الجمـهورية العـربية السـورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق – كلية الطب البشري

قسم الأطفال

فعالية السيلدينافيل في تدبير فرط التوتر الرئوي الناتج عن آفة رئوية عند الأطفال

The efficiency of SILDENAFIL in children with pulmonary hypertension owing to lung disease

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الماجستير في أمراض القلب عند الأطفال

إشراف

الأستاذة الدكتورة: هيام محمود

إعداد

الدكتور رمضان محمد علي سالم

كلمة شكر

الشكر كل الشكر إلى أساتذتنا الكرام الذين كانوا لنا عوناً على مسيرتنا العلمية

وأخص بالشكر الجزيل الأستاذة الدكتورة

هيام محمود

لتفضلها بالإشراف على هذه الرسالة

شكراً من القلب.....

إهداء.....

دعواتكم كانت سبباً للنجاح... دعمكم وتفانيكم سيبقى حاضراً في وجداني ماحييت..... شكراً من القلب

أمي و أبي

شريكة حياتي..سر نجاحي..مفتاح صبري على صعوبة المشوار

زوجتي

فلذة كبدي...شمعتي المضيئة في ظلام الأيام...ابنتي التي ستحمل اسمي

لارا

رفاق الدرب... من تجري في عروقي دمائهم...ماقدمتوه لي سيكون دينا ثقيل الرد

أخوتي

فرط التوتر الرئوي

Pulmonary hypertention (P.H)

التعريف: (28,5,1)

يعرف ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي P.H بقيمة وسطية له تتجاوز الـ 25 ملمز أثناء الراحة والـ 30 ملمز أثناء الجهد.

علماً أنه تقدر قيمة الضغط الانقباضي للشريان الرئوي PAP عند الشخص الطبيعي والذي يعيش بمستوى سطح البحر وفي حالة الراحة بـ 18-25 ملمز مع قيمة وسطية 12- 16 ملمز مع ملاحظة ارتفاع صامت سريري في قيمته مع التقدم بالعمر يقدر بـ 1 ملمز لكل 10 سنوات من العمر.

يمكن قياس الـ PAP بواسطة الايكو دوبلر للقلب والذي يعتبر اجراءً بسيطاً غير غازٍ مقارنة بقثطرة القلب الأيمن الأدق قياساً للـ PAP والأكثر موثوقية .

وتقيس قثطرة القلب الأيمن قيم الـ PAP إما مباشرة أو بقياس مشعرات هيمو ديناميكية رئوية قلبية أخرى تربطها مع قيمة الـ PAP العلاقة التالية:

$$PAP = PCP + (PVR * Q)$$

PCP= الضغط الشعري الرئوي

PVR= المقاومة الوعائية الرئوية

Q= نتاج القلب

ومن العلاقة السابقة يظهر أن التبدلات الحاصلة على أي من المشعرات السابقة ستؤثر على قيمة الـ PAP وبالتالي تساهم في فهم تأثير العديد من الأمراض والاضطرابات على الضغط الرئوي مسببة ارتفاعاً فيه.

تأثير الـ PCP:

يسمى أيضاً الضغط الاسفيني الرئوي وهو يعكس الضغط الوريدي الرئوي والضغط في أجواف القلب اليسرى والذي ارتفاعه سينعكس على الضغط الرئوي مسبباً مايسمى فرط الضغط الرئوي بعد الشعري وهذا يشاهد في العديد من أمراض القلب اليسرى كالتضيقات والقصورات الدسامية (التاجي والأبهري) وسوءء وظيفة البطين الأيسر ، وفي الداء الوريدي الرئوي المسد وآفات أخرى تضغط الأوردة الرئوية مثل تليف المنصف.

تأثير النتاج القلبي Q:

مع زيادة الحصيل القلبي إلى الدوران القلبي تحدث زيادة مرافقة في الـ PAP وهذا يشاهد في آفات القلب ذات الشنت الأيسر – الأيمن مثل VSD,ASD,PDA, وبعض الآفات المزرقة مثل TGA(مع VSD أو ASD) والجذع الشرياني المشترك والعود الوريدي الرئوي الشاذ التام والبطين الوحيد والتي يترافق فيها زيادة الـ Q مع نقص الأكسجة المؤثر بدوره على الـ PAP.

تأثير المقاومة الوعائية الرئوية PVR:

المسؤول عنها الشرينات الوعائية الرئوية (قبل الشعرية) لاحتواء جدرها على عضلات ملساء تخضع لتأثير العديد من العوامل المقبضة والموسعة وبالتالي الضابطة لـ PVR وبالتالي لـ PAP.

هذه العوامل وغيرها من الأسباب التشريحية والوظيفية تلعب دوراً هاماً في تبديل الـ PVR وبالتالي إحداث مايسمى فرط التوتر الرئوي قبل الشعري Pre capillary P.H ونذكر منها:

1- الصمات الرئوية الحادة والمزمنة.
2- بعض الطفيليات كالبلهارسيا التي قد تسد السرير الوعائي الرئوي بشكل كتلي مسببة ارتفاعاً في الـ PVR.
3- نقص الأكسجة الحاد أو المزمن بمافيها نقص الأكسجة المتقطع الذي قد يكون كافياً لأحداث PAH كما في توقف التنفس أثناء النوم SleepApnea.
4- بعض الآفات الرئوية كالتليف الرئوي الخلالي المنتشر والنفاخ الشامل ونوب الربو الشديدة التي تضغط السرير الوعائي الرئوي إما مباشرة بالآفة نفسها

أو بتأثير الضغط العالي ضمن الأسناخ الرئوية مسببةً ارتفاعاً في الـ PVR فضلاً عن نقص الأكسجة المرافق والمسيء بدوره للـ PVR.

5- الحماض وفرط لزوجة الدم وأهم أسبابها احمرار الدم.

6- عوامل كيمياوية جوالة في الدوران تلعب دوراً في تعديل المقاومة الوعائية الرئوية PVR مثل : الأنجيوتنسين، السيروتونين،اللوكوترين،البروستاسيكلين،البروستاغلاندينات،الترومبوكسان والهستامين وغيرها.

وتجدر الإشارة إلى أن المقاومة الوعائية السليمة في الرئة السليمة تتأقلم في البداية مع التبدلات الحاصلة في الـ PCP والـ Q محافظة على قيم طبيعية للضغط الرئوي لكن مع الوقت ومع استمرار الخلل تحدث تبدلات في الشرينات الرئوية مسببةً ارتفاعاً في المقاومة الوعائية الرئوية وبالتالي PAH

الآلية الإمراضية:(1,4)

أياً كان السبب في ارتفاع الضغط الرئوي فإن الخلل في النهاية يتركز في الشرينات الرئوية مع سوء وظيفة بطانتها بسبب نقص تصنيع ال NOوالبروستاسيكلين PGI2

فيها ذات الفعل الموسع الوعائي مقابل زيادة تصنيع كل من الاندوتيلين والترومبوكسان المحرضة للتقبض والتكاثر الوعائي.

إن خلل التوازن بين هذه العوامل الفعالة وعائياً يحرض تقبض جدر الشرينات الرئوية وتسمكها وتضيقها وتليفها وتكاثرها وتشكيل ضفائر وعائية تسبب خثار وعائي موضعي.

وعملية إعادة التشكل غير السوي هذه للسرير الوعائي الرئوي يسبب ارتفاعاً في الـ PVR وبالتالي ارتفاعاً في الـ PAP الذي ينعكس بدوره اجهاداً على البطين الرئوي وتوسعاً بالبطين الأيمن وتضخمه وسواء في وظيفته انتهاءً بقصور القلب الأيمن الذي يشكل سبب الوفاة الأشيع عند مرضى مرضى فرط التوتر الرئوي P.H.

وبالمقابل مع نقص الجريان الدموي عبر الرئة ينقص حجم الدم الوارد إلى القلب الأيسر والذي قد يكون ناقص الأكسجة أيضاً مما يشكل عبئاً على القلب الأيسر لضخ نتاج كافي من الأوكسجين لكل الجسم.

التصنيف السببي لفرط التوتر الرئوي: (28,20.7)

عرف فرط التوتر الرئوي لأول مرة عام 1891 ولاحقاً اعتمد مصطلحان لتصنيفه هما: البدئي primary عندما لايعرف له سبب والثانويsecondary بوجود مرض مستطبن مسبب.

لكن هذا التصنيف لم يعد يستخدم طبياً في الكثير من المراكز حالياً لكونه لا يعكس سببيات المرض بدقة وبالتالي امكانيات المعالجة والإنذار.

بناءً على هذا صنفت منظمة الصحة العالمية WHO مرضى فرط التوتر الرئوي في خمس مجموعات اعتماداً على السببيات وذلك في مؤتمر Venice2003،

1-المجموعة الأولى G1:

وتتضمن المجهول السبب ، العائلي، المرتبط بأمراض النسيج الضام ، الانتان بالHIV ،فرط توتر وريد الباب،آفات القلب الخلقية ذات الشنت الأيسر – الأيمن، تناول مضادات الشهية، بقاء فرط التوتر الشرياني المستمر عند الوليد، فرط التوتر الشرياني الرئوي مع إصابة وريدية أو شعرية رئوية مرافقة كما في الداء الوريدي الرئوي المسد والورام الشعري الرئوي.

وأضيف لاحقاً إلى هذه المجموعة : أدواء خزن الغليكوجين،داء غوشر، اعتلالات الخضاب، أمراض التكاثر النقوي،اسئصال الطحال وتوسع الشعريات الوراثي.

2- المجموعة الثانية G2:

فرط التوتر الرئوي التالي لآفات القلب الأيسر مثل سوء وظيفة البطين الأيسر ووظيفة الدسامات التاجي والأبهري.

3- المجموعة الثالثة G3:

فرط التوتر الرئوي المرتبط بنقص الأكسجة كما في أمراض الرئة الخلالية(تليف رئوي مجهول السبب، هيموسيدروز رئوي)، استنشاق جسم أجنبي مهمل لفترة طويلة، اضطراب نقص التهوية السنخية ،التعرض المزمن للإرتفاعات ، الشذوذات التطورية الرئوية وال COPD.

4-المجموعة الرابعة G4:

فرط التوتر الرئوي المرتبط بالداء الصـتمي أو الخـثاري الصمي المــزمن ويشمل الإنسداد الصمي الخثري للشريان الرئوي القاصي أو الداني والصمة الرئوية بسبب ورم أو جسم أجنبي أو طفيليات.

5-المجموعة الخامسةG5:

فرط التوتر الرئوي في سياق الساركوئيد ،الهيستوسيتوز، أو الإنضغاط الخارجي للبنى الوريدية الرئوية مثل حالات تليف المنصف.

لقد اعتبر هذا التصنيف خطوة ايجابية باتجاه تحديد إمكانيات العلاج والاستفادة منه وبالتالي تحديد الإنذار بحيث لانظطر لاستخدام دواء (لاسيما اذا كان باهظ الثمن) سوف لن يستفيد منه المريض أو قد يسبب تأثيراً معاكساً ويسيء لحالة المريض ومن الأمثلة على ذلك:

- في مرضى G2:إعطاء الموسعات الوعائية الحديثة قد يحرض وذمة رئة بسبب زيادة حجم الدوران الرئوي التالي للتوسع الوعائي الحاصل بدون امكانية ضخه بشكل سليم من القلب الأيسر بسبب مرض القلب الأيسر الأساسي.
- في مرضى G3:في حالة الآفات الرئوية الخلالية الشديدة فإن إعطاء الموسعات الوعائية الرئوية قد يخل بنسبة التهوية – تروية (V/Q) لأنه سيحسن تروية الأماكن ناقصة التهوية بشدة مسبباً بذلك مزيداً من نقص اشباع الدم باالأوكسجين.
- في مرضى G4:في الداء الصمي الخثري المزمن لن يجدي اعطاء الموسعات الوعائية لأن العلاج قد يكون أساساً جراحي باستئصال بطانة الشريان في حال وضع التشخيص الأكيد له.

