

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde prostanoidler

Prostanoids in the treatment of pulmonary arterial hypertension

Murat Başkurt, M. Serdar Küçüköğlü

Istanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Pulmoner arteriyel hipertansiyon patogeneğinde prostasiklin, endotelin-1 ve nitrik oksit yolları etkilenmiştir. Akciğer damar yatağının bu yıkıcı hastalığı vazokonstriksiyon, tromboz ve proliferasyonla karakterizedir ki, bu durum kısmen prostasiklin sentaz enziminin baskılanmasıyla oluşan endojen prostasiklinin eksikliğine bağlıdır. Prostanoidler (prostasiklin analogları) güçlü vazodilatörlerdir ve antiagregan, antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki gösterirler. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun tedavisinde onaylanan ilk ilaç epoprostenol idi. Son on yılda diğer prostanoidler de (treprostiniil, iloprost) pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kabul edilmişlerdir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Özel Sayı 2; 2-8*)

Anahtar kelimeler: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, prostasiklin, epoprostenol, treprostiniil, iloprost, beraprost

ABSTRACT

Prostacyclin, endothelin-1, and nitric oxide pathways are involved in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. This devastating disease of the pulmonary vasculature is associated with vasoconstriction, thrombosis and proliferation, and this may be partly due to lack of endogenous prostacyclin secondary to prostacyclin synthase downregulation. Prostanoids (prostacyclin analogues) are potent vasodilators and possess antiagregant, antiinflammatory and antiproliferative properties. The first agent to be approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension was epoprostenol. In the last decade other prostanoids (treprostiniil, iloprost) has been approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension. (*Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: Suppl 2; 2-8*)

Key words: Pulmonary arterial hypertension, prostacyclin, epoprostenol, treprostiniil, iloprost, beraprost

Giriş

Prostasiklin (prostaglandin I) 1976'da bulunmuştur ve aynı yıl kimyasal bir analogu olan epoprostenol sentezlenip biyolojik etkileri araştırılmaya başlanmıştır (1). Prostasiklin damar endoteli tarafından oluşturulan bir araşidonik asit metabolitidir (2). Damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve migrasyonunu inhibe eder, akciğer ve sistemik arterler için güçlü bir vazodilatör ve antiagregandır (3). Prostasiklinin ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarını önleyici kardiyak koruyucu etkisi vardır ve akut inflamasyonda ve inflamasyon ağrısını iletmede önemli bir mediatördür (4). Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) prostasiklin tedavisinin kısa süreli hemodinamik etkisi pulmoner arteriyel yatakta prostaglandin I (IP) reseptörleri aracılığıyla sıklık adenozin monofosfat bağımlı vazodilatasyondur. IP reseptörü ayrıca platelet agregasyonunu ve düz kas hücre çoğalmasını inhibe eder. Ek olarak prostasiklinin antiinflamatuvar ve immüno-supresif etkileri olduğu bilinmektedir (5).

Prostasiklinin eksikliği PAH patogeneğine eşlik eder (6). Pulmoner hipertansiyon (PH) tromboksan A2 oluşmasındaki artışla karakterizedir, ayrıca pulmoner arterlerde prostasiklin sentetaz'da da azalma mevcuttur (7).

PAH tedavisindeki ilaçlar şu üç yoldan birisine etki etmek üzere geliştirilmiştir; prostasiklin, endotelin-1 veya nitrik oksit yolu (4). PAH tedavisinde ilk onaylanan ilaç sentetik bir prostasiklin olan epoprostenoldür; Amerikan gıda ve ilaç dairesi (FDA) tarafından 1995 yılında PAH tedavisinde intravenöz epoprosterenol onaylanmıştır. Onaylanan diğer prostanoidler ise 2002 yılında ciltaltı treprostiniil, 2004 yılında intravenöz treprostiniil ve 2004 yılında inhale iloprosttur (4). Treprostiniilin oral ve inhale formları ve iloprostun uzun etkili bir formu halen araştırılmaktadır. Epoprostenol sentetik bir prostasiklin iken treprostiniil, iloprost ve beraprost prostasiklin analoglarıdır (prostanoidlerdir). Prostanoid olmayan bir prostasiklin reseptör agonisti ise henüz geliştirilme aşamasındadır (NS304/ACT-293987) (8).

