



## بررسی اثر تادالافیل خوراکی در کاهش پرفشاری شریان ریوی در کودکان و نوجوانان ۵ ماهه تا ۱۵ ساله

محمد رضا علیپور<sup>۱</sup>، محمد حسین لوک زاده<sup>۲</sup>، فاطمه مطهری<sup>۳\*</sup>، سیده مهدیه نماینده<sup>۴</sup>

### چکیده

مقدمه: پرفشاری شریان ریوی در کودکان عواقبی نظیر نارسایی بطن راست و حتی مرگ دارد. اخیراً استفاده از مهارکننده‌های فسفودی استراز ۵ در درمان این بیماری مورد توجه قرار گرفته و در این گروه تادالافیل به جهت داشتن مقدار واحد روزانه نسبت به سیلدنافیل که بایستی چهار بار در روز مصرف شود از طرف والدین و بیماران بیشتر مورد پذیرش قرار می‌گیرد. بنابراین ما در این تحقیق به بررسی اثر تادالافیل در کاهش فشار شریان ریوی در کودکان و نوجوانان ۵ ماهه تا ۱۵ ساله پرداختیم.

روش بررسی: در این مطالعه که از نوع قبل و بعد می‌باشد، ۲۰ بیمار ۵ ماهه تا ۱۵ ساله مبتلا به پرفشاری شریان ریوی که با مراجعه سرپایی به کلینیک خاتم‌الانبیاء یزد طی سال‌های ۹۲ و ۹۳ با اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شدند، بر اساس اینکه قبلاً هیچ داروی کاهنده فشار شریان ریوی را دریافت نکرده بودند و بیماری مادرزادی قلبی آن‌ها قابل جراحی نبود، انتخاب شدند و در ادامه تحت درمان با تادالافیل خوراکی با مقدار واحد روزانه به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. در ادامه داده‌ها با آزمون‌های آماری T-test و chi-square تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: میانگین فشار شریان ریوی قبل و شش ماه بعد از مصرف تادالافیل به ترتیب  $52/30 \pm 7/948$  میلی‌متر جیوه و  $33/55 \pm 10/34$  میلی‌متر جیوه بود که به طور میانگین  $18/75$  میلی‌متر جیوه کاهش داشت ( $p < 0/001$ ) میانگین درصد اشباع اکسیژن شریانی قبل و بعد از مصرف تادالافیل به ترتیب  $82/45 \pm 7/14$ ٪ و  $86/25 \pm 6/496$ ٪ بود که  $3/9$ ٪ افزایش داشت ( $p < 0/001$ ). شدت نارسائی دریچه تری کاسپید از متوسط به خفیف کاهش داشت. در پیگیری بیماران عارضه جدی که منجر به قطع دارو شود مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: براساس این تحقیق مصرف داروی تادالافیل در درمان کودکان و نوجوانان مبتلا به پرفشاری شریان ریوی مؤثر می‌باشد؛ و می‌توان از آن به دلیل دوز واحد روزانه به‌جای سیلدنافیل استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: کودکان - پرفشاری شریان ریوی - تادالافیل - درمان

۱- فوق تخصص قلب و عروق اطفال، بیمارستان شهید صدوقی یزد، یزد

۲- فوق تخصص نوزادان، بیمارستان شهید صدوقی یزد، یزد

۳- دستیار بیماری‌های کودکان، بیمارستان شهید صدوقی یزد، یزد

۴- PHD اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق بیمارستان افشار، یزد

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۱۵۹۷۶۸۰، پست الکترونیکی: dr.motahary@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۵/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۱۱

## مقدمه

پرفشاری شریان ریوی عبارت است از فشار متوسط شریان ریوی بیش از ۲۵ میلی متر جیوه در هنگام استراحت یا بیش از ۳۰ میلی متر جیوه هنگام ورزش می باشد. این بیماری در کودکان عواقب وخیمی دارد از جمله نارسایی بطن راست و حتی مرگ. پرفشاری شریان ریوی می تواند اولیه (ایدیوپاتیک) یا ثانویه به بیماری های قلبی مادرزادی (سندرم ایزن منگر) باشد. (۱)

هیستوپاتولوژی هایپر تانسیون شریان ریه به دو فاز تقسیم می شود. اکثر ضایعات عروقی ریه در شانت های چپ به راست مادرزادی از یک هیپرتروفی لایه مدیا شروع می شود که با پرولیفیریشن سلولی و فیبروز concentric انتیما دنبال می شود و در پایان تغییرات نهایی شامل dilation lesion و نکروز فیبرینوئید و ضایعات plexiform ایجاد می شود که در این مرحله با معکوس شدن جهت شانت همراه است و ایزن منگر اطلاق می شود (۲).