التصنيف حسب درجة فرط التوتر الرئوي : (13)

حسب الضغط الوسطي للشريان الرئوي مقاس عبر القثطرة القلبية:

- خفيف (25-40) ملم زئبقي.
- متوسط (41-55) ملم زئبقي.
- شديد > 55 ملم زئبقي.

حسب الضغط الانقباضي للشريان الرئوي مقاس بالصدى القلبي :

- الطبيعي 18-25 ملم زئبقي .
- الخفيف 30- 40 ملم زئبقي .
- المتوسط 40-70 ملم زئبقي .
- الشديد > 70 ملم زئبقي .

التصنيف حسب التبدلات الهيموديناميكية الملاحظة في القثطرة القلبية:

(12,19)

1- قبل الشعريات الرئوية:

- الضغط الرئوي الوسطي > 25 ملم زئبقي.
- الضغط الاسفيني< 15 ملم زئبقي.
- المقاومة الوعائية الرئوية > 3 وحدة وود.
- يشاهد فرط التوتر الرئوي قبل الشعريات الرئوية في :
  - فرط التوتر الرئوي الشرياني.
  - أمراض الرئة – نقص الأكسجة.
  - الخثار المزمن والصمات الرئوية.

2- مختلطة:

- الضغط الرئوي الوسطي > 25 ملم زئبقي.
- الضغط الاسفيني > 15 ملم زئبقي.
- المقاومة الوعائية الرئوية >3 وحدة وود.

3- بعد الشعريات الرئوية:

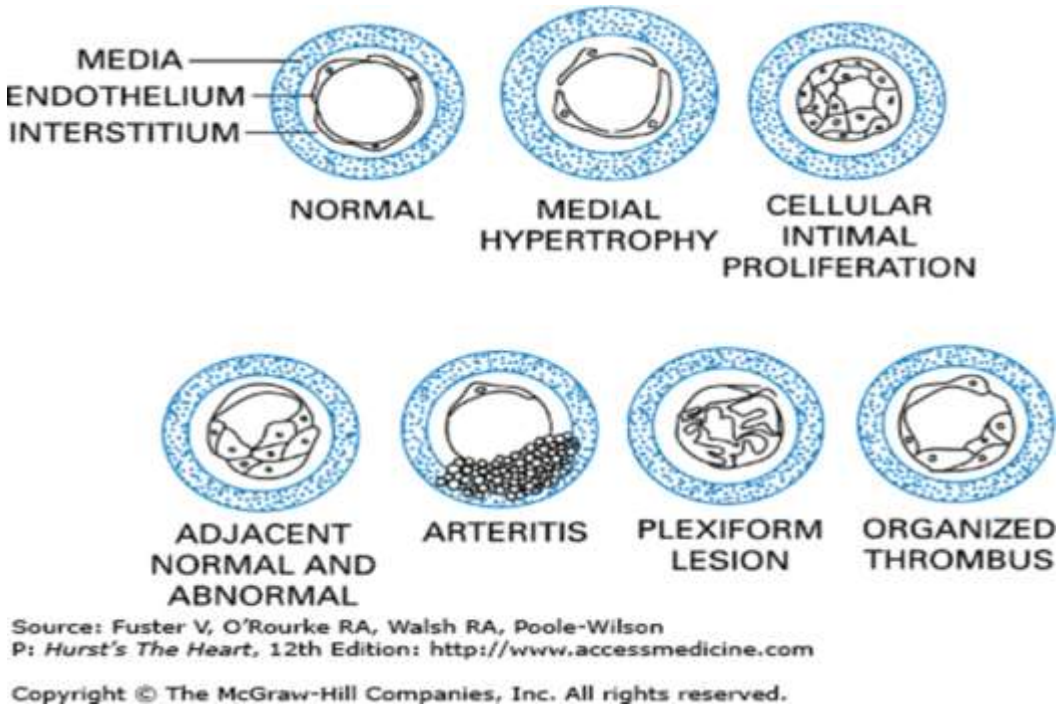
- الضغط الرئوي الوسطي > 25 ملم زئبقي.
- الضغط الاسفيني > 15 ملم زئبقي.
- المقاومة الوعائية الرئوية طبيعية.
- يشاهد فرط التوتر الرئوي بعد الشعريات الرئوية في:
  - ارتفاع ضغط الأوردة الرئوية.
  - انضغاط الأوردة الرئوية.
  - الورم المخاطي .
  - القلب ثلاثي الأذينات.
  - أمراض الصمام التاجي.
  - اعتلالات العضلة القلبية.

التصنيف حسب التبدلات التشريحية المرضية للأوعية الرئوية (تصنيف ادوارد EDWARDS CLASSIFICATION): (24,28)

- الدرجة الأولى: فرط تصنع الطبقة الوسطى في الشرايين الرئوية الصغيرة.

- الدرجة الثانية: فرط تصنع البطانة الوعائية في الشرايين الرئوية الصغيرة و الشرينات الرئوية.
- الدرجة الثالثة: تليف الطبقة البطانية وتسمكها مع انسداد أحياناً في لمعة الشرايين الرئوية الصغيرة والشرينات.
- الدرجة الرابعة: ترقي إصابة الشرايين العضلية حيث تتوسع مع فرط تنمي البطانة الوعائية ،ظهور الأشكال الضفيرية ،تشكل صمات وعائية في اللمعة.
- الدرجة الخامسة: ترقق وتليف الطبقة المتوسطة في المناطق المتوسعة.
- الدرجة السادسة: تنخر جدران الأوعية الرئوية مع ارتكاس التهابي وتشكل نسيج حبيبومي حول المناطق المتنخرة.

كمايتوضح في الشكل التالي:



الشكل رقم(1) يوضح التبدلات التشريحية المرضية للأوعية الرئوية

انتشار فرط التوتر الرئوي – المجموعة G3 :(حسب تصنيف منظمة الصحةالعالمية عام 2008) (26,15،)

إن انتشار فرط التوتر الرئوي P.Hالناتج عن آفات رئوية غير مدروس بشكل دقيق.إحدى الدراسات الحشدية أظهرت أن 32% من مرضى الآفات الرئوية الخلالية يكون لديهم فرط توتر رئوي وذلك بالإستعانة بقياس ضغط البطين الأيمن عن طريق القثطرة.

وتعطي هذه الدراسة معلومات غير دقيقة تماماً حول انتشار المرض عند هذه الفئة لأنها اعتبرت المرضى هم الذين يكون لديهم الضغط الشرياني الرئوي أكبر أو يساوي 35 ملمز وذلك أعلى من الحد المعتمد في تعريف فرط التوتر الرئوي.

هنالك معلومات محدودة حول انتشار فرط التوتر الشرياني PH الناتج عن أنواع محددة من أمراض الرئة الخلالية .

على أية حال يبدو أن PH أكثر وضوحاً في الهستو سيتوز الرئوي، الأمراض الغرائية التي تصيب الرئتين، الساركوئيد،التليف الرئوي مجهول السبب.

- داء الهيستوسيتوز الرئوي (PLCH) يعتبر سبب شائع لفرط التوتر الرئوي عند مرضى المجموعة الثالثة G3 ،حيث أظهرت إحدى الدراسات الحشدية الراجعة والتي شملت 123 مريض P.H ، 17 مريض منهم وصف لديهم PLCH.
  P.Hكان أكثر شيوعاً بين المرضى الذين لديهم تلف نسيج برانشيمي رئوي شامل ،وكان فرط التوتر الرئوي المرتبط بمرضى PLCH أكثر شيوعا من فرط التوتر الرئوي المرتبط بآفات الرئة الأخرى.
- أمراض النسيج الضام (CTDs) : معظم المعلومات حول فرط التوتر الرئوي الناتج عن هذه الأمراض تأتي من الدراسات التي أجريت على مرضى صلابة الجلد الجهازية.في إحدى الدراسات الحشدية الراجعة التي أجريت على 619 مريض صلابة جلد جهازية الذين تمت متابعتهم لمدة 6 شهور وذلك بوظائف الرئة وايكو القلب .حيث وجدت 23% منهم قد وصف لديهم آفات رئة خلالية ،19% وصف لديهم فرط توتر رئوي معزول، 18% وصف لديهم ترافق آفات الرئة الخلالية مع فرط توتر رئوي.
- الساركوئيد sarcoidosis:من الممكن أن نجد فرط التوتر الرئوي عند كل مريض مصاب بالساركوئيد ولكن الأشيع أن يكون بين مرضى الساركوئيد المتقدم . في دراسة حشدية راجعة أجريت على 212 مريض مصاب بالساركوئيد في اليابان والمتابعين بإجراء ايكو دوبلر للقلب وجد عند 12 مريض منهم(6%) أن الضغط الرئوي يكون أكبر من 40ملمز.وفي دراسة أخرى أجريت على 363 مريض بالساركوئيد (الذين كانوا ينتظرون زرع الرئة) أكتشف فرط التوتر الرئوي عند 74% من هؤلاء المرضى.

- تليف الرئة مجهول السبب(IPF) : الدراسات التي أجريت على هؤلاء المرضى أظهرت وجود فرط التوتر الرئوي P.H عند 8 – 34 %.

السريريات: (28,5)

القصة السريرية لمرضى فرط التوتر الرئوي غالباً ماتشير لبدء تدريجي لعسرة تنفسية وتعب وسعال غير منتج للقشع وألم صدري خنافي أو غشي وأحياناً زرقة ونفث دم.

قد نجد بحة صوت بسبب انضغاط العصب الحنجري الراجع بالشريان الرئوي المتوسع.

هذه الأعراض غير النوعية والبداية المخاتلة تساهم بتأخير التشخيص لاسيما بوجود آفة مؤهبة قلبية أو صدرية تعزى عادة إليها هذه الأعراض.

بالفحص السريري للمريض:

نلاحظ علامات العسرة التنفسية والسحب الوربي وربما الزرقة مع ملاحظة التبقرط والنبضان الوداجي وفشل النمو، وربما علامات أخرى توجه لوجود آفة مستبطنة.

بالجس قد نجد دفعة البطين الأيمن خلف القص ، وقد تجس الضخامة الكبدية ونتحرى الجذر الكبدي الوداجي والوذمات الإنطباعية في الطرفين السفليين والحبن.

بإصغاء الصدرقد نسمع وزيز وخراخر تشير لآفة صدرية وربما وذمة رئة أكثر ماتشاهد بوجود آفة قلب يسرى مسببة.

بإصغاء القلب أشيع الموجودات احتداد الصوت القلبي الثاني S2 وقد نسمع انقسام ثابت فيه. قد نسمع نفخة قصور الدسام الرئوي أو مثلث الشرف وربما الصوت الثالث S3 أو الصوت الرابع S4 في الجانب الأيمن من القلب.

المخبريات: (18,11)

ليس هناك مخبريات نوعية لتشخيص P.H لكن الإجراءات المخبرية المجراة والمطلوبةهي للحاجة للتصنيف السببي لـ P.H كما سنرى لاحقاً.

كل المرضى يجب أن يجرى لهم تقييم مخبري شامل لغايتين : البحث عن إمكانية وجود سبب مستبطن لـ P.H وتقييم الوضع الصحي للمريض.

الفحوص المخبرية المبدئية تشمل:

- ☒ تعداد دموي عام CBC، تقييم كبدي، PT
- ☒ دراسة مناعية وغرائية (حسب التوجه السريري) لاسيما RF،ANA
- ☒ غازات الدم الشريانية لاستبعاد نقص الأكسجة بمافيها نقص الأكسجة الليلية وأثناء الجهد فبذلك يمكن التوجه ان كان التزويد بال O2 مفيد ويمكن من خلال تحليل غازات الدم استبعاد الحماض أيضاً.
- ☒ عند التوجه للإصابة بـ HIV أو عوز مناعي يجب اجراء التحاليل اللازمة وكذلك عند التوجه للـ IPAH لابد من إجراء مسح مبدئي لأمراض الدرق بمعايرة TSH.

