

Determination of Pharmacokinetics Properties of Sildenafil Syrup in Pediatric Pulmonary Hypertension

Mohammad Reza Rafati¹,
Mohammad Reza Shiran²,
Arash Badiie³,
Fariba Rashidi Ghader⁴,
Majid Saeedi⁵

¹ Assistant Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Doctor of Pharmacy, Sari, Iran

⁴ Pediatric Cardiologist, Sari, Iran

⁵ Professor, Department of Pharmaceutics, Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received December 31, 2013 ; Accepted June 23, 2013)

Abstract

Background and purpose: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a fatal disease affecting patients in all ages that could result in acute and chronic heart failure with high mortality rate. Oral sildenafil is approved to treat PAH in adults and recently in children. There are limited studies on the pharmacokinetics parameters of sildenafil, therefore, this study was designed to determine the pharmacokinetics properties of sildenafil syrup in pediatric pulmonary hypertension.

Materials and methods: In this interventional open-label prospective study, 20 children aged between two months to 12 years with PAH were included. The patients received sildenafil syrup 0.5 mg/kg every 12 hour, which was increased to 2 mg/kg every 12 hour (if necessary) to control the pulmonary hypertension. Minimum treatment period was 12 weeks. A week after initiating therapy or dose change five plasma samples were obtained to determine the pharmacokinetic parameters of sildenafil. The samples were determined by HPLC and the data was analyzed using P-Pharm software.

Results: Among the subjects, 17 including nine boys and eight girls completed the study. The mean of sildenafil dose was 1.6 mg/kg/day and the opened one-compartment was considered as the best pharmacokinetic model. The sildenafil pharmacokinetic parameters were $Cl=4.19\pm 1.35L/h$, $t_{1/2}=4.94\pm 1.49h$ and $Vd=27.86\pm 7.39L$. The most prevalent side effect of the drug was hot flash.

Conclusion: Pharmacokinetic parameters of sildenafil in children with pulmonary hypertension were similar to adults. The patients easily tolerated sildenafil syrup and no severe or serious side effect was observed. Therefore, sildenafil could be considered as a safe and cheap drug to manage pediatric pulmonary hypertension.

Keywords: Pulmonary hypertension, infants, sildenafil syrup, pharmacokinetic, HPLC

تعیین شاخص های فارماکوکینتیکی شربت سیلدنافیل در هیپرتانسیون ریوی کودکان

محمد رضا راقتی^۱
محمد رضا شیران^۲
آرش بدیعی^۳
فریبا رشیدی قادر^۴
مجید سعیدی^۵

چکیده

سابقه و هدف: هایپرتانسیون شریان ریوی (PAH) بیماری کشنده‌ای است که بیماران را در همه سنین مبتلا نموده و به سبب نارسایی قلبی حاد و مزمن با مرگ و میر بالایی همراه می‌باشد. سیلدنافیل خوراکی جهت درمان هایپرتانسیون ریوی در بالغین و اخیراً در کودکان به کار می‌رود. با توجه به محدود بودن اطلاعات فارماکوکینتیکی، هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات فارماکوکینتیکی شربت سیلدنافیل در درمان PAH در کودکان بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش برچسب باز، آینده نگر و مداخله‌ای ۲۰ کودک ۲ ماه تا ۱۲ سال دچار فشار خون بالای شریان ریوی که به درمان‌های معمول و در دسترس پاسخ درمانی مناسب نداده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران تحت درمان شربت سیلدنافیل با دوز ۰/۵ mg/kg دو بار در روز قرار گرفتند که در صورت نیاز بالینی تا ۲ mg/kg دو بار در روز طی ۴ هفته قابل افزایش بود. دوره درمان بیماران ۱۲ هفته بود. ۵ نمونه پلاسمایی جهت تعیین شاخص‌های فارماکوکینتیکی گرفته شده و پس از آماده‌سازی با دستگاه HPLC تعیین مقدار شدند و اطلاعات به وسیله نرم افزار p-pharm تحلیل شدند.

یافته‌ها: ۱۷ نفر از بیماران (۹ پسر و ۸ دختر) تا پایان مطالعه باقی ماندند. میانگین دوز مصرفی سیلدنافیل mg/kg/day ۱/۶ در بیماران بود و مدل یک بخشی باز به عنوان بهترین مدل فارماکوکینتیکی در نظر گرفته شد. شاخص‌های فارماکوکینتیکی سیلدنافیل شامل $Cl = 4/19 \pm 1/35 L/h$ ، $t_{1/2} = 4/94 \pm 1/49 h$ و $Vd = 27/86 \pm 7/39 L$ به دست آمدند و شایع‌ترین عارضه جانبی هم‌گرگرتگی بود.