تغییرات عروقی ریه که در پرفشاری ایدیوپاتیک شریان ریوی (Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension) اتفاق می افتد مشابه همان چیزی است که در شنت های چپ به راست داریم لذا اصول درمانی که در پرفشاری شریان ریوی از نوع ایدیوپاتیک داریم مشابه همان درمان PH در ضایعات مادرزادی است (۳).

اگرچه مقاومت عروق ریه بلافاصله پس از تولد ممکن است تا ۸ الی ۱۰ وود بر متر مربع (wood unit/m<sup>2</sup>) باشد اما به سرعت ظرف هفته اول تولد کاهش می یابد و طی ۶ تا ۸ هفته به سطح بالغین که ۱ تا ۳ وود است می رسد که این تغییرات ناشی از اتساع تدریجی عروق ریوی است اما در نوع ایدیوپاتیک، این اتساع تدریجی اتفاق نمی افتد و فشار عروق ریوی همچنان بالا می ماند (۴). در نوع هیپرکینتیک یا ثانویه، به دلیل افزایش جریان خون ریوی ناشی از شنت های داخل قلبی، به تدریج هیپرتروفی در لایه های بستر عروقی ریه ایجاد می شود که ابتدا از لایه مدیا شروع می شود و در نهایت با ایجاد ضایعات فیبرینوئید پلکسیفورم در جداره عروق موجب انسداد عروق

ریوی می شود که این مرحله را ایزن منگر گویند که با سیانوز مشخص می شود (۵).

شایع ترین شکایت در پرفشاری شریان ریوی دیس پنه است که ناشی از نارسایی بطن راست هنگام ورزش است. درد سینه ناشی از ایسکمی بطن راست و افزایش توده بطن راست می باشد و با افزایش فشار سیستولیک و دیاستولیک بطن راست همراه است. سنکوپ که اغلب فعالیتی یا پس از ورزش روی می دهد دلالت بر محدودیت شدید برون ده قلبی دارد به طوریکه موجب کاهش جریان خون مغز شده و از طرفی وازودیلاتاسیون عروق محیطی هنگام ورزش این وضعیت را تشدید می کند. سیانوز و عوارض آن مانند آسه مغزی و پلی سیمی در ایزن منگر دیده می شود ولی در نوع ایدیوپاتیک دیده نمی شود مگر اینکه در کنار آن یک شانت سیستمیک به پولمونر وجود داشته باشد یا Patent foramen oval داشته باشیم برعکس، سنکوپ در بیماران ایزن منگر جراحی نشده نادر است. سنکوپ یا hypoxic seizure در نوع ایدیوپاتیک و ایزن منگر جراحی شده می تواند اتفاق بیفتد (۶).

با توجه به اینکه پاتولوژی بیماری در نوع ایدیوپاتیک سرشتی می باشد و در بیماران ایزن منگر نیز اصلاح جراحی امکان پذیر نمی باشد لذا هدف درمان، کاهش سرعت پیشرفت بیماری و بهبود کیفیت زندگی است.

تاکنون درمان های مختلفی جهت کنترل پرفشاری شریان ریوی در کودکان استفاده شده از جمله آنالوگ های پروستاگلین (Iloprost & Treprostinil)، مهارکننده های رسپتوراندوتلین (Busentan & Sitaxentan) و مهارکننده های فسفودی استراز ۵ (sildenafil & tadalafil) (۷، ۸).