صورة الصدر الشعاعية البسيطةCXR:

قد تشاهد ضخامة قلبية ، زيادة بقطر السرتين الرئويتين،ضخامة الأذينة اليمنى وتبارز الجذع الرئوي وفروعه.

تخطيط القلب الكهربائي ECG:

قد تشاهد علامات ضخامة البطين الأيمن ، توسع الأذينة اليمنى، محور قلب أيمن،تبدلات ST و T وحصار غصن أيمن ونادراً مايكون طبيعي.

ايكودوبلر للقلب:

يكشف التبدلات في أجواف وصمامات القلب اليمنى ويقيس الضغط الانقباضي في البطين الأيمن وضغط الشريان الرئوي، فضلاص عن كشف آفات القلب الأخرى المرافقة.

إجراءات أكثر نوعية:

وظائف الرئة، التصوير الطبقي المحوري للصدر، خزعة الرئة وتصويلر التهوية والتروية الرئوية.

والإجراء الأخير لتفريق الصمات الخثرية المزمنة عن IPAH واذا اقترح التصوير وجود داء صمي فإن تصوير أوعية الرئة مستطب.

قثطرة القلب الأيمن:

اجراء غازٍ لكنه الأكثر موثوقية لقياس الضغط الرئوي والمشعرات الهيمو-ديناميكية الأخرى المرتبطة بقيمة الضغط الرئوي والتي لايمكن قياسها بالأيكودوبلر مثل PVR و PCP ونتاج القلب مع إمكانية كشف تضيقات الشريان الرئوي القاصية والتحويلات الخفية.

ويعتبر اجراء القثطرة واجب لتأكيد تشخيص P.H لكن عموماً يفضل تأجيلها حتى يتم تقرير الحاجة لما يسمى العلاج المتقدم والذي سيرد لاحقاً.

علاج فرط التوتر الرئوي: (28,15)

يهدف علاج فرط التوتر الرئوي إلى:

1. تحسين الأعراض وبالتالي تحسين نوعية الحياة ولأجل ذلك تستخدم عدة وسائل لتقييم التحسن السريري أشيعها اختبار تحديد مسافة سير 6 دقائق(6MWT).

ويمكن استخدام التصنيف الوظيفي لـ WHO وجمعية نيويورك لأمراض القلب NYHA التي صنفت المرض لأربع درجات حسب تحمل الجهد وهي:

- الدرجة الأولى:لاتحدد بالفعالية الفيزيائية العادية حيث معها لاتحدث أعراض سريرية
- الدرجة الثانية: تحدد خفيف بالفعالية الفيزيائية العادية وهؤلاء لاعرضيون أثناء الراحة
- الدرجة الثالثة: تحدد واضح للفعالية الفيزيائية العادية وهم أيضاً لاعرضيون أثناء الراحة
- الدرجة الرابعة:عدم القدرة على اجراء أي فعالية فيزيائية دون ظهور أعراض سريرية وهؤلاء قد يعانون من الزلة و/ أو التعب أثناء الراحة

2. تحسين هيموديناميكية القلب والرئة.
3. زيادة معدل البقيا.

والأمور التي يجب أن تأخذ بعين الإعتبار :

- الخطوة الأولى للتدبير الناجح للـ P.H هي بالتشخيص المبكر للمرض لأن المرض المتقدم قد يكون أقل استجابة للعلاج.
- يجب إجراء الدراسة الكاملة لكل مريض بغية إلحاقه بإحدى مجموعات التصنيف السببي للـ P.H.
- يجب قبل بدء العلاج تحديد شدة فرط التوتر الرئوي ودرجته الوظيفية ليكون قاعدة يحدد بناءً عليها التحسن والإستجابة للعلاج.

يصنف العلاج إلى :

العلاج الأولي primary therapy: للإشارة لعلاج السبب المستبطن والعلاج العرضي وهو مستطب عند كل المرضى إذا مااعتقد باحتمالية الفائدة.

العلاج المتقدمsecondary therapy:للإشارة للعلاج بمجموعة عوامل موجهة لإعاضة النقص الحاصل في الـ NO و PGI2 في البطانة الةعائية وإنقاص تأثير الإندوثيلين على السرير الوعائي الرئوي.

فيما يتعلق بإمكانية التوجه للمعالجة الممكنة تبعاً للتصنيف السببي نذكر:

- في مرضى G1: يعتقد بعدم جدوى العلاج الأولي والمطلوب غالباً العلاج المتقدم.
- في مرضى G2: العلاج الأولي هو الأساس وهناك ظروف معينة تؤخذ بعين الإعتبار لتطبيق العلاج المتقدم دون السهو عن احتمال الإساءة للحالة
- في مرضى G3:العلاج الأولي المعتمد أساساً هو الأوكسجين وعند اقتراح استخدام العلاج المتقدم يجب توخي الحذر خوفاً من الإساءة لنسبة التهوية /تروية التي ستسيء بدورها لنقص الأكسجة.
- في مرضى G4: العلاج الأولي يشمل مضادات التخثر لدورها في منع تكرر الصمات الرئوية لكن فائدتها في تدبير P.H عند هذه المجموعة لازالت مثار للجدل.قد نلجأ أحياناً للجراحة أما العلاج المتقدم فيؤخذ بعين الأعتبار عند من بقي تصنيفهم من الدرجة 3 أو 4 رغم التدابير السابقة أو يستخدم كتمهيد للجراحة.
- في مرضى G5:العلاج الأولي للسبب هو الأساس رغم أن دراسات قليلية فقط بينت دور العلاج المتقدم في فرط التوتر الرئوي المرتبط بالساركوئيد فقط.

العلاج الأولي primary therapy: (12,6)

المدرات:

تنقص الإحتقان الكبدي والوذمة المحيطية ويجب الحذر من حدوث نقص نتاج القلب ولانظميات مرتبطة باستخدامها.

الأوكسجين:

هو حجر الأساس لمرضى G3 لكن يجب دوماً أخذه بعين الإعتبار عند كل مرضى P.H بغاية رفع إشباع الدم بالأوكسجين لأكثر من 90% أثناء الراحة.

مضادات التخثر:

إن مرضى الـ P.H أياً كانوا معرضون لخطر الخثار الرئوي الموضعي والصمات الخثرية بسبب الرقاد المديد وضعف الجريان الدموي في الرئة وتوسع أجواف القلب اليمنى والركودة الوريدية فضلاً عن احتمال وجود اضطراب مستبطن في التخثر.

ومما يسيء للحالة ضعف مطاوعة السرير الوعائي الرئوي لديهم والغير قابل للتكيف بحيث الصمة الرئوية الصغيرة قد تكون سبباً لتدهور هيمو ديناميكي شديد.

لكن عموماً من المقبول استخدام مضادات التخثر في IPAH و FPAH ومرضى G4 والمعرضين أكثر لخطر الصمات الخثارية كمرضى الرجفان الأذيني أو قصور القلب الشديد والدواء المختار هو الوارفرين.

الديجوكسين:

ثبت دوره عند مرضى G3 مع الإصابة بـ COPD وقصور القلب الثنائي الجانب. وعند مرضى الـ SVT بسبب سوء وظيفة البطين الأيمن.

التمارين الرياضية المراقبة:

ففي إحدى الدراسات لوحظ دورها في تحسين SO2 رغم عدم تحسن هيمو ديناميكية القلب والرئة بالمثل، ومع ذلك اقترحت الدراسة الرياضية كصاحبة دور أساسي في تدبير مرضى الـ P.H.

العلاج المتقدم secondary therapy: [12]

إن المجموعات الدوائية المدرجة هنا تهدف لتحسين التوسع الوعائي وتثبيط التكاثر الخلوي الحاصل في السرير الوعائي الرئوي وهي:

1. حاصرات الكلس CCBs:
كانت الدواء الأول المختار والذي تبين حالياً فائدته عند قلة من المرضى فقط بسبب تأثيره الموسع الوعائي دون تثبيط التكاثر الخلوي الوعائي، ويشير هذا بدوره إلى أن التقبض الوعائي هو حدثية شاذة مسيطرة عند قلة فقط من مرضى الـ P.H وهم من استجابو للعلاج بـ CCBs.
2. مشابهات البروستا سيكلين :
مثل Epoprostenol,Treprostinil,Iloprost.
3. حاصرات مستقبلات الإندوثيلين : Bosentan.
4. مثبطات أنزيم الفوسفو دي استراز5: Sildenafil.

كل مرضى الدرجة الثالثة والرابعة الذين فشل لديهم العلاج الأولي مرشحون للعلاج المتقدم وعموماً يجب أيضاً أخذ مايلي بعين الإعتبار عند اختيار المرضى :

- المعلومات حول هذه العلاجات مستخلصة من دراسات أجريت على مرضى IPAH ومرضى صلابة الجلد،لذلك يجب عند تطبيقها على المجموعات الأخرى توخي الحذر.
- يجب التفكير دوماً بمخاطر العلاج المتقدم كحدوث وذمة رئة مثلاً.
- العلاج قد يكون باهظ الثمن.

مقاربة عامة للعلاج المتقدم: [19,28]

كل المرضى المرشحون للعلاج المتقدم يجب أن يجرى لهم تققيم هيمو ديناميكي بقثطرة القلب الأيمن مع إجراء اختبار الإرتكاسية الوعائية الحاد acute vasreactivity test(A.V.T) الذي يتحرى التبدلات الهيموديناميكية القلبية والرئوية بعد إعطاء موسع وعائي قصير الأمد وايجابيته يشار لها بحدوث هبوط بالضغط الرئوي بمقدار 10 ملمز على الأقل بحيث تصبح قيمته دون 40 ملمز مع زيادة أو استقرار نتاج القلب مع تبدل طفيف في الضغط الجهازي.

وتكمن أهمية هذا الإختبار في أن ايجابيته ترشح المريض للعلاج بـ CCBs في حين سلبيته تجعل الأدوية الأخرى من العلاج المتقدم مستطبة.

في الحالات المعندة على هذه العلاجات قد نلجأ للعلاج الدوائي المشترك وعند فشل ذلك يبقى خيار زرع القلب والرئة أو خلق شنت أيمن – أيسر بخزع الحاجز الأذيني وارداً.

كل مرضى P.H البابي المنشأ ليسوا مرشحين لإجراء الإختبار السابق بسبب خطر تطور آثار عكسية سلبية خطرة لديهم.

حاصرات أقنية الكالسيوم CCBs:

ثبتت فعاليتها (في احدى الدراسات) في التحسن الهيموديناميكي والوظيفي وتحسن معدل البقيا لدى مرضى الـ P.H ايجابيي اختبار الارتكاسية الوعائية مقارنة بالمرضى سلبيي الإختبار.

لكن هذا التحسن والإنذار الجيدين قد يعزيان للعلاج نفسه وقد يعزيان للفعالية الوعائية نفسها للمرضى بمعزل عن العلاج.

الأدوية المستخدمة هي Amlodepin,Nifidepin,Diltiazem .

من الآثار الجانبية نذكر: سوء أداء البطين الأيمن عند مرضى الـ P.H التالي للداء الوريدي المسد،هبوط الضغط الشرياني،اضطراب نسبة التهوية – التروية في الرئة المريضة مسبباً مزيداً من نقص الأكسجة.

مقلدات البروستاسيكلينProstanoids:

Epoprostenol(Flolan): وهو أفضل مادرس يحسن المشعرات الهيموديناميكية والسعة الوظيفية ومعدل البقيا لمرضى IPAH ويعتقد أنه يعتبر الخط الأول لعلاج مرضى الـ P.H الدرجة الرابعة وظيفياً كون الدراسات على الأدوية الأخرى قليلة.