New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfı (FS) IV olan hastalarda prostanoidler ilk sırada önerilen tedavilerdir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. M. Serdar Küçüköğlü, İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 589 57 07 Faks: +90 212 459 20 00 E-posta: kucukoglu3@yahoo.com, mserdarkucukoglu@gmail.com

©Telif Hakkı 2009 AVES Yayıncılık Ltd. Şti. - Makale metnine www.anakarder.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2009 by AVES Yayıncılık Ltd. - Available on-line at www.anakarder.com

doi:10.5152/akd.2010.123

Epoprostenol

Epoprostenol şimdiye kadar PAH'ta sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilen ilk ilaçtır. 1995 yılında FDA onayına yol açan prospektif, 12 haftalık, çok merkezli randomize kontrollü çalışmasında epoprostenol 81 idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (İPAH) hastasına uygulanmış ve klasik tedaviye eklenen intravenöz epoprostenol klasik tedavi (oral vazodilatörler, antikoagülanlar) ile karşılaştırılmıştır (9) (Tablo 1). Bu çalışmada epoprostenol grubunda pulmoner vasküler rezistansta düşme, kardiyak debinde artma, egzersiz toleransında ve sağkalımda artma gözlenmiştir. 12 haftalık sürede toplam 8 ölüm olmuş ve hepsi de epoprostenol almayan klasik tedavi grubunda gözlenmiştir. Epoprostenol grubunda ciddi yan etki olarak dört kateter kaynaklı sepsis ve bir trombotik olay gözlenmiştir ve olumlu etkilerinin uzun süre devam ettiği gözlenmiştir. Mc Laughlin ve ark.ları (10) ise devamlı epoprostenol verilen 162 İPAH hastasını 36 ay takip etmişler ve tarihsel verilerle karşılaştırıldığında hastalarda 3. yılda bile devam eden sağkalım oranlarında iyileşme gözlemişlerdir. Sitbon ve ark.ları (11) 178 İPAH hastasında 3 yıl takip sonucu benzer şekilde sağkalımda iyileşme bulmuşlardır. Epoprostenol skleroderma ile ilgili 111 PAH hastasında çok merkezli, randomize, kontrollü bir çalışmada da araştırılmıştır ve bu grup hastalarda da 12. haftada epoprostenol ile egzersiz kapasitesinde ve hemodinamiklerde iyileşme bulunmuştur (12). Ek olarak bu hastalarda fonksiyonel sınıfta iyileşme sadece epoprostenol verilen hastalarda olmuştur. Ayrıca epoprostenol verilenlerde Raynaud fenomeninin ciddiyetinde azalma ve daha az yeni dijital ülserler oluşma eğilimi saptanmıştır. Ancak bu grup hastalarda epoprostenol grubunda sağkalım avantajına rastlanmamıştır. Epoprostenol grubunda 4 ve klasik tedavi grubunda 5 ölüm gözlenmiştir. Ciddi yan etkiler olarak ise sepsis, selülit, hemoraji ve pnömotoraks gözlenmiştir (her biri %4 oranında). Gözlemsel çalışmalarda konjenital kalp hastalıkları, HIV'e bağlı ve portal hipertansiyona sekonder PAH hastalarında da intravenöz epoprostenolün faydalı olduğu bildirilmiştir (13).

Epoprostenol lipofilize bir toz olarak hazırlanmıştır. Epoprostenol tedavisinde devamlı intravenöz infüzyon gerekir. Epoprostenolün yarı ömrü 6 dakikadan daha kısadır, asidik pH'ta kararsızdır ve oral olarak kullanılamaz. Uygulama öncesi kuvvetli bir alkalik çözeltide (glisin) sulandırılmalıdır ve portabl bir infüzyon pompasına bağlı bir kasete konmalıdır (5). Sulandırılmış ilaç oda ısısında 8 saat dayanır. İlacın stabilitesini arttırmak ve sık kaset değişimini önlemek için her kaset buz torbalarıyla soğutulmalı ve infüzyon sırasında ilacın sıcaklığının 2 ile 8 derece arasında olmasına dikkat edilmelidir (5). İnfüzyonun her 24 saatte tekrardan hazırlanmasını gerekir (4). Epoprostenolün etkisi hızlı başlar ve 15 dakikada kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır ve iki majör farmakolojik etkisi pulmoner ve sistemik arteriyel yataklarda direkt vazodilatasyon ve platelet agregasyon inhibisyonudur (14). Genellikle düşük dozlarda tedaviye başlanır (1-2 ng/kg/dk) ve yan etkilere ve toleransa göre 1-2 ng/kg/dk olacak şekilde küçük dozlarda arttırılır. Birçok hastada 20 ile 40 ng/kg/dk arasında bir doz plato dozudur ve bu dozlara ortalama 6 ayda ulaşır (4). İlacın kullanımında doz artırımı