در سال های اخیر استفاده از مهارکننده های فسفودی استراز ۵ مورد توجه قرار گرفته و در این میان تادالافیل دارویی است که به صورت دوز واحد روزانه تجویز می شود و در مقایسه با سیلدنافیل که به صورت چهار مرتبه در روز استفاده می شود و به نظر می رسد پذیرش و تمایل بیشتر از طرف والدین و بیماران داشته باشد و تاکنون تحقیقات زیادی در مورد اثر دارو

در کودکان و نوجوانان انجام نگرفته است تا در صورت داشتن نتایج مثبت به علت استفاده تک‌دزی و راحت‌تر برای کنترل فشار شریان ریوی از آن در کودکان استفاده گردد، لذا این تحقیق به منظور بررسی اثر تادالافیل در کنترل پرفشاری شریان ریوی در کودکان و نوجوانان بین ۵ ماه تا ۱۵ سال انجام شد.

### روش بررسی

در این مطالعه که از نوع قبل و بعد می‌باشد ۲۰ بیمار ۵ ماهه تا ۱۵ ساله مبتلا به پرفشاری شریان ریوی که با مراجعه سرپایی به کلینیک خاتم‌الانبیاء طی سال‌های ۹۲ و ۹۳ با اکوکاردیوگرافی تشخیص داده شدند بر اساس اینکه قبلاً هیچ داروی کاهنده فشار شریان ریوی را دریافت نکرده بودند و بیماری مادرزادی قلبی آن‌ها قابل جراحی نبود انتخاب شدند اطلاعات مربوط به هر بیمار از قبیل سن، جنس، وزن، نوع بیماری مادرزادی قلبی، فشار متوسط شریان ریوی، شدت نارسایی دریچه تری کاسپید و اشباع اکسیژن شریانی در فرم‌های ویژه ثبت شد.

فشار متوسط شریان ریوی و شدت نارسایی تری کاسپید بر اساس اندکس‌ها یا اکوکاردیوگرافی بدین صورت که فشار شریان ریوی و مقاومت عروق ریوی بر اساس گرادیان رگورژیتاسیون دریچه ریوی (pulmonary regurgitation) و سرعت تسریع شریان ریوی (pulmonary acceleration time) تعیین می‌شد و میزان اشباع اکسیژن شریانی بر اساس پالس اکسی متری از انگشت شست بیماران تعیین می‌شد.

در این مطالعه چنانچه علت هیپرتانسیون ریوی بیماری مادرزادی قلبی بود از طریق اکوکاردیوگرافی مشخص می‌شد در غیر این صورت هیپرتانسیون ریوی از نوع ایدیوپاتیک تلقی می‌شد. اکوکاردیوگرافی در ابتدا و شش ماه بعد توسط یک پزشک و یک دستگاه اکوکاردیوگرافی و در وضعیت خوابیده به پشت انجام شد.

لازم به ذکر است که بیماران مبتلا به هیپرتانسیون ریوی هیچ داروی کاهنده فشار شریان ریوی مصرف نمی‌کردند. این بیماران فقط تحت درمان با دیگوکسین بودند. همچنین هیچ‌یک از بیماران در طی شش ماه آینده با توجه به شرایط کاندید عمل جراحی نبودند.

معیارهای ورود به مطالعه بدین صورت بود که بیماران مبتلا به هیپرتانسیون شریان ریوی اولیه یا ثانویه در رنج سنی ۵ ماهه تا ۱۵ ساله باشند و اگر داروی کاهنده فشار شریان ریوی در گذشته مصرف می‌کردند یا بیماری قلبی‌شان قابل اصلاح با جراحی بود از مطالعه خارج می‌شدند.

سپس بیماران تحت درمان با قرص تادالافیل خوراکی ۱۰ میلی گرم تولیدی شرکت دارویی کیش مدیفارم، به میزان نیم میلی گرم برحسب کیلوگرم حداکثر ۲۰ میلی گرم روزانه در یک دوز واحد قرار می‌گرفتند. هیچ دارونمایی برای مقایسه با تادالافیل بکار گرفته نشد. بعد از ۶ ماه مجدداً بیماران اکوکاردیوگرافی پالس اکسی متری می‌شدند. فشار متوسط شریان ریوی و شدت نارسایی تری کاسپید و درصد اشباع اکسیژن شریانی در همان فرم‌ها به ثبت می‌رسید.