استنتاج: خصوصیات فارماکوکینتیکی سیلدنافیل در کودکان با هیپرتانسیون ریوی تا حد زیادی نزدیک به بزرگسالان بود. بیماران شربت سیلدنافیل را به خوبی تحمل نموده و عارضه جانبی شدید و جدی رخ نداد. به نظر می‌رسد شربت سیلدنافیل می‌تواند به عنوان دارویی ایمن و ارزان در کودکان با هیپرتانسیون ریوی مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: هایپرتانسیون ریوی، اطفال، شربت سیلدنافیل، فارماکوکینتیک، HPLC

مقدمه

مزمن با افزایش پیشرونده در مقاومت عروق ریوی است که در نهایت منجر به نارسایی بطن راست و مرگ

افزایش فشارخون شریان ریوی (Pulmonary Arterial Hypertension=PAH) بیماری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۴۴-۸۸ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

E-mail: mrrafati@mazums.ac.ir

مؤلف مسئول: محمد رضا راقتی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی

۱. استادیار، گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. داروساز، ساری، ایران

۴. متخصص قلب کودکان، ساری، ایران

۵. استاد، گروه فارماسیوتیکس، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۱۱ تاریخ انجام اصلاحات: ۱۳۹۲/۲/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۴/۲

است (۱۳-۱۵). تجویز خوراکی تک دوز سیلدنافیل در بزرگسالانی که دچار پرفشارخونی ریوی بودند باعث کاهش محسوس در میانگین فشار شریان ریوی (mPAP) و مقاومت عروق ریوی شد (۱۴، ۱۵). مؤثر بودن این دارو در کودکان دچار بیماری های مادرزادی قلبی برای اولین بار در سال ۱۹۹۹ به صورت موردی گزارش شد و ۴ سال بعد در یک مطالعه آینده نگر و برچسب باز تأیید شد (۱۵، ۱۶).

با این وجود هنوز اطلاعات فارماکوکینتیکی کافی در کودکانی که به دلیل فشار خون شریان ریوی بالا تحت درمان با سیلدنافیل قرار دارند، در دسترس نمی باشد. به طوری که هنوز در مقدار دوز مصرفی سیلدنافیل اختلاف نظر می باشد. مطالعه ای استفاده از دوز پائین سیلدنافیل را نامؤثر گزارش کرده و در پژوهشی دیگر این دارو با دوز کم (۰/۵ میلی گرم در کیلوگرم در روز) با بهبودی بالینی و همودینامیک قابل ملاحظه همراه بوده است (۱۷، ۱۸). تمامی مطالعات محدودی که تاکنون انجام گرفته اند با استفاده از حل کردن قرص های سیلدنافیل موجود در بازار و تهیه سوسپانسیون بوده است. عدم وجود شکل محلول و یا سوسپانسیون پایدار و یکنواخت در کودکان (به ویژه اطفال و نوزادان) همراه با کاهش دقت در دادن دوز تجویز شده و افزایش اشتباهات دارویی می باشد و پزشکان از وجود شکل مایع هر فرآورده دارویی به صورت خوراکی استقبال می کنند. هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات فارماکوکینتیکی شربت سیلدنافیل در درمان دراز مدت فشارخون بالای شریان ریوی (PAH) کودکان بود.

مواد و روش ها

تمامی مراحل تهیه و ساخت شربت سیلدنافیل با همکاری کارخانه داروسازی رازک انجام پذیرفت. فرآورده با غلظت ۲ میلی گرم در میلی لیتر تهیه شد و پس از انجام آزمایشات فیزیکوشیمیایی در اختیار مجریان قرار گرفت. تست محدودیت میکروبی^۱ نیز با