gerektiren bir diğer durum da tolerans gelişimidir. Epoprostenol tedavisinin yan etkileri temelde vazodilatasyona bağlıdır; "flushing", baş ağrısı, ilk ısırıkla birlikte çene ağrısı, ishal, bulantı, eritematöz bir döküntü ve çoğunlukla bacak ve ayaklarda olan kas-iskelet sistemi ağrıları, karın ağrısı ve fotosensitivite (15). Bu yan etkiler doza bağımlıdır ve doz azaltılmasıyla genellikle kaybolurlar. Epoprostenol infüzyonu sırasında aniden ilaç kesilmesinden kaçınılmalıdır; bu durum pulmoner hipertansiyonda "rebound" etkisine klinik kötüleşmeye ve hatta ölüme sebebiyet verebilir. Epoprostenol digoksinin klirensini %13 ve furosemidin klirensini %15 oranında azaltır, digoksin intoksikasyonuna eğilimi olan hastalarda dikkat edilmelidir (14). Epoprostenol 2 ana metabolite metabolize olur ve idrar ile atılır (14). Kronik intravenöz epoprostenol tedavisinin komplikasyonları damar yoluna bağlı enfeksiyonlar (lokal enfeksiyonlardan sepsise kadar gidebilen), katetere bağımlı venöz tromboz, trombositopeni ve asittir. Katetere bağlı sepsis oranı yılda %0.1-0.6 arasındadır (16). Kronik yüksek doz epoprostenol uygulaması bazen yüksek debili kalp yetmezliğine sebep olabilir ve sonuçları ciddi olabilir (17). Epoprostenol tedavisinin zorluğundan dolayı (devamlı kalıcı kateterler, ilacın devamlı tekrardan oluşturulması, infüzyon pompası) ve çok ciddi semptomatik PAH'ların azlığı sebebiyle epoprostenol tedavisi referans merkezlere bırakılmalıdır.

American College of Chest Physicians (ACCP) ve European Society of Cardiology (ESC) NYHA FS IV olan PAH'lı hastalarda intravenöz epoprostenolü sınıf 1 öneri olarak ve ilk seçenek tedavi olarak önermektedirler (Kanıt düzeyi A) (18, 19). FS III olan hastalarda da oral tedavilerin yanında intravenöz epoprostenol yine sınıf 1 endikasyonla (Kanıt düzeyi A) önerilmektedir. Yeni ilaçlar ve yeni sınıf ilaçların geliştirilmesine rağmen epoprostenolün halen ilerlemiş PAH'ta en etkili tedavi olarak kabul edilmediği uygun bir yaklaşımdır.

Treprostiniil

Epoprostenolün etkili bir tedavi olmasına rağmen yarı ömrü kısaldığı, stabil olmaması, devamlı intravenöz infüzyon gerektirmesi, kateterin yerinin oynaması, pompanın bozulması gibi infüzyonun herhangi bir sebepten kesilmesinin hayatı tehdit edici derecede tehlikeli olabilmesi, infüzyon sırasında sepsis, tromboz, pnömotoraks gibi komplikasyonların olması, değişik uygulanma yolları olan prostasiklin analoglarının geliştirilmesine yol açmıştır. Treprostiniil prostasiklinin trisiklik benzidin analogudur ve benzer antiplatelet ve vazodilatör etkileri vardır (20).

Treprostiniil epoprostenolden farklı olarak oda ısısında serum fizyolojik içinde (ve %5 dextrozda) stabildir ve nötral bir pH'a sahiptir (20). Eliminasyon yarı ömrü 4.4 saat (intravenöz) ve 4.6 saat (cilt altı) iken efektif yarı ömrü < 10 dakika (intravenöz) ve < 60 dakika (cilt altı)'dır (4). Intravenöz uygulama için treprostiniil infüzyon öncesi sulandırılmalıdır ve santral bir venöz kateterden yollanmalıdır. Sulandırılmış treprostiniil oda ısısında 48 saate kadar stabildir ve buz torbalarına ihtiyaç yoktur (5). Cilt altı uygulanmasından sonra hızlıca ve tamamen emilir, mutlak biyoyararlanımı %100'dür. Metabolizması karaciğerden olur. İlacın %79'u idrarla atılır, teratojenik değildir. Treprostiniilin klirensi karaciğer yetmezliğinde %80 kadar azalır, bu yüzden karaciğer yetmezliği

olanlarda doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. Warfarin, digoksin veya parasetamol metabolizması ile etkileşmez (20). Treprostininin tipik dozu cilt altı veya intravenöz uygulamada 50-100 ng/kg/dk arası değişir. 45 mikrogram günde 4 defa inhale dozu ise 1.8 ng/kg/dk'a eşit sayılmalıdır. Uzun dönem intravenöz epoprostenol kullanan hastalar intravenöz veya cilt altı treprostini ile güvenle geçilebilir. Bu durum pediatrik ve erişkin hastalar için geçerlidir (4). Bu geçiş hızlı (24-48 üzerinde) veya yavaş (14 güne kadar) olabilir. Uzun dönem treprostininin güvenlik profili kısa dönem treprostininin tedavisi ile uyumludur ayrıca yan etkileri epoprostenolden belirgin olarak daha azdır (4). Treprostininin intravenöz uygulamasındaki yan etkiler cilt altı uygulanmasına göre daha fazladır, muhtemel sebebi daha yüksek doz olmasıdır. Ancak sürekli cilt altı infüzyon da ağrılıdır; eritem, sertleşme ve bazen de ciltte ülserasyonlara sebep olabilir (21).