اطلاعات در محیط نرم افزار SPSS به کامپیوتر وارد شد و شاخص‌ها و جداول مورد نیاز تهیه و از آزمون آماری Chi-square برای تعیین رابطه بین متغیرهای کیفی و از آزمون T-test برای مقایسه میانگین‌ها استفاده گردید.

### نتایج

بیست کودک شامل ۹ دختر (۴۵٪) و ۱۱ پسر (۵۵٪) در محدوده سنی ۵-۱۵ سال و با میانگین سن ۶/۱۴۵۰ سال و انحراف معیار ۵/۳۰۶ سال بررسی شدند. از مجموع ۲۰ بیمار، ۹ بیمار در گروه هیپرتانسیون ایدیوپاتیک ریوی و ۱۱ بیمار در گروه هیپرتانسیون ریوی ثانویه قرار گرفتند. بیمارانی که هیپرتانسیون ریوی ثانویه داشتند، ۲ نفر دارای دریچه آئورت هیپوپلاستیک، ۸ بیمار Large VSD (ventricular septal defect) داشتند که با توجه به دیر تشخیص دادن آن باعث ایجاد سندرم ایزن منگر در این بیماران شد، یک بیمار Severe MS (دریچه‌ی میترا هیپوپلاستیک) داشت که با توجه به ۵ ماهه بودن بیمار امکان عمل جراحی وجود نداشت. بیماران به مدت شش ماه تحت درمان با تادالافیل خوراکی قرار گرفتند و نتایج بعد از شش ماه بدین شرح بود.

در بررسی نمونه‌ها میانگین فشار متوسط شریان ریوی قبل از دادن دارو ۵۲/۳۰ mmHg با انحراف معیار ۷/۹۴۸ و بعد از دادن دارو

مصرف تادالافیل تأثیر آماری معنی‌داری در کاهش فشار ریوی داشته است ( $P < 0.0001$ ) (جدول ۱).  
 mmHg ۳۳/۵۵ با انحراف معیار ۱۰/۳۴۴ بود که به صورت میانگین ۱۸/۷۵ میلی‌متر جیوه فشار شریان ریوی بعد از مصرف تادالافیل کاهش داشته است که با استفاده از آزمون Paired t-test نشان داد

جدول ۱: فشار متوسط شریان ریوی قبل و بعد از مصرف داروی تادالافیل

	میانگین	انحراف معیار	
P-Value < 0.0001	۵۲.۳۰ mmHg	۷.۹۴۸	فشار متوسط شریان ریوی قبل از مصرف دارو
	۳۳.۵۵ mmHg	۱۰.۳۴۴	فشار متوسط شریان ریوی بعد از مصرف دارو

میزان  $p = 0.001$  به دست آمد که نشان می‌دهد دادن دارو تأثیر آماری معناداری در کاهش نارسایی تریکوسپید داشته است (جدول ۲).  
 میانگین نارسایی تریکوسپید قبل از دادن دارو، ۱/۸۰ پلاس با انحراف معیار ۰/۶۹۶ و بعد دادن دارو، ۱/۱۵ پلاس با انحراف معیار ۰/۳۶۶ بود با استفاده از آنالیز آماری Friedman test

جدول شماره ۲: شدت نارسایی دریچه تریکوسپید قبل و بعد از مصرف داروی تادالافیل

	میانگین	انحراف معیار	
P-Value = 0.001	۱/۸۰ Plus	۰/۶۹۶	شدت نارسایی تریکوسپید قبل از مصرف دارو
	Plus ۱/۱۵	۰/۳۶۶	شدت نارسایی تریکوسپید بعد از مصرف دارو

با استفاده از آنالیز آماری t-test میزان  $p < 0.0001$  به دست آمد که نشان می‌دهد مصرف تادالافیل تأثیر معنی‌داری در افزایش اشباع اکسیژن شریانی داشته است (جدول ۳).  
 میانگین درصد اشباع اکسیژن شریانی قبل از دادن دارو ۸۲/۳۵٪ با انحراف معیار ۷/۴۰۰ و بعد دادن دارو ۸۶/۲۵٪ با انحراف معیار ۶/۴۹۶ بود که به صورت میانگین ۳/۹٪ به درصد اشباع اکسیژن شریانی بعد از مصرف تادالافیل اضافه شده است.