می شود (۱). پاتوژن PAH شامل ترکیبی از انقباض، التهاب، تغییر در ساختمان عروق ریوی و ترومبوز بافتی به همراه نقص عملکرد مسیرهای سلولی و عدم تعادل واسطه های مؤثر بر رگ ها می باشد (۵-۲). این بیماری در کودکان با افزایش میانگین فشار شریان ریوی (mPAP) برابر و یا بیش تر از ۲۵ mmHg در حالت استراحت و ایندکس مقاومت عروق ریوی بیش تر از ۳ واحد wood در متر مربع برای جریان خون بطنی مشخص می شود (۶). اختلال در عملکرد اندوتلیال ریوی سبب کاهش تولید گشاد کننده های عروقی مثل اکسید نیتریک، پروستاگلین و افزایش تولید تنگ کننده های عروقی مانند اندوتلین-۱ شده که در نتیجه عدم تعادل بین این دو دسته از واسطه ها، بیماری شریان ریوی ایجاد می شود (۷، ۸). رویکرد کنونی درمان افزایش فشارخون شریان ریوی اولیه (PAH) بر اساس سه روش زیر است: مهار اثرات اندوتلین-۱، تقویت پروستاگلین و افزایش اثرات سیستم نیتریک اوکساید (NO). هر چند درمان های حمایتی شامل داروهای ضد انعقاد، دیورتیک، دیگوکسین، اکسیژن و مهار کننده های کانال کلسیم نیز مورد استفاده قرار می گیرند، اکسید نیتریک استنشاقی یا انفوزیون پیوسته وریدی Epoprostenol (نوعی Prostacyclin) و آنتاگونیست های گیرنده اندوتلین (مانند Bosentan) درمان های رایج آن هستند اما این روش ها گران بوده و استفاده از آن ها دشوار است و کم تر نیز در دسترس می باشند (۹، ۱۰). سیلدنافیل مهارکننده انتخابی فسفودی استراز به ویژه فسفودی استراز-۵ (PDE-5) بوده که عامل تخریب گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) می باشد و با کاهش تخریب cGMP (که در ریه فراوان است) و در نتیجه تجمع داخل سلولی آن موجب افزایش NO (که یک گشاد کننده ریوی انتخابی قوی است) می شود (۱۱، ۱۲). حضور PDE-5 در سیستم عروق ریوی و اثر احتمالی اتساع و کاهش مقاومت عروق ریوی، سیلدنافیل را مناسب استفاده در درمان فشارخون بالای ریوی نموده

1. Microbial limit test

روش ذکر شده در فارماکوپه آمریکا (USP) ۳۴ بار برای بررسی کیفی و کمی وجود میکروارگانیسم‌های مختلف احتمالی در دانشکده داروسازی ساری انجام شد (۱۹). کلیه مراحل این آزمایش در زیر هود Horizontal laminar flow در کنار شعله و با در نظر گرفتن شرایط آسپتیک انجام پذیرفت. محیط‌های سوی بین کازئین دایجست مایع، سوی بین کازئین دایجست آگار و سابورد دکستروز آگار برای کشت میکروارگانیسم‌ها و رقیق کردن نمونه‌های فرآورده به کار رفت. پس از گذراندن آزمون‌های فوق شربت سیلندنافیل جهت مصرف در اختیار همکاران بالینی قرار گرفت.

کودکان با محدوده سنی ۲ ماه تا ۱۲ سال دچار پر فشاری خون ریوی که متوسط فشار شریان ریوی آن‌ها در حالت استراحت بیش تر از ۲۵ میلی‌متر جیوه بود و به درمان‌های معمول و در دسترس پاسخ درمانی مناسب نداده بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل سابقه قلبی حساسیت به دارو و مصرف دارو یا غذاهایی که با متابولیسم سیلندنافیل تداخل دارند و مصرف هم‌زمان داروهای گشادکننده عروق (Epoprostenol, Bosentan) بود. این پژوهش به صورت برجسب باز، آینده‌نگر و مداخله‌ای طراحی شده و از طرف کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران مورد تأیید قرار گرفت (به شماره ۴۴-۸۸). رضایت‌نامه کتبی نیز از والدین یا ولی بیمار اخذ شد. کلیه بیماران قبل از اضافه شدن سیلندنافیل به داروهای قلبی و ماهانه تا سه ماه پس از شروع دارو معاینه و تحت بررسی اکوکاردیوگرافی با دستگاه Vingmed 800 و پروب مناسب سن توسط پزشک فوق تخصص قلب اطفال قرار گرفتند. دارو با دوز ۰/۵ mg/kg دو بار در روز شروع شده و در صورتی که پس از یک هفته فشار ریوی به حد مطلوب نرسیده بود، در هفته دوم به ۱ mg/kg دو بار در روز افزایش یافته و در صورت عدم پاسخ بالینی در هفته سوم به ۱/۵ mg/kg دو بار در روز و بر حسب نیاز در هفته چهارم به ۲ mg/kg دو بار در روز رسانده شد و

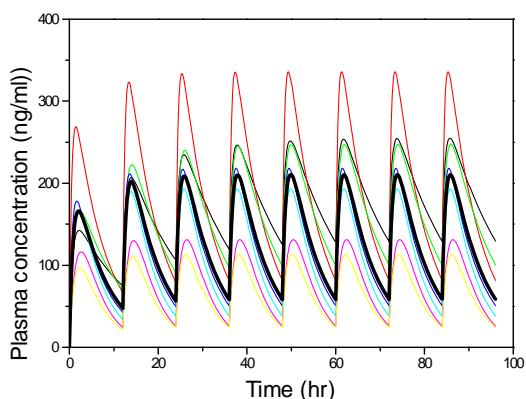
درمان حداقل تا ۱۲ هفته ادامه یافت.