Bir pilot çalışmada 14 idiopatik PAH'lı (İPAH) hastaya akut tedavi olarak uygulandığında intravenöz treprostinin epoprostenol ile benzer hemodinamik etki oluşturmuştur (22). 25 İPAH hastasında ise intravenöz ve cilt altı treprostinin karşılaştırılmış ve akut hemodinamik etkileri benzer bulunmuştur. Sekiz haftalık bir başka çalışmada ise cilt altı treprostinin 26 İPAH hastasına uygulanmış ve plasebo alanlara göre egzersiz kapasitesini arttırmış ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yan etkiler epoprostenole benzer şekilde baş ağrısı, ishal, "flushing", çene ağrısı ve ayak ağrısı olmuştur.

İPAH, kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili PAH veya konjenital sistemik pulmoner şantlara bağlı PAH hastalarının dâhil edildiği geniş, uluslar arası, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada kronik cilt altı treprostinin tedavisinin etkinliği araştırılmıştır (21). Bu çalışmaya 470 hasta dâhil edilmiştir. Doz ayarlaması olarak başlangıçta düşük dozlar verilmiş ve 12 hafta sonunda izin verilen en yüksek doza ulaşmak hedeflenmiştir (22.5 ng/kg/dk). Birinci sonlanım noktası olan 6 dakika yürüme mesafesindeki artış olan egzersiz kapasitesindeki artış treprostinin grubunda gözlenmiş ancak plasebo grubunda gözlenmemiştir (Tedavi grupları arasındaki ortalama fark 16 metre, p=0.006). Egzersiz toleransı üzerindeki etki doza bağımlı bulunmuştur. En düşük 2 çeyrekteki dozlarda hastaların egzersiz kapasitesi çok az fark etmiş, ancak ilacı 13.8 ng/kg/dk üzerinde alan en yüksek çeyrekteki hastalarda 6 dakika yürümede 36 metre iyileşme olduğu gözlenmiştir. Treprostinin tedavisi ayrıca ortalama sağ atriyum basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, kardiyak indeks, pulmoner vasküler rezistans ve mikst venöz oksijen saturasyonunda da iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Sık görülen yan etkileri baş ağrısı, ishal, bulantı, döküntü, çene ağrısı ve infüzyon yerinde ağrı olarak gözlenmiştir. Hastaların %85'inde infüzyon bölgesinde ağrı varken %83 hastada ise eritem ve sertleşme saptanmıştır. %8 hasta infüzyon yerindeki ağrı sebebiyle çalışmayı bırakmıştır. Çalışmanın yazarları yorum olarak kronik cilt altı treprostinin tedavisinin PAH'lı hastalarda etkili ve güvenli olduğunu ve intravenöz epoprostenolün yerini alınamayacağını belirlemek için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Bir başka uzun dönem çalışmada ortalama 26 ay izlemde cilt altı treprostinin İPAH veya kronik tromboembolik pulmoner hiper-

tansiyon (KTEPH) olan hastalarda çalışma süresi boyunca gözlenen egzersiz kapasitesi ve semptomlarda iyileşmeye sebep olmuştur (23).

Cilt altı treprostinin 2002 yılında PAH tedavisinde onaylanmıştır ve 2 yıl sonra aynı formülün sadece sağlıklı gönüllülerdeki biyoeşdeğerlilik çalışmalarının sonucunda intravenöz kullanımı da onaylanmıştır. ACCP cilt altı ve intravenöz treprostininin FS II olan hastalara (Kanıt düzeyi C ve C) FS III olan hastalara (Kanıt düzeyi B ve C) ve FS IV olan hastalara (Kanıt düzeyi C ve C) olarak önermektedir (18). ESC ise cilt altı ve inhale treprostininin FS III olan hastalarda sınıf I öneri olarak (Kanıt düzeyi B), intravenöz treprostininin sınıf IIa öneri olarak (kanıt düzeyi C) ve intravenöz, cilt altı ve inhale treprostininin FS IV olan hastalara sınıf IIa (Kanıt düzeyi C) öneri olarak önermektedir (19).

Devam eden FREEDOM-M çalışmasında oral treprostinin araştırılmaktadır (4).

İloprost

İloprost epoprostenolün aynı etkisini gösteren ve benzer yan etki profiline sahip olan bir prostasiklin analogudur. İloprost oda ısısında normal PH'ta stabildir ve yarı ömrü 20-25 dakikadır. İnhalasyon edilen iloprost 1-2 saat süren pulmoner vazodilatasyon yapar (24).

Uzun dönem tedavide iloprost günde 6-9 defa inhalasyon yolu ile verilir. Her inhalasyon 10-15 dakika sürer. Önerilen doz 2.5 µ/gün başlamak ve tolere edilirse 5 µ/gün dozuna çıkartmaktır. Günlük en fazla 45 µ önerilmektedir (14). Nebulizatörler ile uygulanmaktadır. İloprost beta oksidasyona giderek inaktif primer metabolitine dönüşür. İloprostun yan etkileri epoprostenol ve treprostininin yan etkilerine benzer; vazodilatasyona bağlı yan etkiler gözlenir.