جدول ۳: میزان اشباع اکسیژن شریانی

	میانگین	انحراف معیار	
P-Value < 0.0001	۸۲/۳۵٪	۷/۴۰۰	اشباع اکسیژن شریانی قبل از مصرف دارو
	۸۶/۲۵٪	۶/۴۹۶	اشباع اکسیژن شریانی بعد از مصرف دارو

کاهش فشار شریان ریوی هم در جنس مذکر و در جنس مؤنث داشته است (جدول ۴).  
 میانگین فشار شریان ریوی بر اساس جنس قبل و پس از تادالافیل بیانگر آن است که تادالافیل تأثیر معنی‌داری در

جدول ۴: فشار شریان ریوی بر اساس جنسیت

P-value	میانگین		انحراف معیار			
	مؤنث	مذکر	مؤنث	مذکر		
P < 0.0001		mmHg ۵۰/۳۳	mmHg ۵۳/۹۱	۸/۵۷۳	۷/۴۰۹	فشار شریان ریوی قبل از مصرف دارو
		mmHg ۳۱/۴۴	mmHg ۳۵/۲۷	۱۰/۴۷۷	۱۰/۴۰۳	فشار شریان ریوی بعد از مصرف دارو

میانگین اشباع اکسیژن شریانی بر اساس جنس، قبل و پس از دادن دارو بیانگر آن است که دادن دارو بر روی میزان فشار اکسیژن در دو جنس تأثیرگذار بوده و باعث افزایش اشباع اکسیژن شریانی و تفاوت معنی‌دار شده است (جدول ۵).

جدول ۵: میزان اشباع اکسیژن شریانی بر اساس جنسیت

P-value	میانگین		انحراف معیار			
	مؤنث	مذکر	مؤنث	مذکر		
P=۰/۰۰۴	P=۰/۰۰۲	٪۸۴/۲۲	٪۸۰/۸۲	۷/۷۴۲	۷/۰۹۷	اشباع اکسیژن شریانی قبل از مصرف دارو
		٪۸۶/۸۹	٪۸۵/۷۳	۷/۷۶۹	۵/۵۸۷	اشباع اکسیژن شریانی بعد از مصرف دارو

سنجش کردیم و نیز از گرادیان رگورژیتاسیون دریچه ریوی و سرعت تسریع شریان ریوی در اکوکاردیوگرافی جهت برآورد فشار متوسط شریان ریوی و مقاومت عروق ریوی استفاده نمودیم، ولی از تست ورزش ۶ دقیقه‌ای و سطح پلاسمایی پپتید ناتریورتیک مغزی و کاتتریزاسیون قلبی استفاده نمودیم. هم‌چنین در مطالعه Takatsuki و همکاران تغییر دارو از سیلدنافیل به تادالافیل باعث کاهش فشار متوسط شریان ریوی و کاهش مقاومت عروق ریوی شد ولی تفاوتی در رگورژیتاسیون تری کاسپید، قطر دیاستولیک بطن راست، فشار متوسط دهلیز راست، اندکس قلبی، پپتیدناتریورتیک مغزی یا مسافت طی شده در ۶ دقیقه تست ورزش مشاهده نشد ولی تجویز تادالافیل در مرحله آغازین درمان منجر به بهبود همه این معیارها شد و در مطالعه ما نیز تادالافیل به تنهایی باعث بهبود فشار شریان ریوی و درصد اشباع اکسیژن شریانی و میزان نارسایی دریچه تری کاسپید شد.

هم‌چنین در مطالعه Takatsuki و همکاران (۱۰)، عوارض جانبی شامل سردرد، واکنش آلرژیک، احتقان بینی و میگرن برای بیمارانی که چه از ابتدا تحت درمان با تادالافیل بودند و چه تغییر دارو را از سیلدنافیل به تادالافیل تجربه کرده بودند، مشاهده گردید. در مطالعه ما ۷ نفر از بیماران دچار عارضه شدند که ۵ نفر از آنها پسران نوجوانی بودند که دچار ارکشن خفیف شدند که خودبه‌خود برطرف شد، ۱ نفر دچار سردرد و ۱ نفر دچار خارش خفیف شد که با مصرف هیدروکسی‌زین برطرف گردید.

