

PRİMER PULMONER HİPERTANSİYONDA KISA SÜRELİ ORAL SILDENAFİL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Uz. Dr. Telat KELEŞ, Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU, Uz. Dr. Kadir POLAT*, Uz. Tahir DURMAZ**, Uz. Dr. Koray GÜRSEL, Uz. Dr. Deniz ŞAHİN, Uz. Dr. Alper CANBAY, Doç. Dr. Erdeni DİKER

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara. * Ankara City Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ankara. ** SSK Ankara İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Primer pulmoner hipertansiyon halen etkin bir medikal tedavisi bulunmayan, oldukça kötü prognozlu bir hastalıktır. Selektif bir fosfodiesteraz-5 enzimi inhibitörü olan sildenafil, vazodilatatör etkili siklik guanozin monofosfat düzeylerini artırarak pulmoner vazodilatasyon yapmaktadır.

Primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda yüksek doz oral sildenafil tedavisinin hemodinamik parametreler üzerine etkisini ve güvenliğini araştırmak amacıyla, 8 hastaya 3 gün süresince 200 mg/gün (4 x 50 mg) dozunda sildenafil tedavisi verildi. Hastalara tedavi öncesi ve son sildenafil dozundan sonraki 1. saatte sağ-sol kalp kateterizasyonu yapıldı. Oral sildenafil tedavisi sistemik arteriyel kan basıncında anlamlı bir değişikliğe yol açmaksızın (90±9 mmHg, 88±7 mmHg, p=0.125) ortalama pulmoner arter basıncında anlamlı bir azalma sağlanmıştır (60±11 mmHg, 54±14 mmHg, p=0.008). Hastaların hiç birinde tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette yan etki izlenmemiştir. Hastalar bireysel olarak değerlendirildiğinde, sekiz hastanın sadece 2 tanesinde ortalama pulmoner arter basıncındaki azalma oranının %20'nin üzerinde, 2 tanesinde %5 ile %10 arasında, 4 tanesinde de %5 ve altında olduğu görüldü.

Sonuç olarak sildenafil primer pulmoner hipertansiyonda, pulmoner vasküler yatak üzerinde selektif vazodilatatör etki göstererek ortalama pulmoner arter basıncını düşürmektedir. Fakat bu olumlu etki bazı hastalarda belirgin iken bazı hastalarda ise silik olmaktadır. Türk Kardiyol Deru Arş 2003;31:82-87

Anahtar Kelimeler: Sildenafil, primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner vazodilatasyon

SUMMARY

Effect of Short-Term Oral Sildenafil Treatment in Primary Pulmonary Hypertension

Primary pulmonary hypertension (PPH) is a disease with a poor prognosis with no effective treatment. Sildenafil, a selective phosphodiesterase-5 enzyme inhibitor, causes pulmonary vasodilatation by increasing cyclic guanosine monophosphate levels. In order to investigate the effect and safety of short-term oral high-dose sildenafil treatment on hemodynamic parameters in patients with PPH, 8 patients were given sildenafil at a dose of 200 mg/day (50 mg q.i.d) for 3 days. Right and left heart catheterization was performed before treatment and 1 hour after the last dose of sildenafil. No significant change in mean systemic arterial blood pressure (90±9 mmHg, pre-treatment; 88±7 mmHg, post-treatment; p=0.125) was observed with a significant decrease in mean pulmonary artery pressure (60±11 mmHg, pre-treatment; 54±14 mmHg, post-treatment; p=0.008). No side effect requiring withdrawal of sildenafil was observed. When patients were evaluated individually, the decrease in mean pulmonary artery pressure was over 20% in 2 patients, between 5 and 10% in 2 patients and below 5% in 4 patients. Thus, sildenafil treatment decreased mean pulmonary artery pressure by a selective vasodilatory effect on pulmonary vascular bed in patients with PPH. Nonetheless, this effect is variable among patients. Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:82-87

Key words: sildenafil, primary pulmonary hypertension, pulmonary vasodilatation

Yazışma adresi: Uz. Dr. Telat Keleş 1.Dedeefendi sokak 89/13 Kurtuluş 06600 ANKARA
Tel.:(0 312) 310 30 30/3404 / e-posta:telatkeles@hotmail.com
Alındığı tarih: 17 Aralık 2003. revizyon tarihi 14 Ocak 2003

Primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler rezistansta artış ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen ilerleyici bir hastalıktır⁽¹⁾. Prognozu oldukça kötü olan bu hastalığın medikal tedavisinde son 20 yıl içerisinde önemli gelişmeler sağlanmasına rağmen halen etkin bir tedavisi yoktur⁽²⁾. Hastalığın patofizyolojisinde vazokonstriksiyonun önemli bir rol oynadığı düşünüldüğünden, vazodilatatör tedavi uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Hidralazin, diazoksit, fentolamin, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri kullanımı ile ilgili küçük seriler bildirilmiş, fakat tatmin edici sonuçlar alınamamıştır⁽³⁻⁶⁾. Günümüzde en yaygın kullanılan vazodilatatörler kalsiyum kanal blokerlerleridir. Fakat bu ajanlar da, yüksek dozlarda bile hastaların ancak küçük bir kısmında pulmoner arter basıncını düşürebilmektedir⁽⁷⁾. Şimdilik elimizdeki en etkili vazodilatatör ajan olan prostasiklin ise, devamlı intravenöz infüzyon şeklinde kullanıma zorunluluğunun neden olduğu ciddi komplikasyonlar, tolerans gelişimi ve çok yüksek maliyeti nedeniyle klinik pratikte yaygın olarak kullanılamamaktadır. Sildenafil, fosfodiesteraz-5 (PDE-5) izoenzimini inhibe ederek, vazodilatatör etkili siklik guanozin monofosfat (c-GMP) düzeylerini artıran, erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan bir ajandır⁽⁸⁾. PDE-5, pulmoner yatakta C-GMP'yi yıkan esas fosfodiesteraz izoenzimidir ve akciğerlerde diğer dokulardan çok daha bol bulunur⁽⁹⁾. PDE-5 inhibitörleri c-GMP düzeylerini artırarak pulmoner vazodilatasyona neden olurlar⁽¹⁰⁻¹²⁾. Spesifik bir PDE-5 inhibitörü olan sildenafilin de deneysel olarak pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş hayvanlarda ve hipoksik pulmoner hipertansiyon oluşturulmuş sağlıklı gönüllülerde pulmoner vasküler rezistansı düşürdüğü gösterilmiştir⁽¹³⁻¹⁵⁾. Ayrıca son zamanlarda, sildenafilin tek başına veya diğer vazodilatatörler ajanlar ile birlikte kullanımının, pulmoner hipertansiyonlu hastalarda etkinliği ile ilgili vaka sunumları da literatürde yayınlanmaktadır⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Bu çalışmada kısa süreli, yüksek doz oral sildenafil kullanımının primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda hemodinamik parametreler üzerine etkisinin ve güvenliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya "National Institutes of Health registry" nin tanı kriterlerine⁽²¹⁾ uygun olarak primer pulmoner hipertansiyon teşhisi konmuş 8 hasta, sözel olurları alındıktan sonra dahil edildi. Sekonder pulmoner hipertansiyon, hipotansiyon (sistemik kan basıncı 90/60 mmHg veya altında olan), gebelik veya önemli bir sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadılar. Tüm hastaların, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, New York Heart Association (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasiteleri ve almakta oldukları medikal tedavi kayıt edildi. Vazodilatatör ve antikoagülan tedavi dışındaki ilaçları dozları değiştirilmeksizin devam edildi. Hastaların sadece bir tanesi vazodilatatör ajan kullanıyordu. Otuz mg/gün dozunda nifedipin kullanmakta olan bu hasta ilacı kesildikten 3 gün sonra çalışmaya dahil edildi.