الدواء يحتاج إلى ضخ وريدي مستمر لقصر نصف عمره وذلك بمضخة محمولة مع المريض وتضخ عبر خط وريدي مركزي مع الحاجة لتبريد الدواء طيلة فترة الضخ لعدم ثباته في حرارة الغرفة.

من مخاطره حدوث ارتفاع ارتدادي حاد بالضغط الرئوي مهدد لحياة المريض في حال توقف الضخ المفاجئ.

ومن الآثار الجانبية الأخرى نذكر الآلام المفصلية والإسهال مع خطر هبوط الـBP.

Treprostinil(Remodulin): له أفضلية على الدواء السابق من حيث إمكانية التسريب المستمر تحت الجلد رغم إنه مؤلم ،مع نصف عمر أطول بحيث ايقاف الضخ المفاجيء ذو هامش أمان أكبر،كما أنه ثابت بحرارة الغرفة.

ILoprost: منه شكل إنشاقي ذو تأثير أكثر إنتقائية على أوعية الرئة وتأثير خفيف على المقاومة الوعائية الجهازية لكنه بحاجة لإنشاق متكرر أو مستمر.

له أيضاً شكل للضخ الوريدي بنصف عمر أطول من السابق.

حاصرات مستقبلات الإندوثيلين:

Bosentan(Tracleer): أيضاً يحسن الهيموديناميكيات وتحمل الجهد عند مرضى G1 مع تحسن معدل البقيا لمرضى IPAH ولم تدرس بقية الحالات.
من محاسنه إعطائه الفموي ومن مشاكله السمية الكبدية وكونه عامل ماسخ يمنع إعطاؤه للحوامل.

مثبطات أنزيم الـ PDE-5:

Sildenafel: ترافق استخدامه أيضاً بتحسن تحمل الجهد والهيموديناميكيات القلبية والرئوية لمرضى G1 ، أما تأثيراته على معدل البقيا وبقية أنماط الـP.H فلازالت قيد الدراسة.
أجريت دراسات عديدة حول فعالية وتأثير مثبطات PDE-5المختلفة والتي شملت Tadalafil،Vardenafil و Sildenafil على مرضى الـ P.H وتبين وجود اختلافات بينها من حيث بدء التأثيروالإنتقائية والتأثير على PO2 ووحده الـ Sildenafil ارتبط بتحسن الأكسجة الشريانية.

المعالجة المشتركة:

الخبرات قليلة فيها لكن الدراسات المبدئية تشير لمشاركة فعالة بين ILoprost و Bosentan والعديد الآخر من الدراسات يشير لفعالية أكبر بوجود مشاركة بين الـ sildenafil و ILoprost.

الجراحة:

خزع الحاجز الأذيني: لمرضى الزرقة أو قصور القلب الأيمن الشديد وذلك لإحداث شنت أيمن – أيسر يزيد الجريان الدموي الجهازي متجاوزاً السرير الوعائي الرئوي المريض.
إن نسبة الوفيات لازالت عالية مع صعوبة تحديد من يستفيد ومن لن يستفيد، لكن عموماً يمكن أخذ هذا الإجراء بعين الإعتبار لمرضى P.H الشديد

والمعند على كل ماسبق من العلاجات مع قصور قلب أيمن أو عند مرضى نقص نتاج القلب بسبب نقص إمتلاء البطين الأيسر الناجم عن الـP.H.

زرع القلب والرئة: هناك حالات نجاح في IPAH مع معدل بقيا يصل لـ 3 سنوات عند 50% من المرضى مع خطر تطور التهاب القصيبات الساد التالي للزرع مع احتمال غير معروف لعودة تطور IPAH بعد الزرع.

كما أن توقيت الزرع حرج جداً كون معدل بقيا المرضى المستطب لديهم الزرع قليل مع صعوبة ايجاد العضو الموافق.

المرشحون لهذا الإجراء هم مرضى الدرجة الوظيفية 3و4 رغم كل العلاجات السابقة.

هناك علاجات دوائية مستقبلية قيد الدراسة:

- العوامل المضادة لعامل النمو البطاني الوعائي Anti vascular Endothelial Growth Factor Agents
- مثبطات عود قبط السيروتونين الإنتقائية Reuptake Inhipitors Selective Serotonin
- عوامل فاتحة لأقنية البوتاسيوم K.Channel openers
- مثبطات المناعة
- الستاتينات Statins
- مثبطات التيروزين كيناز Tyrosine kinas Inhibitors
- الببتيد المعوي الفعال وعائياً VIP
- العلاج الجيني Gene Therapy

الإنذار: (11,19)

إن عدم معالجة فرط التوتر الرئوي تحمل معدل بقيا لايتجاوز 2 إلى 3 سنة بدءً من زمن التشخيص وسبب الوفاة الأساسي هو قصور القلب الأيمن (القلب الرئوي).

ومنذ عقدين تحسنت الإحصائيات والإنذار بشكل دراماتيكي مع توفر العلاجات الدوائية الحديثة وتوفر العناية الطبية للمرضى وفرص التشخيص الباكر.

الإنذار الحالي يشير إلى أنه حوالي 50-60% من المرضى رغم العلاجات الحديثة يعيشون قرابة الخمس سنوات بعد وضع التشخيص.

وذكر معدل البقيا في إحدى الدراسات عن فرط التوتر الرئوي عولج مرضاها بالـ Bosentan بـ 86% لمدة 3 سنوات ومع وجود عدة أدوية أخرى وإمكانية المشاركة بينها يتوقع أن يتحسن معدل البقيا.

ولايستغرب أن يفوق الـ 10 سنوات لكن التأثير الأكيد غير معروف حالياً كون الأدوية كلها لازالت حديثة الإستخدام.

السيلدينافيل SILDENAFIL: (28,11)

هو دواء موسع وعائي صنع لأول مرة على يد الكيميائي Pfizen Inc في بريطانيا حيث كان الهدف من تصنيعه وقتها ايجاد لعلاج فرط التوتر الشرياني الجهازي والخناق الصدري ، فتبين خلال الدراسات تأثيره الخفيف على الخناق مقابل إحداثه انتصاب فعال عند الذكور.

مما أدى لبدء تسويقه كدواء لعلاج الضعف الجنسي(العنانة) عند الذكور البالغين معتمد من قبل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA بدءً من عام 1998 م ولم يقر استخدامه كدواء لعلاج فرط التوتر الرئوي حتى عام 2005م.

التركيب الكيماويC22 H30 N6 O4 S

طريق الإعطاء والحركية الدوائية :

- يعطي السلدينافيل عن طريق الفم وهذا أحد الأمور الأساسية التي أعطيت له الأفضلية على بعض الأدوية الحديثة المستخدمة في علاج فرط التوتر الرئوي.
- يمكن أن يعطى تسريباً وريدياً خلال 20-30 دقيقة مع مخاطر أكبر لحدوث هبوط الضغط الشرياني الجهازي والصدمة التالية للتسريب.
- بعد الإعطاء الفموي يمتص الدواء سريعاً بمعزل عن علاقة ذلك بالوجبة الطعامية(عدا حالة الوجبة الدسمة التي تبطئ من امتصاصه وتؤخر ذروة تركيزه المصلي).
- في الأحوال العادية يبلغ الدواء ذروة تركيزه المصلي بعد 30- 120 دقيقة من موعد إعطاءه وتبلغ قيمة توفره الحيوي حوالي 40% من جرعته الفموية.
- بعد الإمتصاص الهضمي يرتبط السلدينافيل بنسبة تقارب 96% مع بروتينات المصل ويقدر نصف عمره الحيوي بـ 4 ساعات ونصف عمر

مستقلبه الفعال 4ساعات أيضاً بحيث يمكن تقسيم جرعته اليومية على 3 وحتى 6 جرعات (أي أن تفصل بين كل جرعتين 4 ساعات على الأقل).

- يستقلب الدواء في الكبد بفعل عدة خمائر أهمها CYP3A4 وcyp2c9 وتتشكل منه مستقلبات أهمها N.desmethyl sildenafil ذو فعالية تعادل نصف فعالية السلدينافيل نفسه.

تطرح هذه المستقلبات بمعظمها في الصفراء مع البراز بنسبة 80% والبقية تطرح بالبول لذلك في مرضى التشمع الكبدي والقصور الكلوي الشديد يزداد نصف عمر السلدينافيل وهذا يجب أخذه بعين الإعتبار .

كما يجب الإنتباه إلى أن تصفية الدواء من الجسم تنقص عند كبار السن حيث وجد أن التركيز الحر للسلدينافيل يزداد بنسبة 40 % عند كبار السن الأصحاء ممن تجاوزت أعمارهم الـ 65 سنة.

علماً أن التحال الدموي لايفيد في تبديل تركيز الدواء بسبب نسبة ارتباطه العالية ببروتينات المصل.

<u>مكان وآلية التأثير:</u>

المكان الأساسي المستهدف للسلدينافيل هو العضلات الملساء للأوعية الدموية لاسيما الرئوية وتحديداً خميرة الفوسفو دي استيراز PDE-5 الموجودة في موقع التأثير هذا (العضل الأملس الوعائي) بشكل أساسي .

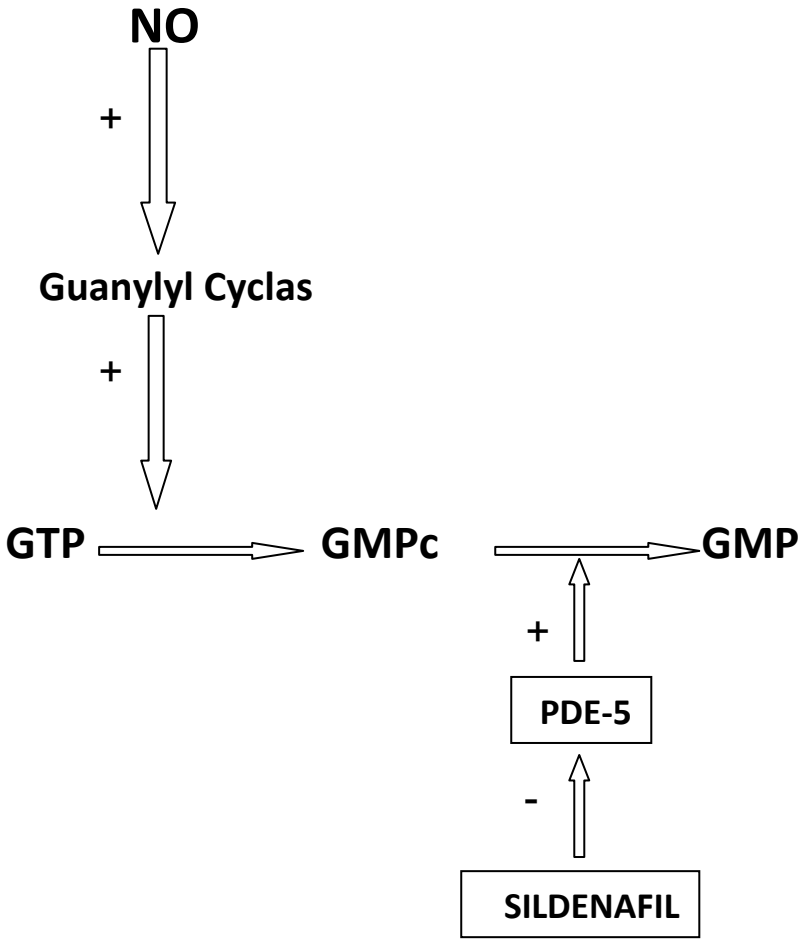
<u>خميرة PDE-5:</u>

هي أحد المماثرات ISOENZYMS الستة لخميرة فوسفو دي استراز والموجودة في العضل الأملس الوعائي والحشوي وفي الجسم الكهفي والصفيحات.