در تحقیقی که در سال ۲۰۱۳ توسط Beheshtian و Sabri (۱۷) در بیمارستان امام حسین اصفهان انجام شد اثرات درمانی و عوارض جانبی سیلدنافیل و تادالافیل در کودکان و

در مورد عوارض دارویی درمان با تادالافیل در بیماران مذکور، ۵ بیمار (با سنین ۱۱، ۱۳، ۱۲ و ۱۵ ساله) بعد از دریافت تادالافیل دچار ارکشن خفیف ناخواسته شدند، که خود به خود برطرف شد، یک بیمار ۸ ساله دچار سردرد مختصر گشت و ۱ بیمار دچار خارش خفیف پوست شد که با مصرف هیدروکسی‌زین برطرف گردید (جدول ۶).

#### بحث

در تحقیق ما، معیارهای مورد سنجش، ارزیابی فشار شریان ریوی و میزان نارسایی دریچه تری کاسپید از طریق اکوکاردیوگرافی و میزان اشباع اکسیژن شریانی از طریق پالس اکسی‌متری بود. از مجموع ۲۰ بیمار ۹ بیمار در گروه پرفشاری ایدوپاتیک شریان ریوی و ۱۱ بیمار در گروه پرفشاری ثانویه شریان ریه قرار داشتند این بیماران فقط تحت درمان با داروی دیگوکسین بودند و هیچ داروی کاهنده فشار شریان ریوی را دریافت نمی‌کردند و بیماران تنها تحت درمان با تادالافیل به مدت شش ماه قرار گرفتند. در مطالعه‌ای که توسط Takatsuki و همکاران (۱۰) در سال ۲۰۱۲ در آمریکا روی ۳۳ بیمار مبتلا به PAH بعد از انتقال دارو از سیلدنافیل به تادالافیل یا دریافت ابتدایی تادالافیل بدون استفاده اولیه از سیلدنافیل انجام شد، معیارهای مورد سنجش مطالعه ارزیابی سطح پلاسمایی پپتید ناتریورتیک مغزی، اکوکاردیوگرافی، ظرفیت تحمل ورزش به‌صورت تست ورزش ۶ دقیقه‌ای، کاتتریزاسیون قلبی و functional class طبق who قبل و بعد از شروع تادالافیل بود.

اطلاعات اکوکاردیوگرافی دوبعدی شامل میزان رگورژیتاسیون دریچه تری کاسپید و گرادیان آن جهت تخمین فشار سیستولیک بطن راست و قطر پایان دیاستولیک بطن راست بود که ما نیز در اکوکاردیوگرافی همین پارامترها را

بودند ۱۹ کودک از ابتدا تحت درمان با تادالافیل قرار گرفتند و ۶ کودک از چند ماه قبل سیلدنافیل دریافت می‌کردند که دارویشان به تادالافیل تغییر کرد معیارهای پیگیری وضعیت همودینامیک و پارامترهای ایمنی دارو بود کاهش چشمگیری در فشار متوسط شریان ریوی بعد از شروع تادالافیل خوراکی از  $59/2 \pm 12/8$  به  $39/4 \pm 12/6$  با  $p < 0/01$  طی سه ماه مشاهده شد و نتیجه مشابهی هم در تغییر دارو از سیلدنافیل به تادالافیل مشاهده گردید. عارضه جانبی به جز تهوع، سردرد و فلاشینگ و احتقان بینی در تعداد کمی از بیماران مشاهده نشد.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به تحقیقات انجام‌شده و نتایج آماری به دست آمده، مبنی بر کاهش فشار شریان ریوی، کاهش نارسایی دریچه تری‌کاسپید و افزایش درصد اشباع اکسیژن شریانی به نظر می‌رسد که مصرف داروی تادالافیل در کودکان و نوجوانان مبتلا به هایپرتانسیون ریوی مؤثر می‌باشد، احتمالاً بتوان از آن به دلیل داشتن دوز واحد روزانه به‌جای سیلدنافیل در کاهش علائم و بهبود کیفیت زندگی کودکان و نوجوانان مبتلا به پرفشاری شریان ریوی استفاده نمود.