هنگامی که پاسخ بالینی مناسب در بیمار دیده شد و حداقل ۷ روز نیز از شروع یا آخرین تغییر دوز دارو گذشته بود (با اطمینان از رسیدن دارو به غلظت پایدار یا Steady state)، نمونه سرمی جهت بررسی‌های فارماکوکینتیک از بیماران گرفته شد. این نمونه‌ها شامل ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ ساعت بعد از مصرف سیلندنافیل و قبل از دوز بعدی بود. حجم هر نمونه خونی ۳ میلی‌لیتر بوده و سرم‌های جدا شده از نمونه‌های گرفته شده از بیماران در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگه داری شد و سپس مقدار دارو با دستگاه HPLC با ستون C₁₈ و فاز متحرک استونیتریل / پتاسیم دی‌هیدروفسفات (۴۴/۵۶ حجمی) با سرعت جریان ۱ میلی‌لیتر در دقیقه و با استفاده از دکتور UV در طول موج ۲۹۰ نانومتر و به صورت مطلق تعیین گردید (۲۰). تهیه محلول استاندارد هم با استفاده از پودر سیلندنافیل با غلظت‌های ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر تهیه شد و به دنبال آن منحنی استاندارد به دست آمد.

تجزیه و تحلیل فارماکوکینتیک براساس داده‌های غلظت‌های پلاسمایی بیماران صورت گرفت و همه داده‌ها وارد برنامه آماری SPSS₁₆ شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های فارماکوکینتیک از نرم افزار p-pharm، برای ارزیابی متغیرهای کمی از تست آماری Repeated measures و جهت متغیرهای کیفی از آزمون Chi-square استفاده گردید و $p < 0/05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این بررسی ۲۰ کودک دچار PAH با رضایت والدین آن‌ها وارد مطالعه شدند که از ۱۷ بیمار نمونه‌های سرمی مورد نیاز در زمان‌های مشخص شده جهت بررسی ویژگی‌های فارماکوکینتیک اخذ شد و والدین ۳ نفر از ادامه مطالعه منصرف شدند. ۵۳ درصد داوطلبین پسر و ۴۷ درصد دختر بودند و میانگین سن و وزنشان به



نمودار شماره ۲: میانگین (خط تیره) غلظت پلاسمائی سیلدنافیل همراه غلظت پلاسمائی داده های انفرادی در برابر زمان در بیماران مورد مطالعه پس از رسیدن به حالت پایدار

شاخص های فارماکوکینتیکی

میانگین شاخص های فارماکوکینتیکی سیلدنافیل در جمعیت مورد مطالعه پس از تجزیه و تحلیل داده ها با بهترین مدل فارماکوکینتیکی انتخاب شده در جدول شماره ۲ آورده شده است.

بر اساس نتایج به دست آمده میانگین کلیرانس برابر با $4/19 \pm 1/35$ لیتر بر ساعت بوده است. هم چنین میانگین نیمه عمر حذف ($t_{1/2}$) معادل $4/94 \pm 1/49$ ساعت می باشد و میانگین حجم ظاهری توزیع معادل $27/86 \pm 7/39$ لیتر است.

جدول شماره ۲: میانگین پارامترهای فارماکوکینتیکی سیلدنافیل در جمعیت مورد مطالعه

حداکثر	حداقل	انحراف معیار \pm میانگین	تعداد	جنس	
۴/۹۵	۱/۸۸	$3/58 \pm 0/94$	۸	دختر	کلیرانس (L/h)
۷/۳۵	۲/۵۴	$4/73 \pm 1/72$	۹	پسر	
۷/۳۵	۱/۸۸	$4/19 \pm 1/35$	۱۷	کل	
۳۴/۱۸	۱۹/۶۳	$26/32 \pm 4/43$	۸	دختر	حجم توزیع (L)
۴۰/۷۶	۱۸/۲	$29/23 \pm 6/82$	۹	پسر	
۴۰/۷۶	۱۸/۲	$27/86 \pm 7/39$	۱۷	کل	
۹/۷۴	۳/۸۹	$5/4 \pm 1/81$	۸	دختر	نیمه عمر حذف (h)
۶/۹۹	۳/۲۱	$4/53 \pm 1/07$	۹	پسر	
۹/۷۴	۳/۲۱	$4/94 \pm 1/49$	۱۷	کل	