Hastalar hospitalize edilerek bazal hemodinamik değerleri elde etmek amacıyla, sağ femoral arter ve ven aracılığıyla rutin perkutan teknik ile sağ-sol kalp kateterizasyonu yapıldı. Tüm hastaların pulmoner arter, sağ atriyum ve aort basınçları ile kalp hızları kayıt edildi. Arteriyel oksijen saturasyonunu belirlemek amacıyla aortadan kan örneği alındı. Bazal hemodinamik değerlendirmeden sonraki 24 saat içinde hastalara 6 saatte bir 50 mg (200 mg/gün) sildenafil sitrat (Viagra™) tedavisi başlandı. Üç günlük tedavi boyunca hastalar kliniğimizde yatırılarak sistemik kan basıncı ve nabız parametreleri ile gelişmesi muhtemel diğer yan etkiler açısından yakından takip edildi. Üç günlük sildenafil tedavisinin son dozundan sonraki 1. saatte, sağ femoral arter ve ven yolu ile, aynı teknikle sağ sol kalp kateterizasyonu yapılarak hemodinamik parametreler kayıt edildi ve aortadan kan örneği alınarak oksijen saturasyonu ölçümü tekrarlandı.

Hemodinamik değişkenler ortalama değer \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. Sildenafil sonrası ölçülen değişkenler, bazal değerler ile "paired t testi" ile karşılaştırıldı. P değeri 0,05'den küçük ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler "SPSS" istatistik yazılımı ile analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 8 hastanın klinik ve demografik özellikleri Tablo.1'de özetlenmiştir. Hastaların yaş ortalaması 43 ± 13 yıldır (en genç 28, en yaşlı 63, 6 kadın). Hastalardan 2 tanesinin NYHA fonksiyonel kapasitesi sınıf 2, 5 tanesinin sınıf 3, bir tanesinin sınıf 4 idi. Hiçbiri oral antikoagülan kullanmıyordu.

Tablo 1: Tüm hastaların klinik ve demografik özellikleri. (Fonk. Kap.:fonksiyonel kapasite, KBB:kalsiyum kanal blokeri, O. Antikoa.:oral antikoagülan)

Hasta no.	Yaş	cinsiyet	Fonk. Kap.	KKB	O. Antikoa.	Diüretik	Digoksin
1	52	K	3	(-)	(-)	(+)	(+)
2	63	K	2	(-)	(-)	(-)	(-)
3	41	E	3	(+)	(-)	(+)	(+)
4	28	K	4	(-)	(-)	(+)	(+)
5	34	K	3	(-)	(-)	(+)	(+)
6	35	K	3	(-)	(-)	(+)	(-)
7	58	K	2	(-)	(-)	(+)	(-)
8	36	E	3	(-)	(-)	(+)	(+)

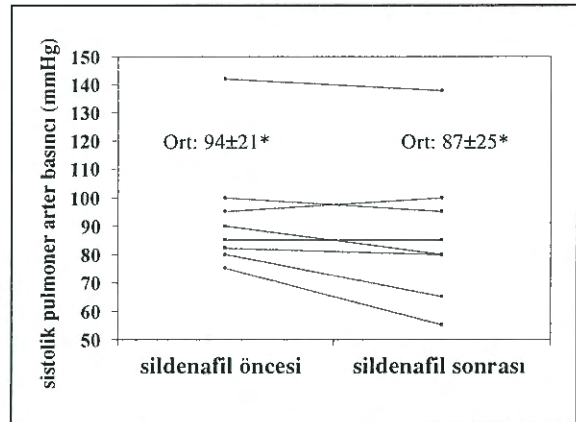
Hastaların bazal ve 3 günlük 200 mg/gün sildenafil tedavisi sonrasındaki hemodinamik verileri tablo.2'de gösterilmiştir. Hastalara tedavi öncesi bazal değerlendirme amacıyla yapılan kateterizasyon da, sistolik pulmoner arter basıncı ortalama 94 ± 21 mmHg bulundu (en düşük 75, en yüksek 142 mmHg). Sildenafil tedavisi sonrası yapılan değerlendirmede ise sistolik pulmoner arter basıncı ortalama 87 ± 25 mmHg idi (en düşük 55, en yüksek 138 mmHg). Tedavi öncesi ve sonrası sistolik pulmoner arter basınçları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0,064$) (şekil-1). Hastalar bireysel olarak değerlendirildiğinde, sistolik pulmoner arter basıncında bir hastada %20'nin üzerinde bir düşme (%26,2), iki hastada ise %10 ile %20 arasında düşme (%11, %18,7) olduğu görüldü. Geri kalan hastalarda azalma oranı %5 ve altındaydı. Ortalama pulmoner arter basınçlarındaki düşme daha belirgin idi. Tedavi öncesi ortalama pulmoner arter basıncı 60 ± 11 mmHg (en düşük 48, en yüksek 83 mmHg) iken tedavi sonrası 54 ± 14 mmHg ya (en düşük 35, en yüksek 79 mmHg) düştü ($p=0,008$) (şekil-2). Hastaların sadece iki