بزرگسالان مبتلا به هایپرتانسیون ریوی باهم مقایسه گردید. ۱۸ بیمار بین سنین ۴ تا ۲۴ سال به مدت چند ماه تا چند سال تحت درمان با سیلدنافیل بودند که دارویشان به تادالافیل تغییر یافت درحالی‌که بیماران ماقبل از شروع تادالافیل هیچ داروی کاهنده فشار شریان ریوی مصرف نمی‌کردند. لازم به ذکر است که مطالعه ما شیرخواران کمتر از یک سال را نیز در برمی‌گیرد. معیارهای موردسنجش اکوکاردیوگرافی، تست ورزش ۶ دقیقه‌ای و پالس اکسی‌متری و Function class بیماران طبق NYHA بود. بعد از شروع تادالافیل نتایج این معیارها به‌طور چشمگیری بهبودی داشت که با نتایج تحقیق ما بر اساس اکوکاردیوگرافی و پالس اکسی‌متری هم‌خوانی دارد در این مطالعه هیچ عارضه‌ای از داروی تادالافیل مشاهده نشد. مدت‌زمان ارزیابی و مقایسه معیارها در این تحقیق از زمان شروع تادالافیل به مدت ۶ هفته بود درحالی‌که در مطالعه ما این زمان ۶ ماه بود. در تحقیقی که توسط Shiva و همکاران (۲۱) در ساری و مازندران طی سال‌های ۲۰۱۳ و ۲۰۱۴ بر روی ۲۵ کودک در گروه سنی ۲ ماه تا ۵ سال مبتلا به هایپرتانسیون ریوی انجام شد، ۲۲ کودک مبتلا به بیماری مادرزادی قلبی و ۳ کودک پرفشاری پایدار شریان ریوی بررسی شدند. همه کودکان تحت درمان با دیگوکسین و کابتوبریل

#### References:

- 1- Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. "Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension." J pediatrics 157. 4 (2010): 528-32.
- 2- Latus H, Delhaas T, Schranz D, Apitz C. *Treatment of pulmonary arterial hypertension in children.* Nature Reviews Cardiology 2015; 12(4): 244-54.
- 3- Lopes AA, Flores PC, Diaz GF, Mesquita SM. *Congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension in South America (2013 Grover Conference series).* Pulmonary circulation 2014; 4(3): 370-77.
- 4- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, et al. *Pediatric pulmonary hypertension.* J American College Cardio 2013; 62(25 Suppl): D117-26.
- 5- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. *Survival in primary pulmonary hypertension the impact of epoprostenol therapy.* Circul 2002; 106(12): 1477-82.

- 6- 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 J 2004; 126(1\_suppl): 35S-62S.
- 7- Lichtblau M, Harzheim D, Ehlken N, Marra A, Pinado FP, Grunig E, et al. *Safety and Long-Term Efficacy of Transition from Sildenafil to Tadalafil due to Side Effects in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. Lung 2015; 193(1): 105-12.
- 8- Arif SA, Poon H. *Tadalafil: a long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. Clinical therapeutics 2011; 33(8): 993-1004.
- 9- Rosenzweig EB. *Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. Expert opinion on pharmacotherapy 2010; 11(1): 127-32.
- 10- Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. *Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension*. Pediatric cardio 2012; 33(5): 683-88.
- 11- Sitbon O, Savale L, Jais X, Montani D, Humbert M, Simonneau G. *[Treatment of pulmonary arterial hypertension]*. Presse medicale (Paris, France: 1983) 2014; 43(9): 981-93.
- 12- Chotigeat U, Champrasert M, Khorana M, Sangtaweasin V, Kanjanapattanakul W. *Iloprost inhalation for the treatment of severe persistent pulmonary hypertension of the newborn, experience at QSNICH*. J Med Asso Thailand = Chotmai het thangphaet 2014; 97 (Suppl 6): S89-94.
- 13- Feldman J, Im Y, Gill K. *Oral treprostinil diethanolamine for pulmonary arterial hypertension*. Expert review clinic pharmaco 2015; 8(1): 55-60.
- 14- Vizza CD, Letizia C, Petramala L, Badagliacca R, Poscia R, Zeponi E, et al. *Venous endothelin-1 (ET-1) and brain natriuretic peptide (BNP) plasma levels during 6-month bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension*. Regulatory peptides 2008; 151(1): 48-53.
- 15- McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N, et al. *Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension*. European Respiratory J 2005; 25(2): 244-49.
- 16- Claessen G, La Gerche A, Wielandts JY, Bogaert J, Van Cleemput J, Wuyts W, et al. *Exercise pathophysiology and sildenafil effects in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Heart 2015.
- 17- Sabri MR, Beheshtian E. *Comparison of the therapeutic and side effects of tadalafil and sildenafil in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension*. Pediatric cardio 2014; 35(4): 699-704.

