

Periferik Arter Hastalarında İloprost İnfüzyonunun Yan Etkileri

Side Effects of İloprost Infusion In Patients with Peripheral Arterial Diseases

Nihal TOKGÖZ¹, Hakan KARAMUSTAFA², Serpil ŞİMŞEK³, Fatma ERGİN³, Hasan Tahsin KEÇELİGİL⁴

ÖZET

Amaç: Prostatiklin, mikrovasküler kan akımını artıran, trombosit agregasyonunu inhibe eden, lökosit-damar ilişkisini düzelten, hasarlanmış endotel üzerinde olumlu etkileri olan ve güçlü vazodilatasyon sağlayan bir ajandır. Tıkayıcı çevrel (periferik) atardamar (arter) hastalıklarının tıbbi tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. İloprost, benzer farmakokinetik ve klinik özelliklere sahip bir prostasiklin analogudur. Bu çalışmada, iloprost tedavisinin cerrahi girişim için uygun olmayan çevrel atardamar hastalarında uygulamasında klinikte karşılaşılan yan etki sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, iloprost infüzyonu uygulanan ardışık toplam 36 (21 erkek, 15 kadın) hastada prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalara 100 mL izotonik sıvı içinde intravenöz yolla toplam 20 mcg iloprost 6 saat içinde yavaş infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Bu tedaviye hastalarda 10-14 gün süreyle devam edilmiştir. İlk 5 gün içinde görülen baş ağrısı, kan basıncı değişiklikleri, trombofilebit oluşumu ve gastrointestinal yan etkiler kaydedilmiştir.

Bulgular: Tedavi süresince 26 (%72.2) olguda trombofilebit gelişimi, 28 (%77.7) olguda baş ağrısı kaydedilmiştir. Bu olgularda oral analjezik verilmesi ve periferik venöz yollarının değiştirilmesi gerekmiştir. İki (%5.5) olguda mide bulantısı, 1 (%2.7) olguda da yüzde sıcak basması (flushing) gözlenmiştir.

Sonuç: İloprost tedavisi çevrel atardamar hastalığı olan ve cerrahi tedavi uygulama şansı bulunmayan hastalarda etkili olmakla beraber, belirgin oranda ayrı bir tedavi gerektiren yan etkilere yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İloprost, periferik arter hastalığı, baş ağrısı, trombofilebit

¹Yük. Hem.,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Anabilim Dalı
SAMSUN

²Dr.,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Anabilim Dalı
SAMSUN

³Hem.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Anabilim Dalı
SAMSUN

⁴Prof. Dr.,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar
Cerrahisi Anabilim Dalı
SAMSUN

İletişim Adresi:

Prof. Dr. Hasan Tahsin Keçeliligil

Adres: Ondokuz Mayıs
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi AD
Kurupelit, 55139, SAMSUN

Tel: 0232 544 34 50

Cep Tel: 0555 646 01 44

Email: htkeceliligil@yahoo.com

ABSTRACT

Objective: Prostacyclin has very important effects on microvascular blood flow, inhibition of platelet aggregation, leucocyte-vessel interaction and increase on capillary density. For these properties, it is used frequently in the treatment of obstructive peripheral arterial diseases. Iloprost is an analogue of prostacyclin with similar pharmacokinetic and clinical properties. In this study we aimed to determine the frequency of side effects in patients who were not suitable for surgical treatment of peripheral arterial diseases and received iloprost treatment.

Material and Methods: This study was conducted prospectively on 36 (21 males, 15 females) patients who received iloprost infusion. Twenty micrograms of iloprost in 100 mL isotonic solution was infused in a 6 hours period via intravenous route. This treatment was applied for 10-14 days. Headaches, blood pressure alterations, thrombophlebitis formation and gastrointestinal side effects were recorded for the first 5 days of the treatment.

Results: Thrombophlebitis was observed in 26 (72.2%) patients and headaches requiring analgesic intake was recorded in 28 (77.7%) patients. Peripheral venous routes were changed in thrombophlebitis developing patients. Nausea was recorded in 2 (5.5%) patients and flushing was observed in 1 (2.7%) patient.

Conclusion: Even though the iloprost treatment is effective in peripheral arterial disease patients who are not suitable for surgery, it has considerable amount of side effects requiring secondary treatment.