وهذا الأنزيم هو المسؤول عن قلب الغوانيدين أحادي الفوسفات الحلقي GMPc إلى GMPمزيلة بذلك تأثير الـ GMPc المرخي للعضل الأملس الوعائي.

والشكل التالي رقم (2) يوضح آلية التأثير:

في الخلية العضلية الملساء



+	تشير لتحريض التفاعل أو الخميرة
-	تشير لتثبيط التفاعل أو الخميرة

الشكل رقم (2) يوضح آلية عمل السلدينافيل

<u>بالنظر للمخطط السابق نجد:</u>

يتم في الخلية العضلية الملساء للأوعية الدموية تحويل غوانيدين ثلاثي الفوسفات GTP إلى GMPc ذو الفعل المرخي للعضل الأملس الوعائي وذلك بفعل خميرة الغوانيليل سيكلاز Guanylyl Cyclas (المحرضة بـ NO أوكسيد الآزوت الداخلي أو الخارجي المنشأ).

وهنا يتدخل الـ PDE-5 ليحرض تحويل GMPc إلى GMP خافضاً من تركيز الـ GMPc وابتالي إزالة التأثير المرخي للعضل الأملس.

دور السيلدينافيل يكون بتثبيط الـ PDE-5مطيلاً بذلك من عمر الـ GMPc وبالتالي يرفع تركيزه في العضل الأملس الوعائي مرخياً إياه لفترة أطول ممايسبب توسعاً وعائياً ةهو التأثير المرجو من استخدام هذا الدواء في حالتنا لعلاج فرط التوتر الرئوي.

يضاف لذلك أن تأثير السلدينافيل وتثبيطه لـ PDE-5 الموجودة في الصفيحات سيعزز دور الـ NO المضاد لتراص الصفيحات وبالتالي يثبط تشكيل الخثرات التي قد تلعب دوراً في سببية فرط التوتر الرئوي.

استخدامات SILDENAFIL عموماً: (28,11)

- علاج العجز الجنسي (العنانة) عند الذكور البالغين ، كما أنه ذكر له دور ايجابي عند الإناث البالغات المصابات بالضعف الجنسي والعقم من حيث تحسينه للتروية الدموية للبطانة الرحمية.
- علاج فرط التوتر الشرياني الرئوي وتحديداً(حسب الدراسات المبدئية) في علاج فرط التوتر الرئوي لمرضى المجموعة الأولى G1 (حسب التصنيف السببي الحديث لـ PAH) بمافيها فرط التوتر الرئوي المستمر عند الولدان والمعند على العلاج بـ NO الإنشاقي وكذلك في علاج فرط التوتر الرئوي التالي لجراحة القلب.
- يلعب الدواء دوراً -عند تطبيقه- في تسهيل الفطم عن NO المستنشق لمرضى فرط التوتر الرئوي.
- له دور واعد في علاج ظاهرة رينو ففي دراسات تمت عام 2005 تبين أن السلدينافيل أنقص مدة النوبة إالى أكثر من نصف زمنها الأصلي.

التأثيرات الجانبية لـ SILDENAFIL: (15,10)

كانت قليلة الشيوع وربما نادرة حتى مهملة في كثير من الدراسات العالمية حيث يعتبر السلدينافيل دواء جيد التحمل .

وارتبط ظهور التأثيرات الجانبية غالباً بجرعات تصل حتى 100 مغ عند الذكور أو عند من يستخدمونه مع مركبات النترات العضوية التي تعزز تأثيره وهذه الإستخدامات والجرعة لم نصل لها بالمعالجة عند الأطفال المصابين بفرط التوتر الرئوي PAH.

أشيع هذه التأثيرات الجانبية:

- ☒ عسر الهضم، حس انزعاج أو حرق بالشرسوف،غثيان، إسهال.
- ☒ صداع، ألم صدري أو عضلي أوفوق العانة،أرق،دوار.
- ☒ حس نمل أو خدر أو حرق في اليدين والقدمين.
- ☒ توهج FLASH ، احتقان بالأنف.
- ☒ طفح جلدي وحمامي.
- ☒ حرقة بولية.
- ☒ اضطرابات الرؤية: تشوش الرؤية ، رهاب الضوء ، اضطراب رؤية الألوان عابر(عيب برؤية اللونين الأخضر والأزرق)، وربما يعود ذلك لتثبيط خميرة PDE-5 الموجودة بالشبكية والضرورية لرؤية الألوان.

تأثيرات جانبية أخرى نادرة:

- ☒ عصبية: اختلاجات، حمى.
- ☒ قلبية وعائية:هبوط الضغط الشرياني الجهازي،تسرع القلب، احتشاء قلبي،لانظميات بطينية ،نزف دماغي ،نزف رئوي.
- ☒ بولية تناسلية: انتصاب مديد مؤلم،بيلة دموية ، انتان بولي.
- ☒ دموية: سوء وظيفة الصفيحات.
- ☒ تنفسية: صعوبة بالتنفس، رعاف(لاسيما عند مرضى النسيج الضام أو متعاطي مضادات فيتامين K)، التهاب أنف وجيوب.
- ☒ عينية: نقص رؤية،شفع،نزف عيني،حس حرق أو تورم بالعين،اعتلال شبكية عند الخديج(ذكرت حالة وحيدة ترافقت مع تطبيق الدواء وريدياً)،مرض Non Arterittic Ischemic Optic Neuropathy(NAION)، اعتلال العصب البصري الإقفاري غير الشرياني السبب، وهو ينجم عن توقف لجريان الدم إلى العصب البصري وغالباً مايترافق مع استخدام الدواء عند مرضى الضعف الجنسي أي مع الجرعات العالية أو لدى مرضى الآفات القلبية والسكري والمدخنين وكبار السن الأكبر من عمر الـ 50 سنة أو من لديهم مرض عيني سابق بالخاصة.

هناك تأثيرات جانبية أخرى لم يتم ربطها بشكل موثوق وكامل بتعاطي السلدينافيل وهي نادرة جداً وتشمل:
- اضطراب سكر الدم لاسيما عند المرضى السكريين وتتظاهر بالقلق والإضطرابات السلوكية الشبيهة بحالة الثمل وتشوش الرؤية والتعرق البارد والتخليط وصعوبة التركيز والجوع الشديد والنعاس أو صعوبة النوم والوهن والصداع والخفقان.

- الألم العضلي
- جفاف العينين والفم مع جفاف الجلد وتقشره واحمراره.
- ضخامة الأثداء
- صمم
- سعال مع قشع مدمى
- سوء أعراض الربو

وبكل الأحوال يجب مراجعة الطبيب المعالج عند ظهور أي عرض من الأعراض سابقة الذكر للمتابعة وتقرير متابعة الدواء أو ايقافه، وأكثر التأثيرات الجانبية أهمية والتي تحتاج لإيقاف الدواء هي:

- ✓ اضطرابات الرؤية
- ✓ الألم الصدري
- ✓ الحكة والطفح
- ✓ صعوبة التنفس
- ✓ انتصاب مديد أكثر من 4 ساعات

محاذير تطبيق SILDENAFIL:

- وجود سوابق تحسس للسلدينافيل وهذا يعتبر مضاد استطباب لاتسخدامه.
- الحمل:لم يثبت أي تأثير مشوه أو مؤذٍ للجنين من قبل هذا الدواء لكنه لم يدرس جيداً عند الحوامل ،ورغم هذا يعتبر من أدوية المجموعة B التي تعطى أثناء الحمل.
- الإرضاع الوالدي: لم يعرف بعد فيما إذا كان هذا الدواء يفرز مع حليب الثدي، لكن القرار بإعطائه أثناء الإرضاع بحاجة لاستشارة الطبيب المتابع.
- مشاكل صحية عند المريض تستدعي استشارة الطبيب المعالج ودراسة كل حالة على حدا لتقرير المتابعة بالمقارنة بين سلبيات وايجابيات المعالجة المطروحة، وتشمل هذه المشاكل:

- السكري
- فرط شحوم الدم
- مشاكل نزفية
- أمراض القلب الإكليلة
- اللانظميات القلبية
- قصور القلب
- التهاب الشبكية الصباغي
- التدخين
- ارتفاع أو هبوط الضغط الشرياني الجهازي

ملاحظة:

يأخذ التقييم القلبي الوعائي ماقبل البدء بالسلدينافيل موقعاً مهماً في التقييم البدئي للمريض، لأن هنالك مرضى قد يتأثرون بشكل كبير بإعطاء الموسعات الوعائية مثل مرضى الإضطرابات الإنباتية أو انسداد مخرج البطين الأيسر أو نقص الحجم الوعائي.

كذلك من المشاكل الصحية التي يجب أن تؤخذ بعين الإعتبار عند مريض الـ PAH قبل تطبيق الدواء مايلي:

- فرط لزوجة الدم (اللوكيميا، المنجلي، احمرار الدم، فرط الصفيحات) والتي تزيد من خطر تطور الإنتصاب المديد عند المريض.
- بعض أمراض الكلية والكبد.
- الداء الوريدي الرئوي المسد،حيث أن استخدام السلدينافيل قد يسيء للإصابة ويسبب وذمة رئة لذلك لاينصح بإعطائه لهؤلاء المرضى.
- مرضى NAION حيث أن استخام السلدينافيل هنا يهدد بخطر تكرار الأقفار.
- سلامة دواء السلدينافيل غير معروفة عند مرضى الدم والقرحة الهضمية الفعالة.
- سلامة وفعالة السلدينافيل غير معروفة أيضاً عند الأطفال.

التداخلات الدوائية: (10,28)

هنالك أدوية يمنع إعطاؤها بالتزامن مع السلدينافيل وبالمقابل هنالك أدوية يمكن مشاركتها معه مع تخفيض جرعة الدواء أو أخذ احتياطات معينة ، وفي كلتا الحالتين تجب استشارة الطبيب المعالج وله القرار.

هذه الأدوية هي:

- حاصرات ألفا مثل Prazosin: وذلك بسبب تآزر الدوائين على إحداث هبوط ضغط شرياني جهازي شديد.
  وبالتالي أشارت التحذيرات إلى أن جرعة السلدينافيل الأعلى من 25 مع في حال المشاركة مع حاصرات ألفا يجب ألا تعطى خلال الأربع ساعات التالية لإعطاء حاصرات ألفا.
- Bosentan: حاصر لمستقبلات الإندوثيلين وذو تأثير موسع وعائي أيضاً ، وهو قد ينقص من التركيز المصلي للسيلدينافيل.
- مثبطات خميرة الـ CYP3A4 المستقلبة للسلدينافيل في الكبد مثل:
  الارثرومايسين – كلاريثرومايسين – سيرو فلوكساسين – مضادات الفطور الآزولية – سيميتدين – كينيدين – بروبوفول – فيراباميل – نيكارديبين
  هذه الأدوية قد تزيد من تركيز السلدينافيل في الدم مع زيادة احتمال ظهور آثاره الجانبية.
  ويعتبر كل من Ritonavir – ايترا كونازول – كيتو كونازول من المثبطات القوية لخميرة CYP3A4 مسببةً زيادة هامة في تركيز السلدينافيل المصلي عند المشاركة وبالتالي يجب هنا تخفيض جرعته.
- مضادات الصرع: كارمازبين، فينوباربيتال،فينتوئين وبعض الأدوية النفسية ، كلها تنقص من تركيز السلدينافيل في المصل.
- الريفامبيسين: قد ينقص من التأثير المصلي للسلدينافيل.
- النترات: مثل النتروغليسرين الذي يمنع إعطاؤه مع السلدينافيل خوفاً من حدوث هبوط بالضغط الشرياني الجهازي الشديد(تعتبر المشاركة هنا مضاد استطباب).
- الهيبارين ومضادات فيتامين k : حيث أن المشاركة قد يكون لها تأثير إضافي على زمن النزف وبالتالي زيادة خطر النزف.
- قد يتداخل الدواء مع بعض أدوية علاج الـ HIV.