پندیرش و ایمنی

مصرف شربت سیلدنافیل در بیماران مورد مطالعه عموماً ایمن (safe) و قابل تحمل بود. از بین عوارض

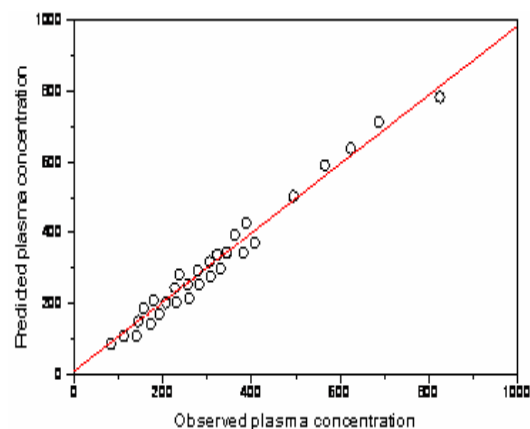
ترتیب ۱۴/۷۲ ماه و ۹/۶۶ کیلوگرم برای پسران در مقایسه با ۱۰/۷۵ ماه و ۸/۸۴ کیلوگرم برای دختران بود. همه بیماران حاضر در این مطالعه به صورت هم زمان دیگوسین مصرف می کردند. خلاصه مشخصات بالینی بیماران در جدول شماره ۱ آورده شده است.

بررسی فارماکوکینتیکی داروی سیلدنافیل

مدل یک بخشی باز به عنوان بهترین مدل در نظر گرفته شد. نمودار غلظت پلاسمائی مشاهده شده در مقابل غلظت پلاسمائی محاسبه شده و میانگین جمعیتی غلظت پلاسمائی دارو بعد از آنالیز داده های پلاسمائی حاصل از تجویز خوراکی سیلدنافیل با بهترین مدل فارماکوکینتیکی به دست آمده به ترتیب در نمودارهای شماره ۱ و ۲ ارائه شده است.

جدول شماره ۱: داده های دموگرافیک بیماران مورد مطالعه

سن (ماه)	جنس	تعداد	انحراف معیار \pm میانگین
	دختر	۸	$10/75 \pm 6/92$
	پسر	۹	$14/72 \pm 10/23$
	جمع	۱۷	$12/85 \pm 8/8$
وزن (کیلوگرم)	دختر	۸	$8/84 \pm 1/99$
	پسر	۹	$9/66 \pm 2/63$
	جمع	۱۷	$9/27 \pm 2/32$
دوز مصرفی سیلدنافیل (میلی گرم در روز)	دختر	۸	$10/35 \pm 1/85$
	پسر	۹	$13/56 \pm 2/11$
	جمع	۱۷	$12/05 \pm 1/96$



نمودار شماره ۱: غلظت های پلاسمائی مشاهده شده سیلدنافیل در مقابل غلظت های پلاسمائی پیش بینی شده پس از رسیدن به حالت پایدار

نظر می‌رسد به دلیل عدم وجود دارویی مؤثر، ارزان و دسترس در درمان هیپرتانسیون ریوی مقاوم در نوزادان و اشتیاق پزشکان در استفاده از داروی جدید و مؤثر برای آن بوده است.

حداکثر غلظت پلاسمایی گزارش شده در مطالعات مختلف نشان می‌دهند که سیلدنافیل ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه پس از مصرف خوراکی به پیک غلظتی می‌رسد (۲۱). در این پژوهش هم حداکثر میانگین غلظت پلاسمایی سیلدنافیل در ۱ ساعت پس از مصرف شربت سیلدنافیل رخ داده است. در مطالعات مختلف سیلدنافیل با دوز ۵-۱ mg/kg/day به کار رفته‌اند (۲۲، ۲۳) و سیلدنافیل مورد نیاز در کودکان مورد مطالعه حاضر با دوز ۱/۶ mg/kg/day بود. Harnisch و همکارش هم دوز ۱/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سه بار در روز و یا ۷ میلی‌گرم سه بار در روز را جهت درمان هیپرتانسیون شریان ریوی در کودکان ۱ تا ۱۷ سال پیشنهاد می‌نمایند (۲۴).

به نظر می‌رسد مدل یک بخشی می‌تواند رفتار فارماکوکینتیکی سیلدنافیل را پس از دوره نوزادی به خوبی نشان دهد. به طوری که Watt و همکاران نیز از این مدل برای توضیح این تغییرات در کودکان استفاده کردند. فارماکوکینتیک سیلدنافیل در کودکان ۱ تا ۱۷ ساله با بیماری هیپرتانسیون شریان ریوی پس از مصرف سه بار در روز با مدل فارماکوکینتیکی یک بخشی به خوبی توصیف شده و مصرف ۱۰ تا ۸۰ میلی‌گرم سه بار در روز سیلدنافیل با مدل فارماکوکینتیک جمعیتی قابل پیش‌بینی می‌باشد (۲۵).

