌های مخصوص CADD<sub>1</sub> انفوزیون شود. انفوزیون دارو در ابتدا به میزان ۰/۵ ng/kg/min شروع می‌شود، سپس تا زمانی‌که عوارض جانبی غیر قابل تحملی برای بیمار رخ ندهد، میزان انفوزیون دارو افزایش می‌یابد. بعد از مرخص شدن بیمار از بیمارستان هر ۶ تا ۱۲ هفته بیماران به صورت سرپایی ویزیت می‌شوند. چنانچه اثرات بالینی دارو از نظر پزشک و بیمار رضایت‌بخش باشد، میزان دارو تغییری نمی‌کند و چنانچه شرایط بیمار تغییری نکرده باشد یا بدتر شده باشد میزان دارو افزایش می‌یابد. در هر بار ویزیت بیماران باید تاریخچه، معاینه فیزیکی و تست پیاده روی شش دقیقه‌ای به همراه ارزیابی وضعیت عملکرد

اکسیژن، داروهای بلوک کننده کانال کلسیم، وارفارین، دیگوکسین و داروهای مدر سال‌هاست که به عنوان درمان‌های مرسوم در این بیماران استفاده می‌شود. این درمان‌ها از روی درمان‌های موجود برای بیماری‌های قلبی و تنفسی مزمن و براساس پاتوفیزیولوژی مطرح در نارسایی احتقانی قلب چپ، هیپوکسی در بیماران مبتلا به بیماری‌های انسدادی ریه و فشارخون سیستمیک بر گرفته شده و درمان علامتی تلقی می‌گردد [۵]. درمان با بلوک کننده‌های کانال کلسیم تنها باید در بیماران با پاسخ مثبت به تست وازودیلاتور انجام شود و این بیماران نیازمند پیگیری‌های دقیق و در صورت لزوم دریافت درمان‌های اختصاصی می‌باشند [۱۰،۸]. درمان‌هایی که در چند سال اخیر برای این بیماران استفاده می‌شوند شامل آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین (ERAs) مانند Bosentan، تحریک کننده‌های گوانیل سیکلاز محلول مانند Riociguat، مهارکننده‌های فسفودی استراز نوع ۵ (PDE-5I) مانند سیلدنافیل و پروستانتوئیدها مانند Epoprostenol و Iloprost است [۱۲،۱۱]. در بیماران با تست وازودیلاتور مثبت که بر پایه ارزیابی‌های بالینی در گروه با خطر پایین قرار می‌گیرند، درمان خوراکی با Bosentan یا سیلدنافیل انتخاب اول درمان است. اگر این رژیم خوراکی باعث بهبود شرایط بیمار نشد، درمان‌های اختصاصی بر-پایه شرایط بیمار، عوارض جانبی و خطر هر درمان برای بیمار شروع می‌شود. برای بیماران با تست منفی و خطر پایین درمان با یکی از داروهای اختصاصی شروع می‌گردد [۶]. برای بیماران با تست منفی و خطر بالا در ارزیابی بالینی، درمان مداوم با پروستاسایکلین وریدی می‌تواند مفید باشد؛ در این صورت اپوپروستونول، ترپروستینیل و یا ایلوپروست انتخاب اول درمان است [۱۳،۱۰،۸]. پروستاسایکلین از جمله متسع کننده‌های قوی عروق بوده و مانع از تکثیر سلول‌های عضلات صاف عروق می‌شود [۱۱]. شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد استفاده از پروستاسایکلین‌ها به صورت وریدی به همراه درمان‌های معمول برای مدت بیش از ۱۲ هفته می‌تواند روی ظرفیت عملکردی، کلاس عملکردی و همودینامیک قلبی عروقی بیماران اثر مثبتی داشته باشد [۱۴]. پروستاسایکلین (PGI<sub>2</sub>) یکی از مهم‌ترین تنظیم-کننده‌های هموستاز بدن بوده و یک پروستانتوئید قوی اما کوتاه اثر است که در آندوتلیوم عروق تولید می‌شود. ایلوپروست یک پروستاسایکلین صناعی و از نظر شیمیایی بسیار قوی و پایدار است [۱۶،۱۵]. ایلوپروست یک آنالوگ اپوپروستونول یا PGI<sub>2</sub> است که خصوصیات دارویی اپوپروستونول را تقلید می‌کند و در حقیقت مانع تجمع پلاکتی در عروق شده، موجب اتساع و شل شدن عروق گردیده و باعث می‌شود خون به سادگی در داخل عروق حرکت