- 18- Oudiz RJ, Brundage BH, Galie N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. *Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study*. J American College Cardio 2012; 60(8): 768-74.
- 19- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszezyk P, et al. *[Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism]*. European heart j 2008; 29(18): 2276-2315.
- 20- Wui ET, Ling LH, Yang H. *Severe aortic regurgitation: an exceptional cardiac manifestation of congenital rubella syndrome*. Inter J cardio 2006; 113(2): e46-7.
- 21- A shiva, M shiran, M Rafati, Zamani H, Babazadeh K, Saeedi M, et al. *Oral Tadalafil In Children With Pulmonary Arterial Hypertension*: J Drug Res 2015.



## ***Assessing the Efficacy of Tadalafil in Reducing Pulmonary Hypertension in Children and Adolescents Aged 5 Months-15 Years***

***Alipour MR(MD)<sup>1</sup>, Lookzade MH(MD)<sup>2</sup>, Motahari F(MD)<sup>\*3</sup>, Nemayande M(PhD)<sup>4</sup>***

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Shahid Sadughi Hospital of Yazd, Yazd, Iran

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Shahid Sadughi Hospital of Yazd, Yazd, Iran

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Shahid Sadughi Hospital of Yazd, Yazd, Iran

<sup>4</sup> Heart Department, Cardiovascular Research Center of Afshar Hospital, Yazd, Iran

**Received:** 1 Jun 2015

**Accepted:** 20 Aug 2015

### ***Abstract***

**Introduction:** Pulmonary arterial hypertension in children has consequences such as right ventricular failure and even death. Recently, the use of phosphodiesterase 5 inhibitors has been taken into account in the treatment of pulmonary hypertension, among which tadalafil is more acceptable by parents and patients due to its single dose per day compared to sildenafil which should be taken 4 times a day. Therefore, this study aimed to investigate the effect of tadalafil on reducing pulmonary artery pressure in children and adolescents aged 5 months to 15 years old.

**Methods:** This before and after type study entailed 20 patients of 5-month to 15-year with pulmonary arterial hypertension who had outpatient visits in Yazd Khatam-L-Anbiya clinic during 2013-2014. The participants were diagnosed by echocardiography, considering that they had not ever received any pulmonary arterial pressure lowering medicine up to now, whose congenital heart disease were inoperable. They were then treated using a single dose of oral tadalafil for 6 months. The collected data were analyzed using SPSS software via t-test and Chi-square tests.

**Results:** Mean of pulmonary arterial pressure before and six months after taking tadalafil were  $52.30 \pm 7.948$  mmHg and  $33/55 \pm 10/34$  mmHg, respectively, which on average it was decreased by 18.75 mmHg ( $p < 0.0001$ ). The mean of arterial oxygen saturation was reported  $\%82.45 \pm 7.14$  and  $\%86.25 \pm 6.496$  before and after taking tadalafil, respectively which was increased by 3.9% ( $p < 0.0001$ ). The severity of tricuspid failure was reduced from moderate to mild level. No serious complication was observed leading to drug discontinuation in the patients' follow-ups.

**Conclusion:** The study findings revealed that tadalafil drug is effective on the treatment of pulmonary arterial hypertension within children and adolescents. Moreover, it can be used instead of sildenafil, due to its single dose per day.

**Keywords:** Children; Pulmonary arterial hypertension; Tadalafil; Treatment

***This paper should be cited as:***

Alipour R, Lookzadeh H, Motahari F, Nemayande M. *Assessing the efficacy of tadalafil in reducing pulmonary hypertension in children and adolescents aged 5 months to 15 years*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(8): 790-98.

**\*Corresponding author: Tel: +989131597680, Email: dr.motahary@gmail.com**