Mukherjee و همکارانش طی مطالعه‌ای در ۲۰۰۹ بر روی ۳۶ نوزاد ترم دچار هایپرتنشن ریوی که با سیلدنافیل تزریقی تحت درمان قرار گرفته بودند، گزارش نمودند که حجم توزیع دارو در نوزادان تقریباً ۴ برابر افراد بزرگسال بوده و نیمه عمر حذف نیز ۴۸-۵۶ ساعت می‌باشد که اختلاف معنی‌داری با نیمه عمر حذف ۳-۵ ساعته در افراد بزرگسال داشت. نکته قابل توجه این که کلیرانس سیلدنافیل این نوزادان مدتی

شایع سیلدنافیل که توسط والدین اعلان شد، شایع‌ترین عارضه برافروختگی بود که در ۲۹ درصد از اطفال (۵ نفر) در حین درمان گزارش گردید. ۳ نفر (۱۸ درصد) دچار افزایش دمای بدن شده و ۲ بیمار (۱۲ درصد) نیز تهوع یا استفراغ شدند ولی خوشبختانه هیچ عارضه جدی و خطرناک در کودکان تحت درمان مشاهده نشد.

بحث

هدف از این مطالعه بررسی ویژگی‌های فارماکوکینتیکی شربت سیلدنافیل در درمان دراز مدت فشار خون بالای شریان ریوی (PAH) در کودکان بود. این پژوهش بر روی ۱۷ کودک (۸ دختر و ۹ پسر) با میانگین سن ۱۲/۸ ماه و وزن ۹/۲۷ کیلوگرم انجام شد. مدل یک بخشی باز به عنوان بهترین مدل فارماکوکینتیکی سیلدنافیل در نظر گرفته شد. حداکثر میانگین غلظت پلاسمایی سیلدنافیل در بیماران حدود ۱ ساعت پس از مصرف شربت سیلدنافیل در نقطه بیشینه منحنی غلظت پلاسمایی - زمان بدست آمد. میانگین دوز مصرفی شربت سیلدنافیل نیز در کودکان مورد مطالعه ۱/۶ mg/kg/day بود. میانگین کلیرانس دارو برابر با $1/35 \pm 4/19$ لیتر در ساعت، میانگین نیمه عمر حذف ($t_{1/2}$) معادل $1/49 \pm 4/94$ ساعت و هم‌چنین میانگین حجم ظاهری توزیع معادل $27/86 \pm 7/39$ لیتر بودند.

از سال ۲۰۰۵ میلادی که سیلدنافیل (Revatio®) جهت درمان هیپرتانسیون شریان ریوی بزرگسالان مورد تصویب قرار گرفت (۲۰)، این دارو به صورت محدود در کنترل نوع مقاوم این بیماری در کودکان نیز استفاده شد تا این که اخیراً مصرف سیلدنافیل در درمان کودکان دچار هیپرتانسیون شریان ریوی نیز موافقت شده است. با این وجود مطالعات فارماکوکینتیکی کمی در خصوص استفاده از سیلدنافیل در کودکان و اطفال در دسترس می‌باشند و این در حالی است که چند پژوهش خصوصیات فارماکوکینتیکی سیلدنافیل را در نوزادان مورد بررسی قرار داده‌اند. این موضوع غیر معمول، به

پس از تولد ۳ برابر شده و به میزانی تقریباً برابر با بالغین افزایش یافت (۲۶).

هم چنین در مطالعه‌ای که Ashman و همکارانش بر روی نوزادان ۲ تا ۱۲۱ روزه انجام دادند، حجم ظاهری توزیع و کلیرانس سیلدنافیل را به ترتیب ۳۷/۶ لیتر و ۱۸ لیتر در ساعت گزارش کردند (۲۷). بنابراین از نتایج مقالات فوق این گونه استنباط می شود که در دوره نوزادی (به ویژه هفته‌های اول) خصوصیات فارماکوکینتیکی متفاوت از بالغین است ولی پس از این دوره شاخص های فارماکوکینتیکی در کودکان به سمت برابری با بالغین تغییر می کنند. به نظر می رسد این تغییرات به یک باره انجام نمی شوند و چند ماه طول می کشد تا این اتفاق رخ دهد، هر چند بعید است که در طول این مدت مدل فارماکوکینتیکی دارو تغییر محسوسی نماید.