Ciddi PAH olanlarda iloprost inhalasyonu ile pulmoner arter basıncı ve rezistansına düşme, eş zamanlı olarak sistemik arter basıncında düşme olmaksızın kardiyak debinde artma gözlenmiştir (6). Ciddi akciğer fibrozisi varlığında pulmoner şant akımındaki artış intravenöz epoprostenolün kullanımını sınırlayabilir (6), bu durumda inhale iloprost güvenle kullanılabilir. Özellikle sistemik kan basıncı düşürülmesi istenmeyen hastalarda ve intrapulmoner sağ-sol şantı olanlarda -hepatopulmoner sendrom, akciğer fibrozisi gibi- pulmoner selektif ajanın olan iloprostun intravenöz epoprostenole göre avantajı olabilir.

AIR çalışması (25) randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir Avrupa çalışmasıdır. AIR çalışmasına FS III veya IV olan 203 hasta alınmıştır. Hastalar İPAH, iştah kesicilerle veya kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili PAH veya operasyon şansı olmayan tromboembolik hastalığı olanlardır. Birincil sonlanım noktası olan FS'da iyileşme ile birlikte 6 dakika yürüme testinde en az %10 iyileşme ve ölüm veya kötüleşme olmamasına (birleşik klinik son nokta), iloprost grubunda plaseboya göre 3.4 kat fazla hastada ulaşılmıştır (p=0.007) (25). Üç aylık tedavi süresince taşifilaksiye rastlanmamıştır. Öksürük, baş ağrısı ve "flushing" iloprost grubunda siktir. Senkop iloprost grubunda daha ciddi olarak rapor edilmiş ancak klinik kötüleşmeyle ilgili bulunmamıştır.

İnhale iloprostun 2 yıllık devamlı kullanımının sonuçları bir başka

çok merkezli çalışmada 76 hasta (İPAH ve diğer durumlarla ilişkili PAH) üzerinde araştırılmıştır (26) ancak birinci yıl sonunda tek ilaç kullanan hastaların sadece 32 hasta olması beklenen etkiyi göstermediğini düşündürmektedir. Araştırmacılar yorum olarak da çok tedavi seçeneklerinin olduğu günümüzde 5 yıllık sürede inhale iloprost monoterapisinin rolünün sınırlı olabileceğini belirtmişlerdir.

PAH ve KTEPH'lu hastaların olduğu küçük bir seride intravenöz iloprost intravenöz epoprostenol kadar etkili bulunmuştur (27).

ACCP iloprost inhaler formunu FS III olan hastalara (Kanıt düzeyi A) ve FS IV olan hastalara (Kanıt düzeyi B) önermektedir (18). Ve ESC inhaler iloprostu FS III olan hastalarda sınıf I endikasyonla (Kanıt düzeyi A) ve intravenöz iloprostu sınıf IIa (kanıt düzeyi C) ve inhaler ve intravenöz iloprostu FS IV olan PAH hastalarında Sınıf IIa endikasyonla (Kanıt düzeyi C) önermektedir (19).

Beraprost

Beraprost 1995 yılından bu yana Japonya'da PAH tedavisinde kullanılmaktadır. Oral olarak aktif olan ilk prostasiklin analogudur. Açlık durumunda hızlıca emilir, 30 dakikada pik konsantrasyona ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü oral uygulamadan sonra 35-40 dakikadır (28).

Retrospektif kontrollü olmayan bir çalışmada 3 yıllık beraprost tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (29).

Beraprost iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır. İlk 130 çeşitli etiyojilerdeki PAH hastalarını içermiş, 12 hafta boyunca günde ortalama 80 µg 4 defa oral uygulanmıştır (30). 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilen egzersiz kapasitesini arttırmış (25 metre), ancak hemodinamiklerde ve sağkalımda değişiklik saptanmamıştır. Sistemik vazodilatasyona bağlı yan etkiler ilk titrasyon döneminde sık gözlenmiştir. İkinci çalışma (31) 116 PAH hastasında 12 ay süren plasebo kontrollü çift kör bir çalışmadır. Üçüncü ve altıncı ayda beraprost grubunda daha az hastalık progresyonu ve daha uzun 6 dakika yürüme mesafesi saptanmış ancak 9 ve 12. ayda bu olumlu etkilerin devam etmediği gözlenmiştir. 12. ayda hemodinamik incelemede veya sağkalımda da farklılık bulunmamıştır.

Beraprost henüz sadece Japonya'da ve Güney Kore'de onaylıdır.