tanesinde ortalama pulmoner arter basıncındaki azalma oranının %20'den fazla (%27 ve %21,1), iki tanesinde ise %5'den fazla (%8,7 ve %8,7) olduğu görüldü. Ortalama sağ atriyal basınç (tedavi öncesi ortalama 9 ± 2 mmHg, tedavi sonrası 9 ± 3 mmHg, $p=0,598$) ve oksijen saturasyonlarında (tedavi öncesi $94,8 \pm 1,6$, tedavi sonrası $95,2 \pm 1,5$, $p=0,402$) (şekil-3) sildenafil tedavisi ile bir değişiklik olmadı.

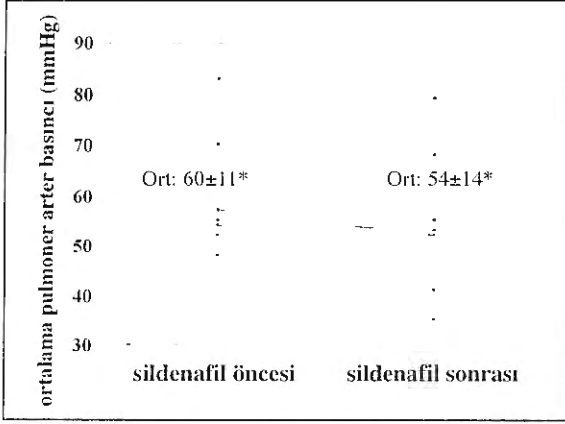
Tablo 2: Sildenafil tedavisinin sistolik pulmoner arter basıncı ile ortalama pulmoner arter basıncı üzerine etkisi. (SPAB1:tedavi öncesi sistolik pulmoner arter basıncı, SPAB2: tedavi sonrası sistolik pulmoner arter basıncı, SPAB değ. (%): sistolik pulmoner arter basıncındaki değişim yüzdesi, Ort. PAB1: tedavi öncesi ortalama pulmoner arter basıncı, Ort. PAB2:tedavi sonrası ortalama pulmoner arter basıncı, Ort. PAB değ.(%):ortalama pulmoner arter basıncındaki değişim yüzdesi)

Hasta no.	SPAB 1*	SPAB 2*	SPAB deę. (%)	Ort. PAB 1**	Ort. PAB 2**	Ort. PAB deę. (%)
1	75	55	-26.2	48	35	-27
2	82	80	-2	54	52	-3.7
3	142	138	-2.8	83	79	-4.8
4	85	85	0	55	53	-3.6
5	100	95	-5	70	68	-2.8
6	90	80	-11	57	52	-8.7
7	95	100	5.2	57	52	-8.7
8	80	65	-18.7	52	41	-21.1