در تأیید نظر فوق، Hayashi و Harnisch در سال ۲۰۰۹ مطالعه‌ای با هدف رسیدن به دوز بهینه سیلدنافیل در درمان هیپرتانسیون ریوی بر روی ۱۷۳ کودک ۱۷-۱ ساله و ۲۰۷ نفر بزرگسال انجام دادند و در آن رابطه بین وزن و کلیرانس مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که دوز ۱۰ میلی گرمی در کودکان تا ۲۰ کیلوگرم و دوز ۲۰ میلی گرمی برای کودکان با وزن بیش تر از ۲۰ کیلوگرم، امکان رسیدن به پاسخ ۸۵ درصد از حداکثر را فراهم می کند و هم چنین بیانگر ارتباط وزن و سن با کلیرانس در اطفال و عدم وجود این رابطه در افراد بزرگسال بود (۲۸). در سال ۲۰۱۰ Ashman و همکارانش ۱۱ نوزاد ۲-۱۲۱ روزه مبتلا به هیپرتانسیون ریوی را با کپسول سیلدنافیل که پس از تهیه سوسپانسیون آن از راه لوله بینی (nasogastric tube) مصرف می شد، تحت درمان قرار داده بودند و اظهار نمودند که شاخص های فارماکوکینتیکی سیلدنافیل در نوزادان و اطفال (تا ۴ ماه) بسیار متغیر می باشد و با دوز متوسط ۴/۲ mg/kg (۲-۵ mg/kg) چهار بار در روز) تقریباً معادل دوز ۲۰ mg سه بار در روز در افراد بزرگسال می باشد (۲۹).

نتایج پژوهش مسعود محمودیان و همکارانش بر

روی جمعیت داوطلب بزرگسال ایرانی نیز نشان داد که نیمه عمر سیلدنافیل $2/9 \pm 0/71$ ساعت می باشد که کم تر از نیمه عمر آن در کودکان و نوزادان (مطالعات فوق و پژوهش حاضر) می باشد (۲۰). بنابراین ارتباط بین وزن و سن با کلیرانس در اطفال و تفاوت در شاخص های فارماکوکینتیکی در نوزادان و اطفال با سن کم تر می تواند علت اختلاف این شاخص ها را در نوزادان، کودکان و بالغین توضیح دهند. هر چند جهت اطمینان هنوز هم نیاز به مطالعات بیش تری در این زمینه می باشد. بیماران در این پژوهش، شربت سیلدنافیل را بخوبی تحمل نموده و عارضه جانبی شدید و جدی مشاهده نشد. تنها عارضه برافروختگی بود که در حدود ۲۹ درصد از اطفال (۵ نفر) در حین درمان بروز کرد. دیگر مطالعات انجام شده نیز ایمن بودن سیلدنافیل را گزارش نمودند. در مقاله Robin و همکاران به دنبال مصرف سیلدنافیل تزریقی در ۳۶ نوزاد مبتلا به هیپرتانسیون ایمن بودن دارو بیان شده است (۲۹). شایع ترین عوارض در مطالعه ۱۴ هفته‌ای Barst و همکاران در کودکان ۱ تا ۱۷ ساله شامل سردرد، افزایش دما، عفونت مجرای تنفسی فوقانی و تهوع و استفراغ بود. هر چند بیش تر عوارض وابسته به دوز بودند ولی عارضه شدیدی بروز نکرد و بیماران درمان با سیلدنافیل را به خوبی تحمل کردند (۳۰). نتایج مطالعه حاضر و پژوهش های دیگر، کم خطر بودن مصرف این دارو جهت درمان هیپرتانسیون ریوی در اطفال را مطرح می نمایند (۳۱، ۳۲). خلاصه این که براساس نتایج این پژوهش و مطالعات قبلی به نظر می رسد که خصوصیات فارماکوکینتیکی سیلدنافیل در کودکان با هیپرتانسیون ریوی تا حد زیادی نزدیک به بزرگسالان دچار این بیماری می باشد. با توجه به گران بودن و عدم دسترسی راحت به داروهای مؤثر دیگر این بیماری در ایران و بسیاری از کشورها و نیز ارزان و ایمن بودن سیلدنافیل در مقایسه با داروهای دیگر و این که وجود شکل دارویی مایع (مانند شربت) جهت اطفال بسیار با ارزش است، توصیه می شود که شربت سیلدنافیل

جهت اخذ دکترای داروسازی عمومی می‌باشد. از معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران که هزینه انجام این پژوهش را پرداخت نموده‌اند و از مرکز تحقیق و توسعه شرکت داروسازی رازک که در تهیه شربت سیلدنافیل کمک کرده‌اند و همچنین از آقای دکتر کاظم بابازاده فوق تخصص قلب کودکان صمیمانه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