Key Words: *Iloprost, peripheral arterial diseases, headache, thrombophlebitis*

GİRİŞ

Çevrel (periferik) atardamar hastalıkları etkin profilaksi ve tedavi gerektiren, tedavi edilmemiş olgularda ise değişik seviyelerde ekstremitte kaybına yol açabilen ciddi bir sağlık sorunudur. Cerrahi girişim için uygun olmayan hastalarda iloprost uygulanması ile prekapiller damarlarda vazodilatasyon sağlanır, akım direnci azalır, kan akımı artışı ile birlikte mikrovasküler yatakta trombüs oluşumu önlenir. Bu ajanın, iskemik tkayıcı çevrel atardamar hastalıklarında kullanılmaya başlanması, birçok olguda ülserlerin iyileşmesini, amputasyon oranlarının ve istirahat ağrılarının azalmasını sağlamış ve mikrosirkülasyonu düzeltmiştir (1,2). Ancak, tedavi sürecinde trombofilebit, baş ağrısı, mide bulantısı gibi yan etkiler görülmektedir. Çalışmamızda iloprost uygulamasının oluşturduğu klinik yan etkiler ve görülme sıklıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde, Şubat 2006 - Mayıs 2007 tarihleri arasında iloprost (İlomedin®, Bayer Schering, Almanya) tedavisi uygulanmış 36 hasta prospektif olarak çalışmaya alınmış ve beklenen yan etkiler açısından yakından gözlemlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 21 (%58.3)'i erkek, 15 (%41.6)'i kadındır. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.2 ± 16.6 , kadın hastaların yaş ortalaması ise 44.1 ± 20.9 'dur ($p = 0.009$).

Çalışmaya alınan olguların 22 (%61.1)'si tkayıcı çevrel atardamar hastası, 3 (%8.3)'ü de Raynaud sendromu hastasıdır. İloprost uygulanan olgularda bu tedaviye neden olan hastalıklar Tablo 1'de görülmektedir. Hastalar, kliniğe yatırıldıktan sonra, genellikle kabul gören tedavi protokollerine uygun olarak, 1 ampul (1 mL, 20 mcg/mL)

iloprost 100 mL izotonik sıvı içerisinde 6 saatlik bir sürede çevrel intravenöz (IV) yoldan uygulanmıştır. İzotonik mayi ile seyreltilen iloprost, olgulara her gün aynı saatte uygulanmış, tedavi başlangıcında ve tedavi süresince her saat başında kan basınçları kaydedilmiştir. Ayrıca, uygulama süresinde bildirilen hasta şikâyetleri ve gözlemlenen yan etkiler kaydedilmiştir. Tedavi olgulara 10-14 gün süreyle uygulanmış, ilk 5 günlük süre içinde ortaya çıkan yan etkiler değerlendirmeye esas alınmıştır.

Tedavi süresi zarfında baş ağrısı şikâyeti olan olgulara oral yolla analjezik olarak parasetamol tablet verilmiş, trombofilebit gelişen hastalarda ise uygulama yapılan venöz yolun yeri değiştirilmiştir. Uygulama boyunca kaydedilen kan basıncı değişiklikleri ve bunların istatistiksel açıdan değerlendirmesi Tablo 2’de görülmektedir. Gözlemlenen yan etkilerin sıklıkları ise Tablo 3’te görülmektedir.

İstatistiksel Analiz

Yan etki sıklıkları yüzde olarak hesaplanmış, kan basıncı değişiklikleri varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Post-hoc test olarak Tukey uygulanmıştır.

BULGULAR

İloprost tedavisi boyunca istirahat ağrı şiddetinin azaldığı, yürüme mesafelerinin arttığı gözlemlenen hastaların tedavi başlangıcındaki kan basıncı değerlerine göre, infüzyon süresince herhangi bir müdahaleye ihtiyaç duyan kan basıncı değişikliği olmamıştır. Çalışmaya alınan 36 olgunun tedavilerinin ilk 5 günü içinde yapılan ve kaydedilen gözlemlerde, kan basıncı açısından anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır. Olguların hiçbirinde hipotansiyon ya da hipertansiyon kaydedilmemiştir (Tablo 2). Bununla birlikte uygulamanın ilk gününde %19.4 olarak bulunan trombofilebit sıklığı, tedavi süresince %38.9’a kadar çıkmıştır. Baş ağrısı şikâyeti olguların yaklaşık %50’sinde ortaya çıkmıştır. On beş hastada, baş ağrısı nedeni ile oral yolla verilen analjezik ajanın etkisi görülene dek belli bir süre tedaviye ara verilmek zorunda kalmıştır. İki olguda mide bulantısı, bir olguda da “flushing” gözlemlenmiştir.

TARTIŞMA

Çevrel atardamar hastalıklarında bypass cerrahisinin uygulanmadığı ya da yeterince faydalı olamadığı hasta grubunda ekstremité amputasyonu sık karşılaşılan,

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri.