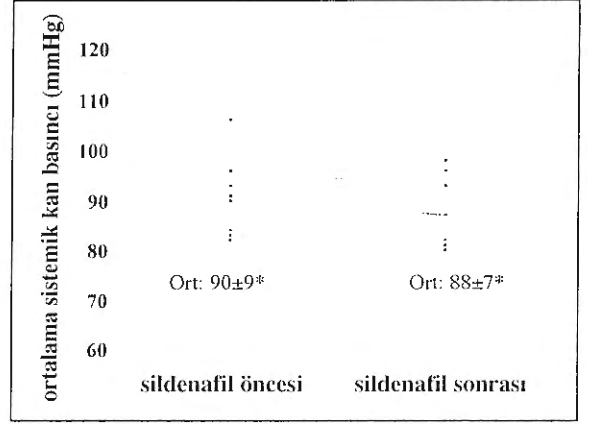
* $p=0,064$, ** $p=0,008$



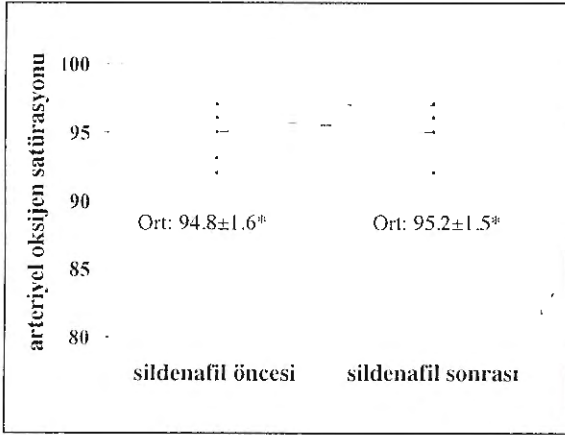
Şekil 1: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası arteriyel oksijen saturasyonu değerleri (* $p=0,402$)



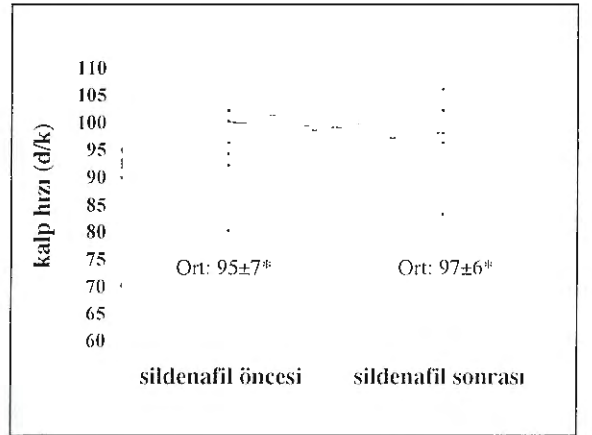
Şekil 2: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası sistolik pulmoner basıncı değerleri (*p=0,064)



Şekil 4: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama sistemik arteriyel kan basıncı değerleri (*p=0,125)



Şekil 3: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama pulmoner arter basıncı değerleri (*p=0,008)



Şekil 5: Tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası kalp hızları (*p=0,291)

Sildenafil tedavisi ile ortalama sistemik arteriyel kan basıncında düşme eğilimi olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (tedavi öncesi ortalama arteriyel kan basıncı 90±9 mmHg, tedavi sonrası 88±7 mmHg, p=0,125) (şekil-4). Kalp hızında da yine klinik olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi izlendi (tedavi öncesi kalp hızı 95±7 /dk, tedavi sonrası 97±6 /dk, p=0,291)(şekil-5).

Üç günlük, 200mg/gün dozundaki sildenafil tedavisi oldukça iyi tolere edildi. Sekiz hastanın iki tanesinde tedavinin ilk gününde, ilacı kesmeyi gerektirmeyen hafif şiddette baş ağrısı oldu. Bir hastada ise dispeptik yakınmalar ortaya çıktı fakat sildenafille devam edildi.

TARTIŞMA

Primer pulmoner hipertansiyon prognozu kötü olan ve halen etkin bir tedavisi olmayan bir hastalıktır. Medikal tedavisi esas olarak vazodilatatör ve oral antikoagülan tedaviden ibarettir⁽²⁾. Primer pulmoner hipertansiyonlu hastaların bir kısmında mediyal hipertrofinin varlığının gösterilmesi, endotelden prostasiklin ve nitrik oksit gibi vazodilatatörlerin salınımının azalması, endotelin gibi vazokonstriktörlerin salınımının artması vazokonstriksiyonun hastalığın önemli bir bileşeni olduğunu düşündürmektedir⁽¹⁾. Bu nedenle tedavide bir çok vazodilatatör ajan denenmiştir. Halen klinik pratikte en yaygın kullanılan ajanlar kalsiyum kanal blokerleridir. Fakat bu grup ilaçlar çok yüksek dozlarda kullanıldıklarında bile hastaların ancak %25-30'unda