NS-304/ACT-293987

NS-304/ACT-293987 kimyasal olarak prostanoidlerden farklı olan bir prostasiklin reseptör agonistidir. Bir ön-ilaçtır, IP reseptörüne zayıf bağlanır fakat hepatik mikrozomlarda IP reseptörlerine selektif bağlanan MRE-269'a metabolize olur. Hayvan deneylerinde oral biyoyararlanımı yüksek ve yarı ömrü 4-6 saat arası bulunmuştur (32). Sağlıklı beş gönüllüde yapılan deneyde eliminasyon yarı ömrü 7.9 saat olarak bulunmuştur (4). MRE-26'nın IP reseptörlerine afinitesi diğer insan prostanoid reseptörlerine göre 130 kat kuvvetlidir. Hayvan deneylerinde etkinlik, plazmadaki devamlılık ve güvenilirlik yönünden beraprosttan üstün bulunmuştur (8). Monokrotaline ile indüklenmiş PH olan tavşanlarda vasküler endotelial fonksiyonu iyileştirmiş, pulmoner arteriyel duvar hipertrofisini geriletmiş, sağ ventrikül sistolik basıncını düşürmüştür

ve sağkalımı arttırmıştır (33). Henüz insan çalışmaları yoktur.

Prostanoidlerin diğer ilaçlarla kombine kullanımı

Sistemik hipertansiyon gibi, PAH tedavisinde kullanılan ilaçların değişik yollardan etki etmesi birlikte kullanımda sinerjistik etki olabileceği düşüncesiyle kombinasyon tedavisini gündeme getirmiştir. PAH'ta birçok ilaç kombinasyonları çalışılmıştır ve çalışmalar genelde çok etkili olmayan bir ilaca diğer bir sınıf ilacın eklenmesiyle yapılmıştır, ancak bu çalışmaların çoğu yeterli büyüklükte değildir, randomize veya kontrollü değildir (7).

PAH'ta ilk randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma BREATHE-2 çalışmasıdır (34). Epoprostenolün bosentanla kombinasyonunun tek başına epoprostenole göre güvenilirlik ve etkinliğini araştırmak üzere 33 İPAH veya bağ dokusu hastalıklarıyla ilişkili PAH hastasına 48 saat epoprostenol verildikten sonra bosentan veya plaseboya randomize edilmiş. 16 haftalık süre sonunda kombinasyon grubunda pulmoner vasküler rezistans ve diğer hemodinamik parametreler anlamlı olmasa da kombinasyon grubunda daha iyi çıkmıştır. 6 dakika yürüme testi veya FS'da da her iki grupta anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bunun yanında kombinasyon grubunda ödem, sistolik kan basıncında düşme ve kalp hızında artma gibi yan etkiler daha sık gözlenmiştir. Araştırmacılar hasta sayısının az oluşunun ve bosentan grubunda skleroderma hastalarının daha fazla oluşunun bu sonuçlarda etkili olduğunu düşünmüşlerdir.

STEP-1 çalışmasında (35) ise en az 4 hafta bosentan kullanan İPAH, bağ dokusu veya konjenital hastalıklarla ilişkili PAH hastaları çift kör olarak 12 hafta boyunca inhale iloprost veya plaseboya randomize edilmiştir. Çalışmanın sonunda iloprost grubunda 6 dakika yürüme mesafesi 26 metre olarak sınırdan anlamlı olarak artmıştır (post inhalasyon artışı) (p=0.051). İloprost grubunda daha fazla hastada FS grubu en az bir sınıf azalmış ve klinik kötüleşmeye giden zaman uzamıştır. Tedavi iyi tolere edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda FDA bosentan ve iloprost kombinasyonunun PAH'ta kullanılabileceğini 2005 yılında onaylamıştır (36).

COMBI çalışması (37) STEP-1 ile benzer bir dizaynı olan bir çalışmadır ve İPAH'lı 40 hastada yapılmış, bosentan kullanan hastalara inhale iloprost eklenmiş ve çalışma faydasız olduğu sebebiyle erken sonlandırılmıştır. Araştırmacılar bu çalışmaya alınan hastaların STEP çalışmasındaki hastalara göre daha ileri düzeyde hastalıkları (daha düşük bazal 6 dakika yürüme mesafesi ve kardiyak indeks) olduğu için sonuçların benzer çıkmadığını yorumlamışlardır.