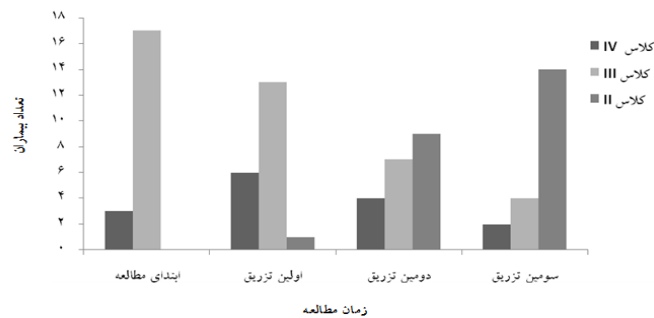
### مواد و روش‌ها

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 کاتریزاسیون 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 O<sub>2</sub>sat)، یافته‌های اکوکاردیوگرافی (فشار شریان ریوی و فشار بطن راست)، پارامترهای همودینامیک کاتریزاسیون 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 پیاده‌روی شش دقیقه‌ای [۲۶]، مارکرهای بیوشیمیایی مانند اسید اوریک سرم [۲۸، ۲۷]، کلاس عملکردی (New York Heart Association (NYHA [۲۹] و پپتیدهای ناتریوریتیک 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 سائز 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 ناتریوریتیک 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  $34 \pm 14$  سال بودند. قد بیماران  $160 \pm 5$  سانتی متر، وزن بیماران  $61 \pm 14$  کیلوگرم و طول مدت بیماری آنها  $3 \pm 1$  سال بود. نتایج کاتتریزاسیون قلبی نشان داد که فشار شریان ریوی قبل از شروع درمان در این بیماران  $85 \pm 20$  میلی متر جیوه و فشار دهلیز راست  $14 \pm 3$  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 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

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 ۵۳۸ متر و کمترین آن ۶۰ 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  $1760 \pm 1964$  pg/ml بود. در

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.

داری کاهش پیدا کرده است ( $P = 0.009$ ).

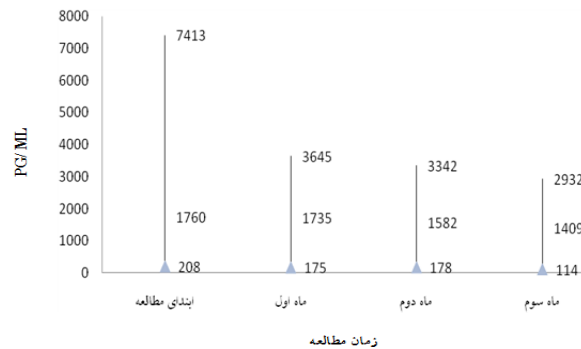
جدول شماره ۱- تغییرات فشار شریان ریوی و فشار بطن راست در بیماران مورد مطالعه

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

جدول شماره ۲ 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 ۵۳۸ متر و کمترین آن ۶۰ 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  $1760 \pm 1964$  pg/ml بود. در

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

متغیر	زمان	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 اپوپرو-ستینول 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 پلاسمايي پایه BNP یک عامل پیشگویی کننده مرگ‌ومیر در این بیماران است. نتایج این مطالعات هم‌چنین نشان داد بیمارانی با  $BNP \geq 150 \text{pg/mL}$  میزان بقای پایین‌تری دارند [۳۷]. در مطالعه Caravita و همکاران نیز همبستگی مستقیم معنی‌داری بین فشار شریان ریوی و NT-ProBNP و همبستگی معنی‌دار معکوسی بین NT-ProBNP و فشار شریان ریوی با مسافت پیموده شده در تست پیاده روی شش دقیقه‌ای گزارش شده است [۱۰].

#### نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که درمان با ایلوپروست وریدی به‌طور 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 دقیقه‌ای می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری در سال ۱۳۹۱ می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی بیمارستان و همکاران این بیمارستان در بخش مراقبت‌های ویژه که تسهیلات انجام آن را فراهم نمودند و هم‌چنین از تمامی بیماران و خانواده‌های آنان که حاضر به همکاری شدند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

#### References:

- [1] Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll 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. به‌علاوه، جهت پیگیری وضعیت بیماران از اکوکاردیوگرافی و بررسی فشار شریان ریه استفاده شد. اکوکاردیوگرافی روش غیرتهاجمی و مناسب برای بررسی‌های اولیه و بررسی پیامد درمان در این بیماران است، زیرا اطلاعات بسیار ارزشمندی در رابطه با وضعیت همودینامیک قلب راست در اختیار متخصصین قرار می‌دهد [۳۱-۳۳]. لازم به‌ذکر است انجام هر اقدام تشخیصی باید بر پایه و اساس نظر متخصصین و نیاز بیماران انجام گردد. گایدلاین‌های 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 می‌دانند [۶]. با توجه به اینکه شرایط هیچ‌کدام 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 دقیقه‌ای 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 نشان‌دهنده افزایش معنی‌داری در میزان تست پیاده روی شش دقیقه‌ای بعد از درمان با انفوزیون متناوب ایلوپروست وریدی بود [۱۰]. اگرچه تنها در سه‌چهارم بیماران سطح NT-ProBNP نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافته بود، با این‌وجود، نتایج آزمون‌های آماری بیان‌گر کاهش معنی‌دار NT-ProBNP در بیماران بود ( $P<0/009$ ). مطالعات نشان می‌دهد در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی، سطح NT-ProBNP با وضعیت عملکردی [۳۰] و همودینامیک بیماران [۳۸] مرتبط بوده و می‌تواند به‌عنوان 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, Hoepfer 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] Janssen 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, Galie 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(1Suppl): 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] Hoepfer 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.