وعلى أي حال وكما سبق يجب إخبار الطبيب المعالج عن أي دواء يتناوله المريض حتى قبل بدء العلاج بمافيها الأدوية المغذية كالفيتامينات والأدوية العشبية.

الجرعة والشكل الدوائي وطريقة الحفظ:

الشكل الدوائي:

الشكل الفموي بشكل أقراص Tablet تعرف بإسم Viagra(في الدول الغربية) بعيارات 25,50,100mg

ويستخدم لعلاج الضعف الجنسي كما يعرف بإسم Revatio بعيار 20mg ويستخدم لعلاج فرط التوتر الرئوي.

ذكر شكل جديد لازال محدود الإنتشار وهو شراب معلق suspension بتركيز 2.5 mg/ml وهو غير متوفر لدينا حالياً.

هنالك الشكل الوريدي للسلدينافيل وهو غير متوفر لدينا.

الجرعة الدوائية:

- الجرعة عند الكبار في علاج PAH هي 20 mg ثلاث مرات يومياً.
- عند الأطفال لايوجد جرعة متفق عليها حتى الآن وتعود للطبيب المعالج
- عند الولدان طبق مجال واسع للجرعات تراوحت مابين 0.3mg/kg مرتين إالى ثلاث مرات في اليوم وحتى 1mg/kg مرتين إلى اربع مرات في اليوم.
- عند الأطفال الرضع أيضاً طبق مجال واسع من الجرعات تراوحت مابين 0.25mg/kg ثلاث إلى 6 مرات يومياً، قد تزداد لتصل إلى 2mg/kg ست مرات يومياً.

طريقة الحفظ:

يحفظ الدواء بعيداً عن الحرارة والرطوبة والضوء ويمنع تجميده ويفضل الحفظ بدرجة حرارة الغرفة (15- 30 درجة مئوية).

أفضلية السيلدينافيل على العلاجات الأخرى الحديثة لـ P.H: (11.19)

لقد بينت الكثير من الدراسات أن معدل بقيا مرضى P.H بدون معالجة يتراوح مابين 6 شهور إلى 3 سنوات بعد وضع التشخيص.

ورغم العلاجات الحديثة التي أضافت بضع سنوات لمعدل البقيا إلا أنه فقط قرابة 60% ت من المرضى يعيشون لخمسة سنوات بعد التشخيص وحتى هؤلاء لازالو مهددين بخطر الموت المفاجىء في أي لحظة.

ومن جهة أخرى فإن هذه العلاجات الحديثة لها العديد من المساوئ المتعلقة بطريقة الإعطاء والحفظ والآثار الجانبية.

مما دعا إالى البحث عن دواء يتجاوز هذه المساوئ من جهة وذو فعالية جيدة تحسن من نوعية حياة مريض فرط التوتر الرئوي وتحسن معدل بقياهم من جهة أخرى .

الدراسة العملية

هدف الدراسة:

معرفة مدى فعالية SILDENAFIL في تحسين تحمل الجهد عند مرضى فرط التوتر الرئـوي عنـد الأطفال - الناتج عن آفة رئوية – وبالتالي تحـسين نـوعية الحيـاة وتخفـيف شـدة الاعتمادي علـى الأوكسـجين عنـد هـؤلاء المـرضى.

تصميم البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية تجريبية ،حيث تمت متابعة الأطفال عند القبول ولاحقاً أثناء المراجعة للعيادات الخارجية .

عينة الدراسة:

الأطفال المقبولين بفـرط توتر رئـوي من منشأ رئوي وينـدرجون ضمن المجموعة الثالثة G3 حسب تصـنيف WHO وذلك خـلال الفترة التي تبدأ من 2014/1/1 وحتى 2016/12/31 والبالغ عددهم (34) طفل وطفلة ويستبعد من الدراسة مرضى فرط التوتر الرئوي من المجموعات G1,G2,G4,G5

مكان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

- كانت قيمة الضغط الرئوي المقاس بالصدى القلبي تتراوح بين 45 ملم زئبقي إلى 170ملم زئبقي.
- بعد أخذ الموافقة المستنيرة من الأهل على دخول في الدراسة تم إجراء الصدى القلبي (الإيكو)وتشخيص الحالة والبدء بالعلاج باستخدام السلدينافيل بجرعة 2 مغ/كغ × 3.
  بالإضافة للعلاج الداعم بالأوكسجين لكل الأطفال والمدرات والديجوكسين في حالات قصور القلب الأيمن.

خطة العمل

- تم إجراء الصدى القلبي (الإيكو) لكل طفل في الدراسة بواسطة جهاز الإيكو المتوفر في مستشفى الأطفال الجامعي (Philips) وباستخدام prope7، حيث تم تسجيل قيمة الضغط الرئوي بشكل أساسي ونفي السبب القلبي لفرط التوتر الرئوي حتى تنطبق عليه شروط الدراسة.

- تقوم خطة الدراسة على تسجيل قيمة الضغط الرئوي لدى كل طفل وتقييمه بالمرحلة صفر من الدراسة (أثناء القبول) من حيث:

السريريات: الزلة التنفسية – السحب الوربي – الزرقة – عدد مرات التنفس خلال الدقيقة الواحدة
مخبرياً: غازات الدم الشعرية
شعاعياً: صورة الصدر

- المرحلة التالية هي البدء بالسلدينافيل بجرعة 2مغ/كغ×3 (بالطريق الفموي) بالإضافة للأوكسجين والأدوية الداعمة الأخرى في حال الحاجة لها.

تم استخدام استمارة البحث العلمي التالية:

استمارة بحث علمي

الرقم:

اسم المريض..... الجنس..... تاريخ القبول / /201

رقم الإضبارة.....تاريخ الولادة.....

سبب فرط التوتر الرئوي .....

قبل البدء بالعلاج:

السريريات	**عدد مرات التنفس:**	**/دقيقة**	**السحب**	◯	**الزرقة**	◯
غازات الدم						
صورة الصدر						
ايكو القلب						

بعد أسبوع من العلاج:

السريريات	**عدد مرات التنفس:**	**/دقيقة**	**السحب**	◯	**الزرقة**	◯
غازات الدم						
صورة الصدر						
ايكو القلب						

بعد 3 أشهر من العلاج:

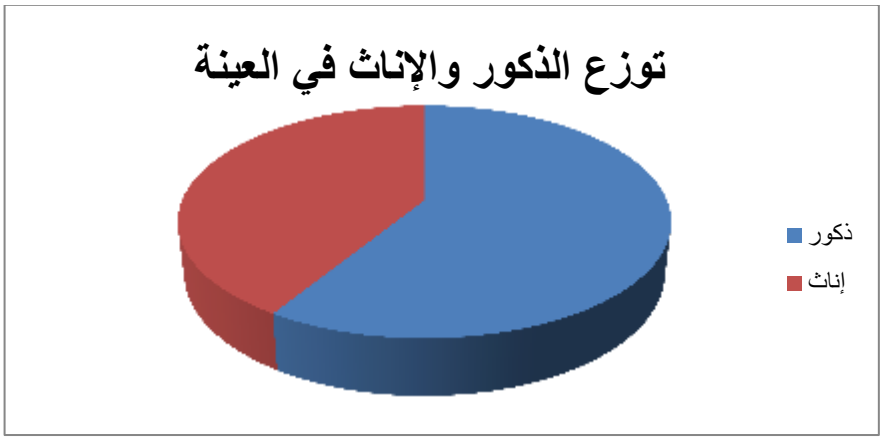
السريريات	**عدد مرات التنفس:**	**/دقيقة**	**السحب**	◯	**الزرقة**	◯
غازات الدم						
صورة الصدر						
ايكو القلب						

تم اختيار الأطفال للدخول بالدراسة وهم المندرجون تحت المجموعة الثالثة (G3) حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية **WHO.**

بلغ عدد الأطفال الإجمالي (34) توزعوا بين الذكور والإناث حسب ما يبينه الجدول رقم(1):

العينة	العدد	النسبة المئوية
الذكور	20	%59
الإناث	14	%41
المجموع	34	%100

جدول رقم (1)

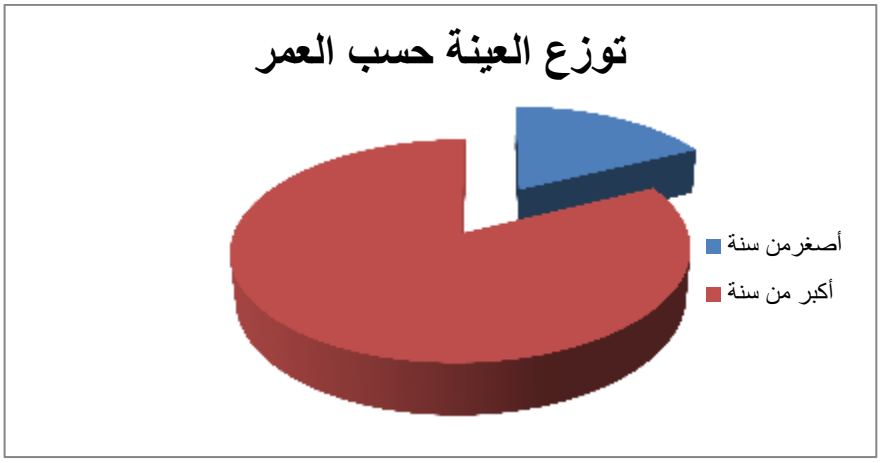


حيث يلاحظ أرجحية للمرضى الذكور مقارنة بالإناث

- تراوحن أعمار الأطفال مابين ثلاثة شهور و اثنتا عشر سنة والجدول التالي(رقم 2) يبين توزع الأطفال حسب (إذا كان العمر أقل من سنة و أكبر من سنة):

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
أقل من سنة	6	%18
أكبر من سنة	28	%82
المجموع	34	%100

جدول رقم (2)



- الجدول رقم (3) يبين توزع الذكور و الإناث حسب الفئات العمرية :

العينة	ذكور	إناث
أصغر من سنة	6	-
أكبر من سنة	14	14
المجموع	20	14

جدول رقم (3)

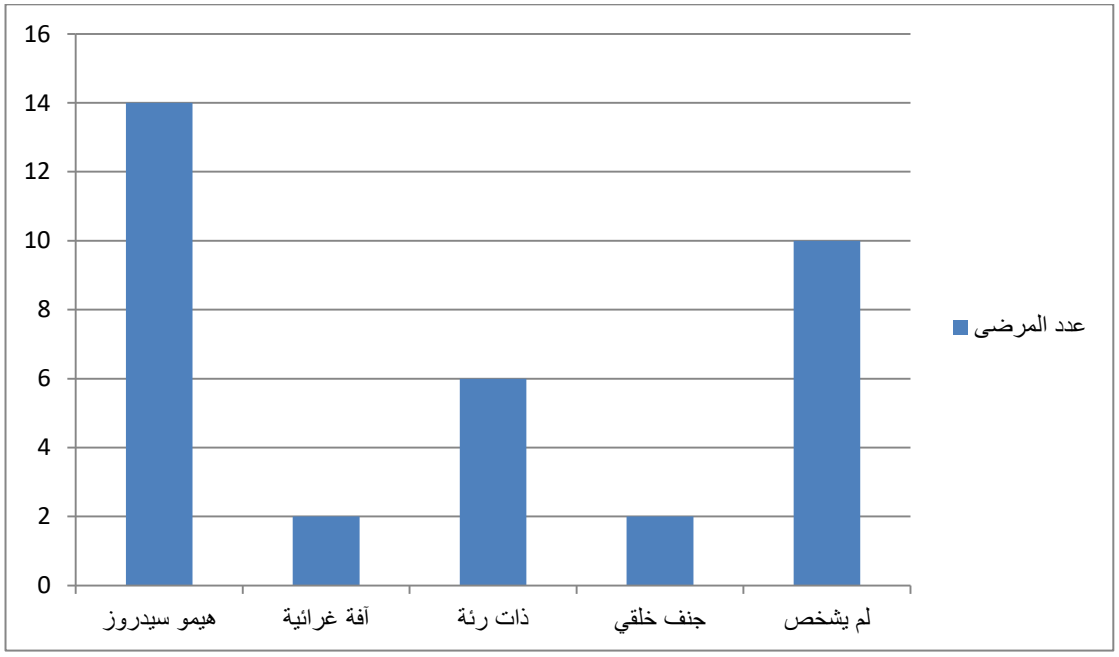
- توزعت أسباب فرط التوتر الرئوي للأطفال في عينة الدراسة إلى:
الهميوسيدروز – ذات الرئة – آفة غرائية – جنف خلقي – وبعض المرضى لم يتم الوصول إلى التشخيص النهائي إما بسبب الوفاة أو عدم مراجعة الطفل للمشفى ومتابعة نتائج الفحوص المشخصة.
والجدول التالي (رقم 4) يبين نسب الأطفال حسب المرض المشخص لفرط التوتر الرئوي:

سبب فرط التوترالرئوي	عدد المرضى	النسبة المئوية
الهيموسيدروز	14	%41
آفة غرائية	2	%6
ذات رئة	6	%18
جنف خلقي	2	%6
لم يتم تشخيصه	10	%29
المجموع	34	%100

جدول رقم (4)

كما يلاحظ من الجدول سيطرة للهيموسيدروز كسبب لفرط التوتر الرئوي ضمن مجموعة الدراسة بنسبة 41%
في حين 10 من أطفال العينة لم يتم الوصول للتشخيص النهائي لديهم.