pulmoner basıncı düşürebilmektedirler⁽⁷⁾. Şimdiye kadar kontrollü çalışmalar ile primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda yaşam süresini uzattığı gösterilen en etkin vazodilatatör tedavi ise epoprostenol infüzyonudur^(22,23). Fakat devamlı intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi gerektiğinden, kalıcı bir santral venöz kateter yerleştirilmesi ve taşınabilir bir infüzyon pompası kullanılması zorunludur. Tüm bu zorluklar, ciddi komplikasyonların gelişebilmesi ve yüksek tedavi maliyeti bu ajanın günlük klinik pratikte yaygın kullanımını engellemektedir. Tüm bu nedenlerle, primer pulmoner hipertansiyonun tedavisinde oral yol ile kullanılacak etkin bir vazodilatatör ajana ihtiyaç duyulmaktadır.

Sildenafil selektif bir PDE-5 inhibitörüdür⁽⁸⁾. Bu sayede vazodilatatör etkili c-GMP'nin seviyesini artırır ve etki süresini uzatır. PDE-5 enzimi akciğerlerde diğer dokulardan daha bol bulunmaktadır⁽⁹⁾. Bu sayede sildenafilin pulmoner yatakta vazodilatasyona neden olduğu deneysel pulmoner hipertansiyon oluşturulan deney hayvanlarında gösterilmiştir^(13,14). Çalışmamızda üç gün süre ile 200mg/gün dozunda uygulanan oral sildenafil tedavisi, primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda ortalama pulmoner arter basıncını %10 oranında düşürmüştür (p=0,008). Sistolik pulmoner arter basıncında gözlenen düşme biraz daha azdır ve %7,5 oranında gerçekleşmiştir (p=0,064). Yani sildenafilin diyastolik pulmoner arter basıncı üzerinde daha belirgin etkili olduğunu söyleyebiliriz. Sildenafil ortalama pulmoner arter basıncını istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşürürken, ortalama sistemik arteriyel basınçta anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (tedavi ile ortalama değerde 2 mmHg düşme, p=0,125). Yine dakikadaki nabız sayısında da anlamlı bir değişim olmamıştır (tedavi ile ortalama değerde 2/dk artış, p=0,291). Bu bulgular sildenafilin, primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler yatak üzerinde selektif vazodilatatör etkisi olduğunu göstermektedir. Michelakis ve arkadaşlarının yaptıkları ve yeni yayımlanan bir çalışmada, 9 tanesi primer pulmoner hipertansiyon olan 13 hastaya verilen tek doz 75 mg sildenafilin, sistemik arteriyel basınçta bir değişiklik yapmadan, pulmoner rezistansda %27'lik düşme sağladığı görülmüştür⁽²⁴⁾. Bir başka çalışmada 10 sağlıklı gönüllüde sildenafilin sistemik kan basıncı üzerine anlamlı bir etki yapmaksızın, hipoksinin neden olduğu pulmoner arter basıncı yükselmesini engellediği gösterilmiştir⁽¹⁵⁾. İki tanesi ülkemizden olmak üzere,

primer pulmoner hipertansiyonda sildenafil tedavisinin pulmoner arter basıncını düşürdüğüne ve semptomları hafiflettiğine dair anekdot olgu sunumları vardır^(16,17,19). Fakat bu olgularda hastalar sildenafil ile birlikte epoprostenol, iloprost ve beraprost gibi başka vazodilatatör ajanlarda almaktaydılar. Yirmi bir yaşında primer pulmoner hipertansiyonlu bir erkek hastada ise sadece sildenafil tedavisi ile sistolik pulmoner arter basıncının 128 mmHg'dan 90 mmHg'ya düşürüldüğü bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Çalışmamızda hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde sildenafilin ortalama pulmoner arter basıncı üzerine olan etkisinin uniform olmadığı dikkat çekmektedir. Gerçekten 8 hastanın 2 tanesinde %20'nin üzerinde bir oranda azalma sağlanırken, iki hastada %5 ile %10 arasında bir oranda azalma sağlandığı ve geri kalan 4 hastada azalma oranının %5'in altında olduğu görülmektedir. Bu durum, sildenafilin pulmoner vasküler yatak üzerindeki olumlu etkilerini belirli bir hasta alt grubunda gösterebildiğini düşündürmektedir. Bunun muhtemel izahı sildenafilin sadece vasküler reaktivite özelliğine sahip hastalarda pulmoner vazodilatasyon yapabiliyor olmasıdır. Ülkemizden bildirilen ve yeni yayımlanan 2 olgudan biri sildenafilden belirgin fayda görürken diğerinin fayda görmemesi bu düşüncüyü desteklemektedir⁽¹⁸⁾.