در کارخانه‌های داروسازی تهیه و در دسترس همه پزشکان و بیماران قرار گیرد. مسلم است که وجود این شکل دارویی می‌تواند نقش به‌سزایی برای کنترل بهتر هیپرتانسیون شریان ریوی در اطفال داشته باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه آقای دکتر آرشدیدی

References

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl): S43-S54.
2. Steinhorn RH, Fineman JR. The pathophysiology of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Artif Organs* 1999; 23: 970-974.
3. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart* 2002; 88: 658-664.
4. Mandegar M, Fung YC, Huang W, Remillard CV, Rubin LJ, Yuan JX. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension. *Microvasc Res* 2004; 68(2): 75-103.
5. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, Maclean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12: Suppl S): 13S-24S.
6. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce. *Panama Pulm Circ* 2011; 1: 286-298.
7. Nazzareren Galie N, Hossein A, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst R, Lewis J, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
8. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.
9. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the exertion of thromboxane and prostacyclin metabolites pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 70-75.
10. Ogawa Y, Nakao K, Arai H, Nakagawa O, Hosoda K, Suga S, et al. Molecular cloning of a non-isopeptid selective human endothelin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178(1): 248-255.
11. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9337): 895-900.
12. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. 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.
13. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104(4): 424-428.
 14. Reffelmann T, Kloner RA. Therapeutic potential of phosphodiesterase 5 inhibition for cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108(2): 239-244.
 15. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: Twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 11(111): 3274-3280.
 16. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hubler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation* 2003; 108(Suppl 1)(II): 167-173.
 17. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012; 125: 113-122.
 18. Vida VL, Gaitan G, Quezada E, Barnoya J, Castaneda AR. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources. *Cardiol Young* 2007; 17(1): 72-77.
 19. The United states pharmacopeia. Vol I,III., 34th ed. Baltimore: Port city press; 2011. p. 71-80.
 20. Mahmoudian M, Falahatpishe H, Tayebi L, Salek Moghadam E, Gholamine B. Determination of pharmacokinetic parameters of sildenafil in iranian volunteers by a HPLC method. *Turk J Pharm* 2010; 7(1): 69-74.
 21. Karatza AA, Bush A, Magee AG. Safty and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005; 100(2): 267-273.
 22. Michelaskis E, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu X, Lien D, et al. Long term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and thermodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2066-2069.
 23. Carroll WD, Dhillon R. Sildenafil as a treatment for pulmonary hypertension. *Archives of Disease of Childhood* 2003; 88(9): 827-828.
 24. Harnisch L, Gao X. Pharmacokinetics of Sildenafil in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Pediatrics One Month to One Year Old: Interpolation of Two Population Pharmacokinetic Models of Sildenafil in a PPHN population (11 hours to 10 Days) and in a Pediatric PAH population (1 to 17 Years). Global Pharmacometrics, Pfizer Inc, Sandwich, UK; Clinical Pharmacology, Pfizer Inc, Groton, USA. Aavailable from: <http://www.page-meeting.org>.
 25. Watt S, Hayashi N, Harnisch L, Gao X. Population Pharmacokinetics (PK) of Sildenafil in Pediatric and Adult Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). European Society of Cardiology August 28-September 1, 2010, Stockholm Sweden. Avaiale from: [attp://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=40&fp=P4506](http://spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=40&fp=P4506). Accessed October 8, 2012.
 26. Mukherjee A, Dombi T, Wittke B, Lalonde R. Population pharmacokinetics of sildenafil in term neonates: evidence of rapid maturation of metabolic clearance in the early postnatal period. *Clin Pharmacol Ther*

- 2009; 85: 56-63.
27. Ahsman MJ, Witjes BC, Wildschut ED, Sluiter I, Vulto AG, Tibboel D, et al. Sildenafil exposure in neonates with pulmonary hypertension after administration via a nasogastric tube. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010; 95(2): F 109-114.
28. Hayashi N, Harnisch L. Population PK of sildenafil and PK/PD assessment of exercise tolerability in children with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 18-20.
29. Pierre CM, Petros AJ, Fielder AR. No evidence for severe retinopathy of prematurity following sildenafil. *Brit J of Ophtal* 2005; 89(2): 250.
30. Barst RJ, Ivy D, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Oral Sildenafil Citrate in Treatment-Naive Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Perspective. Circulation* 2012; 125: 324-334.
31. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr* 2009; 155(6): 841-847.e1.
32. Nemoto S, Sasaki S, Ozawa H, Katsumata T, Kishi K, Okumura K, et al. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2010; 38(1): 71-77.