المخطط التالي يبين توزع مرضى العينة وذلك حسب سبب فرط التوتر الرئوي



العلاج:

- تم البدء بالعلاج باستخدام السلدينافيل وبجرعة 2 مغ/كغ × 3

- تم استخدام أدوية داعمة مثل الديجوكسين والمدرات عند الأطفال الذين راجعوا بأعراض وعلامات لقصور القلب الأيمن.

- كل المرضى الأطفال تم اعطاؤهم الأوكسجين في مرحلة ما من مراحل الدراسة وخاصة عند بداية القبول.

- تم أخذ علامات سريرية (RR- سحب وربي- زرقة؟)

- تم أخذ علامات مخبرية : غازات الدم الشعرية.

- تم إجراء صورة صدر لكل طفل عند بداية التشخيص.

- هذا بالإضافة إلى ايكو القلب والذي من خلاله تم نفي وجود السبب القلبي لفرط التوتر الرئوي وقياسه وتبيان حالة القلب القلوصية.

- كل فحوصات غازات الدم أخذت والطفل موضوع على الأوكسجين.

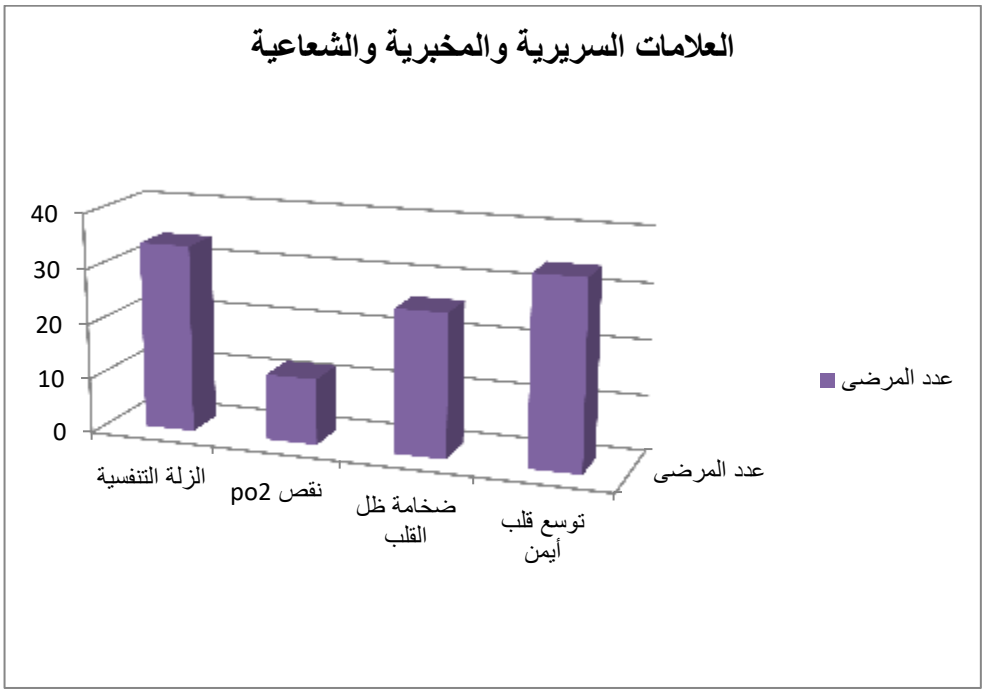
- تراوحت قيمة الضغط الرئوي بين 45 ملم ز وحتى 170 ملم ز.

- تم تسجيل العلامات السريرية والمخبرية والشعاعية عند القبول وكانت حسب ما هو موضح بالجدول رقم (5):

الأعراض والعلامات	العدد	النسبة المئوية
الزلة التنفسية	34	%100
نقص po2	12	%35
ضخامة بظل القلب على صورة الصدر	26	%76
توسع قلب أيمن	34	%100

جدول رقم (5)

- المخطط رقم (5) يوضح العلامات السريرية والمخبرية عند المرضى:

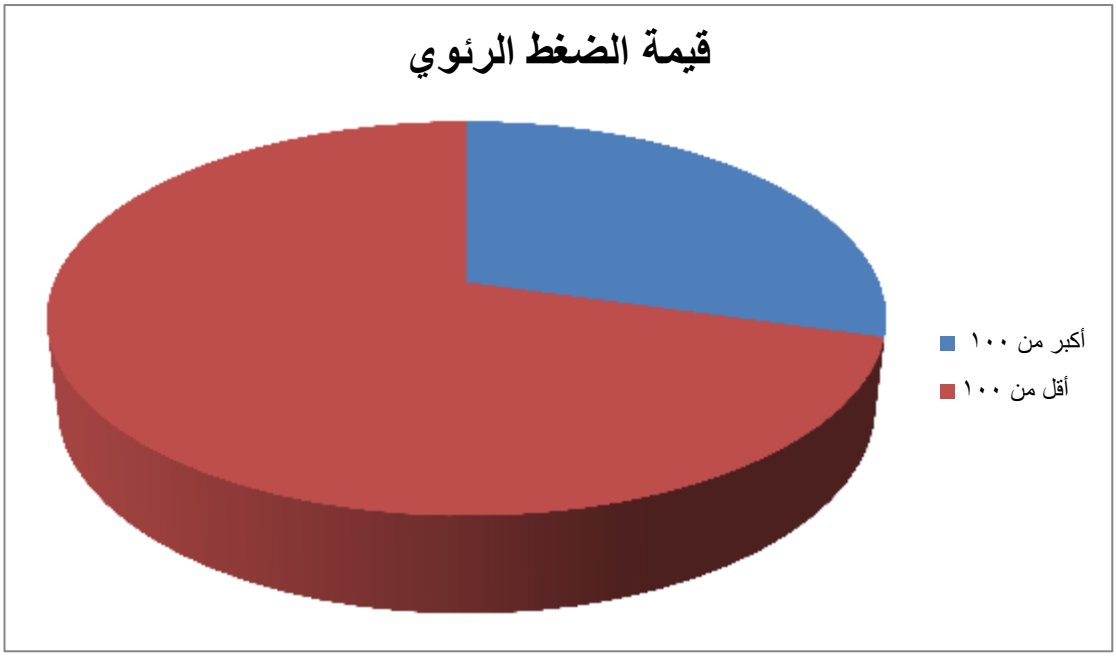


مخطط رقم (5)

- عدد الأطفال الذين كان لديهم الضغط الرئوي أكبر من 100 ملمز هو 10 أطفال كمايتبين من الجدول رقم (6):

قيمة الضغط الرئوي	عدد المرضى	النسبة المئوية
أكبرمن 100 ملمز	10	% 24
أصغرمن 100 ملمز	24	% 76

جدول رقم (6)



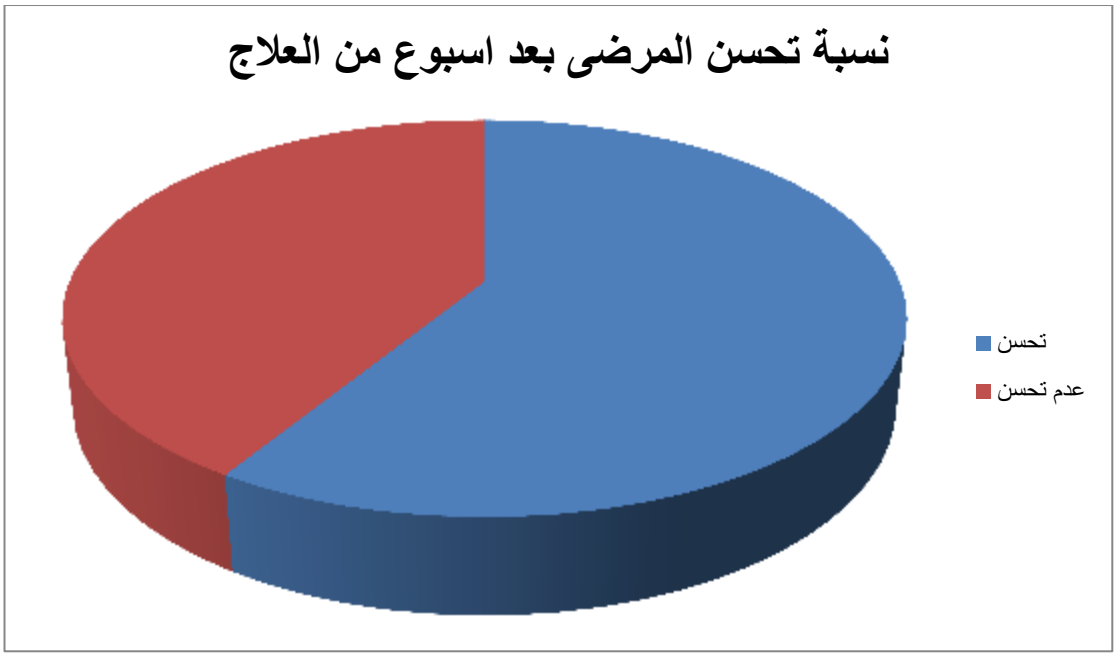
مخطط رقم (6)

- بعد البدء بالعلاج (السلدينافيل بالإضافة للأوكسجين) لوحظ التحسن السريري عند 20 طفل وذلك خلال أسبوع من بدء العلاج ، بينما لم يتحسن 14 منهم على الرغم من العلاج بالأوكسجين والسلدينافيل والجدول التالي رقم(7) يبين ذلك:

حالة الطفل بعد العلاج	عدد المرضى	النسبة المئوية
تحسن سريري	20	%60
عدم تحسن سريري	14	%40

جدول رقم (7)

والمخطط رقم (7) يوضح توزع المرضى بين التحسن وعدم التحسن:



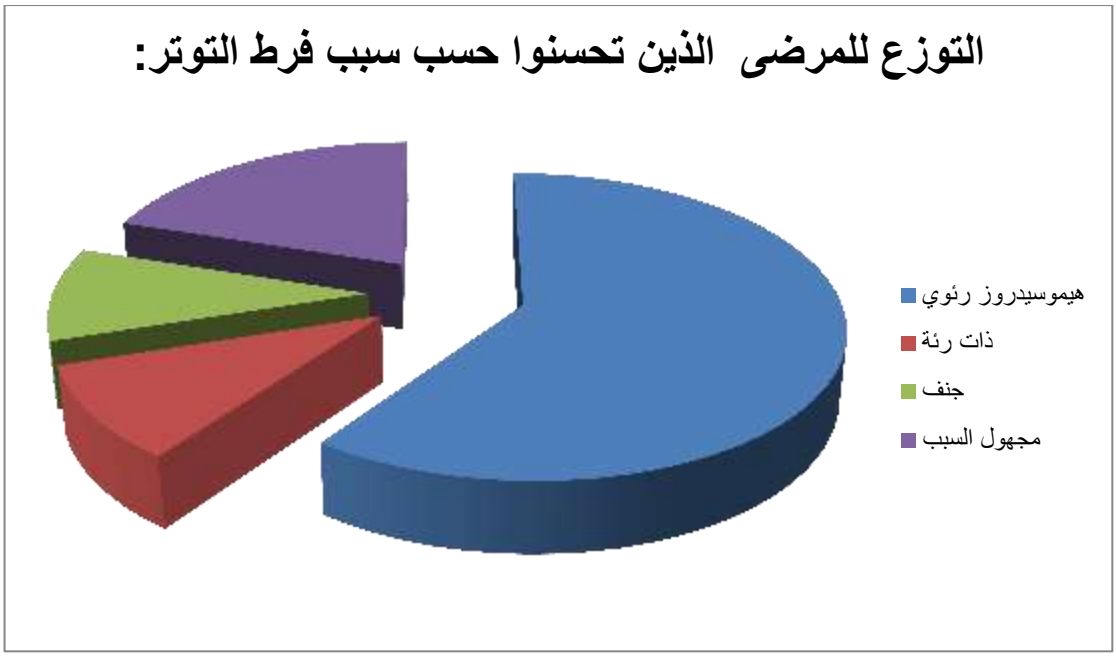
مخطط رقم (7)

الجدول التالي رقم (8) يبين عدد الأطفال الذين تحسنوا من الناحية السريرية ومن ناحية موجودات إيكو القلب (انخفاض قيمة الضغط الرئوي) وتوزعهم حسب الآفة المسببة لفرط التوتر الرئوي:

سبب فرط التوتر الرئوي	عدد المرضى	النسبة المئوية
هيموسيدرز رئوي	12	%60
ذات رئة	2	%10
جنف	2	%10
مجهول السبب	4	%20
المجمـــوع	20	%100

جدول رقم (8)

المخطط التالي رقم (8) يوضح ذلك التوزع:



مخطط رقم (8)

- بعد البدء بالعلاج كان عدد الأطفال الذين انخفضت قيمة الضغط الرئوي لديهم بغض النظر عن وجود تحسن سريري أم لا وذلك حسب مايبينه الجدول التالي رقم(9):

الحالة	عدد المرضى	النسبة المئوية
انخفاض قيمة الضغط	24	%71
لم تتغير القيمة	10	%29

جدول رقم (9)

- الأطفال الذين كان لديهم الضغط الرئوي أكبر من 100 ملمز والذين تم توضيح توزعهم بالجدول رقم (6) ، توفي منهم ستة أطفال وتم تخريج أربعة أطفال منهم إلى المنزل ولم يراجعوا المشفى بعد ذلك.
- الجدول التالي رقم (10) يوضح نسبة وعدد الأطفال الذين توفيوا على الرغم من العلاج والذين سجل لديهم قيمة ضغط رئوي أكبر من 100 ملمز:

الحالة	العدد	النسبة المئوية
وفاة	6	%60
تحسن وتخريج بدون متابعة لاحقة	4	%40

جدول رقم(10)

- الأطفال الذين كانت لديهم قيمة الضغط الإنقباضي أقل من 100 ملمز توفي منهم ثمانية أطفال .
- الجدول التالي رقم (11) يبين نسبة وعدد الأطفال الذين توفيوا بالرغم من العلاج والذين سجل لديهم قيمة ضغط انقباضي أقل من 100 ملمز:

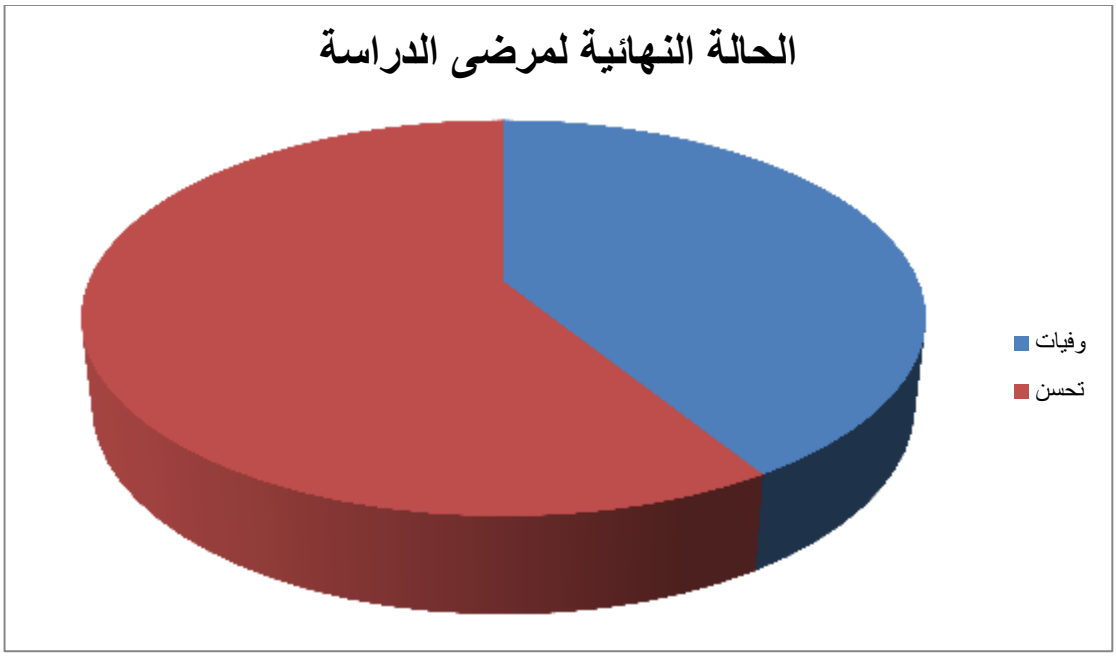
الحالة	العدد	النسبة المئوية
وفاة	8	%33
تحسن	16	%67
المجموع	24	%100

جدول رقم (11)

☒ بالنتيجة النهائية كان العدد الكلي للمرضى الداخلين بالدراسة هو 34 توفي منهم 14 طفل كما يتوضح بالجدول التالي:

الحالة	العدد	النسبة المئوية
وفاة	14	%41
تحسن	20	%59
المجموع	34	%100

جدول رقم (12)



المناقشة:

- جميع الحالات راجعت المشفى بزلة تنفسية وتبين عند الجميع بإجراء إيكو القلب توسع بالقلب الأيمن ،وذلك بغض النظر عن المرض الذي سبب فرط التوتر الرئوي.
- كل الحالات (ال34) تم إعطاء الأوكسجين فيها كمعالجة مع السلدينافيل، بالتالي يوجد أكثر من مؤثر بالوقت نفسه، مماجعل الحكم على فعالية السلدينافيل عند هؤلاء المرضى أمراً صعباً.
- التحسن السريري حصل عند أكثر من نصف المرضى(60%) وذلك بعد أسبوع من بدء العلاج. ولكنها كانت نسبة قريبة جدا من نسبة الوفيات، أي لايمكن القول أن السلدينافيل كان له دور واضح في تحسين نسبة البقيا عند مرضى المجموعة G3من مرضى فرط التوتر الرئوي.
- قيمة الضغط الرئوي كان لها الدور الأكبر في الوفيات.
- عدة عوامل كانت تؤثر على نسبة البقيا وأهمها كان السبب الأساسي لفرط التوتر الرئوي وقيمة الضغط الرئوي.
- أغلب المرضى تحسنت لديهم قيمة الضغط الرئوي بعد استخدام السلدينافيل ولكن البعض منهم أصبح وضعهم السريري أسوأ على الرغم من انخفاض قيمة الضغط الرئوي.

التوصيات:

- حسب الدراسة المجراة يتبين أن السلدينافيل لم يحسن البقيا عند مرضى فرط التوتر الرئوي (G3) ويمكن الإستغناء عنه كعلاج هنا. وهذا يتماشى مع التوصيات العالمية.
- العلاج الأفضل لهذه المجموعة هوعلاج السبب الرئيس قدر الإمكان والتركيز على العلاج بالأوكسجين.

المراجع

1-Myung K. Park, MD, FAAP, FACC. **Pediatric Cardiology for Practitioners, 6th ed 2014** Chapter 29 – Pulmonary Hypertension**;483-494**

2-Alec Vahanian (Chairperson) (France); Angelo Auricchio(Switzerland); Jeroen Bax; ;**Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension2009 _ p 2495-2530**

3- DENNIS AUSIELLO, MD LEE GOLDMAN, MD,**Cecil Medicine, 23rd ed 2007**section8,chapter67;1346-1458

4- Ricardo Muñoz , Victor O. Morell Eduardo M. da Cruz , Carol G. Vetterly **Critical Care of Children with Heart Disease:Basic Medical and Surgical Concepts 2010-chapter 44-page470-518**

5- Michael H. Crawford, MD**:CURRENT Diagnosis & Treatment in Cardiology** 3ed edition 2009 , chapter27;1870- 1955

6- Allen, Hugh D.; Driscoll, David J.; Shaddy, Robert E.; Feltes, Timothy F**. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults, 7th Edition 2013** chapter 9 ;2760-2920.

7- Geraci M, Gao B, Shepherd DC. **Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine**,2010, 8th ed ,CHAPTER 73 – Pulmonary Hypertension:1568-1640.

8-Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV.**An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension.** ***Eur Respir J 2007;30:74–97***

9-Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF**-Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy .** ***Am J Respir Crit Care Med2008;177:13-108.***

10-Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, . **Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study.*2005;52:800-3792* .**

11-Mukerjee D, St George D, Coleiro B**,Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach.** ***2003;62:93–1088***

15- Himelman R.B, Stulbarg M, Kircher B; et al. **Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease, Circulation 79 1999 863-871**

16- Rich S, Kieras K, Groves B, Stobo JD, Brundage B. **Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension2006 ;8:1307–1311.**

17- Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. **High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension 2002;122:1668–1673.**

18-Musset D**. Pulmonary hypertension: Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease2004 ;183:65–70**

19- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J

. **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension2004 ;23:637–648.**

20- Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M. **Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital substraction angiography2009 ;71:49–54.**

21- Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P. **Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension2009 ;48:680–684.**

22- Torbicki A. **Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction 2007**;28:1187–1189..

23-Rudolph, Colin D.; Rudolph, Abraham M.; Hostetter, Margaret K.; Lister, George; Siegel, Norman J.**Rudolph`s pediatrics,21st ed ,2003,chapter22:1750-1900.**

24-Humbert M, Sitbon O, Chaouat A,**Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry2006*;173:30 –1023***

25- Steinhorn RH.**Neonatal pulmonary hypertension2010*;11:S79–S84.***

26-Rozkovec A, Montanes P, Oakley C. **Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension.** 2006;55:449-458

27-Hausknecht MJ, Sims RE, Nihill MR, et al. **Successful palliation of primary pulmonary hypertension by atrial septostomy.** 1999;65:449-458.

28-

حسن ، وعد (2008)، **فعالية السلدينافيل في علاج فرط التوتر الرئوي عند الأطفال بعد عمر الوليد**، رسالة ماجستير، كلية الطب ، جامعة دمشق،سورية .