	(n)	%
Cinsiyet		
Kadın	15	41.6
Erkek	21	58.3
Hastalıklar		
Arteriyosklerozis obliterans	2	5.6
Burger	2	5.6
Distal tip tıkaçıcı arter hastalığı	1	2.8
İliyak arter anevrizması	1	2.8
Lerische sendromu	1	2.8
Nöropati	1	2.8
Periferik arter hastalığı	22	61.1
Periferik arter hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği	2	5.6
Raynaud hastalığı	3	8.3
Vazospastik hastalık	1	2.8

Tablo 2. Kan basıncı değişiklikleri (tabloda verilen değerler çalışmaya katılan hastaların ortalamasıdır. Günler içinde istatistiksel anlamda fark yaratan bir değişiklik saptanmamıştır)

Gün	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı
0. gün	115.6 ± 14.2	69.4 ± 9.2
1. gün	121.9 ± 17.7	73.6 ± 12.7
2. gün	118.9 ± 20.9	70.3 ± 11.8
3. gün	116.4 ± 15.1	70.0 ± 10.9
4. gün	119.7 ± 17.9	71.4 ± 10.7
5. gün	116.1 ± 15.9	71.4 ± 10.9

Tablo 3. İloprost tedavisi sürecinde görülen yan etkilerin sıklığı

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5. gün
Trombofilebit	%19.4	%30.6	%33.3	%27.8	%38.9
Baş ağrısı	%41.7	%47.2	%50.0	%27.8	%36.1

ancak arzu edilmeyen bir netice olarak ortaya çıkmaktadır. Hem hasta hem de sağlık ekibi tarafından kabullenilmesi güç bir morbidite sorunu ile karşı karşıya kalmaktadır (3). Son yıllarda yeni bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelen iloprost uzun süreli vazodilatasyon yapan, trombosit agregasyonunu inhibe eden güçlü bir prostasiklin analogudur (2). IV olarak verildiğinde karaciğerde metabolize olmaktadır. Çeşitli klinik çalışmalarda, 14-28 gün süreyle uygulanan iloprost tedavisinin bacak iskemisinin giderilmesinde etkili olduğu ve majör amputasyonların azaltılmasına yardımcı olduğu belirtilmiştir (3,4). Uygulama süresince baş ağrısı, sedasyon, hipotansiyon, çarpıntı, trombofilebit, trismus, ani işitme kaybı ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkiler gelişebilmektedir (5-7). Bizim uygulamalarımızda olguların iloprost tedavisine iyi yanıt verdiği, klinik iyileşme olduğu gözlemlenmiş, bununla birlikte birçok hastada baş ağrısı ve trombofilebit ortaya çıkmıştır.

Sonuç olarak, iyileşme üzerinde belirgin etkinliği saptanan iloprost uygulamasının yan etkilerinden baş ağrısı olgularda rahatsızlık verici bir klinik durum olarak be-

lirlenmiş, buna bağlı sık analjezik ihtiyacı ortaya çıkmış ve trombofilebit oluşturması sık sık damar yolu değiştirilmesini gerektirmiştir.

KAYNAKLAR:

1. Dormandy JA. Use of prostacyclin analogue iloprost in the treatment of patients with critical limb ischemia. *Therapie* 1991;46(4):319-22.
2. Özeren M, Durmazlar SPK, Yücel E. Usage of iloprost in vasculo-Behçet disease. *Clinmed/2004110001v1* (February 28, 2005).
3. İslamoğlu F, Ayık F, Berber Ö, Posacioğlu H, Durmaz İ. Distal yatak yokluğunda uygulanan iloprost sonrası klinik iyileşme. *Turkish J Vasc Surg* 2006;15(1):21-4.
4. Karabay Ö, Silistreli E, Erdal C, ve ark. Ciddi periferik arter hastalığında intravenöz iloprost tedavisi sonuçları. *Turkish J Vasc Surg* 2005;14(3):21-6.
5. Dursun E, Doğru S, Cıncık H, Cekin E, Güngör A, Poyrazoğlu E. Iloprost-induced sudden hearing loss. *The J Laryngology & Otology* 2007;121(6):609-10.
6. Mueller B, Sterzebecher S, Kraiss T. The experimental and clinical pharmacology of iloprost. In: Dormandy JA, ed. *The Pathophysiology of Critical Limb Ischemia and Pharmacological Intervention with a Stable Prostacyclin Analogue Iloprost*. London, UK: Royal Society of Medicine Services, 1989;33-49.
7. Duthois S, Caileux N, Benosman B, Levesque H. Tolerance of iloprost and results of treatment of chronic severe lower limb ischemia in diabetic patients. A retrospective study of 64 consecutive cases. *Diabetes&Metab* 2003;29(1):36-43.