Çalışmamızda sildenafil erektil disfonksiyon için önerilen dozların üstünde (200 mg/gün) kullanılmasına rağmen hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir. Hastaların hiç birinde tedavinin erken kesilmesini gerektirecek şiddette yan etki olmamıştır. İki hastada tedavinin ilk günü hafif şiddette baş ağrısı, bir hasta da dispeptik yakınmalar olmuştur.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması vaka sayısının az olmasıdır. Fakat primer pulmoner hipertansiyon oldukça nadir görülen bir hastalık olduğundan literatürdeki çalışmalarda genellikle az sayıda hasta ile yapılabilmektedir. Yine sildenafil tedavisinin kısa süreli uygulanmış olması ve günlük dozun 200 mg/gün üzerine çıkılmaması da çalışmamızın bir diğer kısıtlamasıdır.

Sonuç olarak sildenafil, primer pulmoner hipertansiyonda pulmoner vasküler yatak üzerinde selektif vazodilatatör etki göstererek ortalama pulmoner arter basıncını düşürmektedir. Bu etki bazı hastalarda belirgin olurken bazı hastalarda silik olmaktadır. Bu sonuçların daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalarla doğrulanması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7
2. Sitbon O, Marc H, Gerald S. Primary pulmonary hypertension: Current therapy. *Prog Cardiovas Dis* 2002;45:115-128
3. Rubin LJ, Peter RH. Oral hydralazine therapy for primary hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:69-73
4. Hughes JD, Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and review of literature. *Medicine* 1986; 65:56-72
5. Packer M, Greenberg B, Massie B, et al. Deleterious effects of hydralazine in patient with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1982;306:1326-31
6. McGoon MD, Vlietstra RE. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension. *Mayo Clin Proc* 1984;59:672-7
7. Rich S, Kaufman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81
8. Chaitlin MD, Hutter AM, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document use of sildenafil (viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/ American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-282
9. Thomas MK, Francis SH, Corbin JD. Characterisation of purified bovine lung cGMP-binding cGMP phosphodiesterase. *J Biol Chem* 1990;265:14964-14970
10. Cohen AH, Hanson K, Morris K, et al. Inhibition of cyclic 3'-5'-guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest* 1996;97:172-9
11. Dukarm RC, Russel JA, Morin FC III, et al. The cGMP-specific phosphodiesterase inhibitor E4021 dilates the pulmonary circulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:858-865
12. Hanasato N, Oka M, Muramatsu M, et al. E4010, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol*. 1999;277:L225-L232
13. Ichinose F, Erana-Garcia J, Hromi J, et al. Nebulized sildenafil is a selective vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2001;29:1000-1005
14. Weimann J, Ullrich R, Hromi J, et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 2000;92:1702-1712
15. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104:424-428
16. Diker E, Aydoğdu S. Oral sildenafil sitratın sıradışı bir kullanımı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:208-10
17. Kayıkçioğlu M, Can LH, Payzın S, Küllürsay H, Soydan İ. Primer pulmoner hipertansiyonlu bir olguda kombine sildenafilve epoprostenol kullanımı. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;3:262-264
18. Sayın T, Zenci M. Sildenafil in primary pulmonary hypertension: is there a subset of patients who respond favourably? *Can J Cardiol* 2002;18:676-8
19. Singh B, Gupta R, Punj V, et al. Sildenafil in the management of primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002;54: 297-300
20. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342
21. Rich S, Dantzker Dr, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-223
22. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301
23. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-1482
24. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-2403