Inhale treprostininil ise TRIUMPH-1 çalışmasında araştırılmıştır (38). Bu faz III, çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışma 235 FS III ve IV olan PAH hastalarında yapılmıştır. Oral bosentan veya sildenafil kullanmakta olan hastalar 12 hafta boyunca inhale treprostininil veya inhale plaseboya randomize edilmiştir. Birincil sonlanım noktası ise bazale göre 6 dakika yürüme mesafesindeki değişimdir. Bu hastalarda inhale treprostininil 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı artışı işaret etse de klinik kötüleşmeye kadar geçen sürede veya FS'da iyileşme gözlenmemiştir. Yorum olarak sildenafil veya bosentan kullanan hastalar halen semptomatik ise bu hastalara inhale treprostininil eklenmesinin egzersiz kapasitesini arttırdığı ve güvenli ve iyi

Tablo 1. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda prostanoidlerin randomize, kontrollü çalışmaları

Çalışma	Çalışma İlacı	Hasta Populasyonu	Süre	Primer Sonlanım Noktası	Aktif Tedavinin Diğer Sonuçları
Barst ve ark. (9)	Epoprostenol başlangıçta 2ng/kg/dk IV perfüzyon, her 15 dk'da 2 ng/kg/dk artış(tolere edene kadar)- ya da klasik tedavi	81 primer PAH %74 FS III %26 FS IV	12 hafta	6 DYT Epo ile 39 metre artış, klasik tedavide 29 metre azalma (p=0.002)	Hemodinamik verilerde anlamlı düzelme (ortalama PAB epoprostenol grubunda -4.8 klasik grupta +1.9 mmHg (p=0.002) PVR: Epo grubunda 3.4 ve klasik grupta 1.5 mmHg/L/dk (p<0.001) Yaşam kalitesi indeksleri Epo ile daha çok düzeldi (p<0.01) Ölüm Epo grubunda: 0, klasik tedavide: 8 (p=0.003)
Badesch ve ark. (12)	Epoprostenol başlangıçta 2ng/kg/dk IV perfüzyon, her 15 dk'da 2 ng/kg/dk artış(tolere edene kadar)- ya da klasik tedavi	111 skleroderma ile ilgili PAH %78 FS: II-III %14 FS IV	12 hafta	6 DYT Epo grubunda +46 metre artış, klasik tedavi grubunda -48 metre (p<0.001)	Ortalama PAB epo grubunda -5.03 ve klasik tedavi grubunda +0.94 mmHg (%95 GA, 8.98 -2.96) PVR epo grubunda -4.58 klasik tedavi grubunda +0.92 mmHg/L/min (%95 GA, -7.33 to-3.67) Ölümler epo grubunda 4 klasik grupta 5 (p=AD)
Simonneau ve ark. (21)	Treprostiniil cilt altı 1.25 ng/kg/dk infüzyona başlayarak 12 haftada en yüksek doza ulaşmak hedeflendi (22.5 ng/kg/dk) klasik tedaviyle birlikte veya plasebo cilt altı infüzyonu klasik tedaviyle birlikte	470 hasta 270 İPAH 90 skleroderma ile ilgili PAH 109 sol sağ şanlı hasta %11 FS II %81 FS III %8 FS IV	12 hafta	6 DKYT treprostiniil+klasik tedavi grubunda +10 metre artış, plasebo+klasik tedavi grubunda 0 metre (p=0.006)	Ortalama PAB treprostiniil grubunda -2.3 mmHg plasebo grubunda + 0.7 mmHg, PVRI mmHg/L/dk/m2 treprostiniil grubunda -3.5 plasebo grubunda +1.2 (p<0.001) Borg Dispne skoru treprostiniil grubunda daha iyi (p<0.001). İnfüzyon yeri ağrısı en sık gözükten yan etki (%85 ve %8 hasta bu yüzden tedaviyi bırakmış).
AIR (25)	İloprost inhale (2.5-5 mikrogram ile başlanan günde 6-9 defa veya plasebo).	203 PAH hastası 102 İPAH 57 Kronik tromboembolik PH, 35 kollajen vasküler hastalıkla ilgili PAH 9 iştah kesici kullanımına bağlı PAH %59 FS III %41 FS IV	12 hafta	6 DYT %10 artış olan hastaların yüzdesi iloprost grubunda %37.6 plasebo grubunda %25.5 (p=0.06) FS da iyileşme iloprost grubunda %24.8 ve plasebo grubunda %12.7 (p=0.03)	İloprost grubunda hemodinamik parametreler 12 hafta sonunda günün başlangıcındaki ilk inhalasyon öncesi kaydedildiğinde plasebodan anlamlı fark bulunmamış Ancak ilk inhalasyon sonrası ölçüldüğünde sağ atriyal basınç ve mikst venöz oksijen satürasyonu hariç tüm hemodinamik parametrelerde bazale göre iyileşme gözlendi (p<0.001)
ALPHABET (30)	Beraprost 80 mkg (mediyan doz) günde 4 defa oral veya plasebo	130 hasta %51 primer PAH %48 sekonder PAH FS II-III	12 hafta	6DYT'de plaseboya göre 25 metre iyileşme (p=0.036)	Beraprost ile Borg Dispne indeksinde anlamlı düzelme, ancak gruplar arasında hemodinamikler ve FS arasında anlamlı farklılık yok. Primer PAH olan hastalarda 6 DYT'nde 46 metre düzelme oldu (p=0.035)
Barst ve ark. (31)	Beraprost 120 mkg (mediyan doz) günde 4 defa oral veya plasebo	116 hasta %74 primer PAH %26 sekonder PAH FS II-III	12 ay	Hastalık ilerlemesi ve maksimal egzersizde pik Oksijen tüketiminde %25'ten fazla azalma, gruplar arası 3,9 veya 12. ayda değişiklik yok ancak beraprost grubunda 6. ayda daha çok iyileşme	6 DYT 3. ve 6. ayda beraprost grubunda anlamlı olarak daha uzun mesafe, ancak 9. ve 12. her iki grup arasında fark yok. Borg Dispne skoru, FS (6. ayda beraprost grubunda daha iyi olması dışında) hemodinamikler ve yaşam kalitesi açısından gruplar arasında fark yok

6 DYT - 6 dakika yürüme testi, AD - anlamlı değil, AIR - Aerosolized İloprost Randomized study group, ALPHABET - Arterial pulmonary hypertension and beraprost European trial, epo - epoprostenol, FS - fonksiyonel sınıf, GA - güven aralığı, İPAH - idiyoatik pulmoner arteriyel hipertansiyon, PAB - pulmoner arter basıncı, PAH - pulmoner arteriyel hipertansiyon, PVR - pulmoner vasküler rezistans, PVRI - pulmoner vasküler rezistans indeksi (7. kaynaktan uyarlanmıştır)

tolere edildiği belirtilmiştir.

Oral uzun etkili bir treprostiniil formu da (faz III) çalışmalarda araştırılmaktadır. FREEDOM-C çalışmasında 354 hastada oral treprostiniil sildenafil veya bosentan ile kombine edilmiş ve 6 dakika yürüme mesafesinde sadece 11 metre iyileşme gözlenmiş ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (36).

PACES çalışmasında (39) ise 16 hafta boyunca 267 PAH hastasına (İPAH, iştah kesicilerle ilgili, bağ dokusu veya konjenital hastalıklarla ilgili PAH) intravenöz epoprostenole eklenen sildenafilin (başlangıç dozunu 60 mg, günde maksimum 240 mg) plasebo ile karşılaştırılması hedeflenmiştir. Çalışma başlangıcında tüm hastalar en az 3 ay epoprostenol kullanmıştır. 16 hafta sonunda sildenafil grubunda plaseboya göre 6 dakika yürüme mesafesi 28 metre artmıştır ($p < 0.001$), ayrıca pulmoner hemodinamiklerde iyileşme ve yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmiştir. Genel olarak iki ilaç iyi tolere edilmiş ve %80 hastada sildenafilin hedeflenen dozuna ulaşılmıştır.

Sildenafil veya sildenafilin bosentanla kombinasyonunu kullanmakta olan PAH hastalarına tedavide inhale iloprost eklenmesinin etkilerini araştıran çalışma olan VISION çalışması ise halen devam etmektedir (1).

Sonuç

Prostanoidlerin pulmoner damarlar üzerindeki etkileri bu ilaçları PAH tedavisinde çekici kılmaktadır. Prostaglandin analogları endojen veya sentetik prostasiklinden kimyasal olarak daha stabildir ve FDA tarafından onaylanmıştır. Formülasyonlarındaki farklılıklar, uygulama yolları, etkinlik ve güvenilirlikleri bir hastada kullanılacak prostanoidin hangisi olacağına karar verdirebilir. Genel yaklaşım olarak tedavide oral PAH spesifik ilaçları kullanmak ve eğer klinik kötüleşme olursa daha kuvvetli olan parenteral prostasiklinlere geçmek standart bir yaklaşım halini almıştır. Önemli bir nokta parenteral prostasiklin tedavisine geçen hastalarda bosentan veya inhale iloprostun yararı gösterilemediği için bu tedavilere geçişte oral tedavilerin kesilmesi daha uygundur. Sağkalımı arttırdığı gösterilen epoprostenolden sonra treprostiniil ikinci sırada gelmektedir. Parenteral prostanoidle rağmen halen semptomatik kalan hastalarda medikal tedavinin nasıl olacağına dair kuvvetli kanıtlar yoktur ve bu hastalarda genellikle akciğer veya kalp akciğer nakli gerekmektedir (14).

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Dr. M. Serdar Küçüköğlü Actelion ve Pfizer` firmaların ilaç (SERAPHİN, GRİPHON, SİTAXENTAN) ve epidemiyoloji çalışmaları (THALES, SPEED, BEHÇET) araştırmacı olarak bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 891-901.
2. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978; 30: 293-331.
3. Fetalvero KM, Martin KA, Hwa J. Cardioprotective prostacyclin

- signaling in vascular smooth muscle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; 82: 109-18.
4. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104: 9-21.
5. Oudiz RJ, Farber HW. Dosing considerations in the use of intravenous prostanoids in pulmonary arterial hypertension: an experience-based review. *Am Heart J* 2009; 157: 625-35.
6. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, Vizza CD, Olschewski H, Sitbon O, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 16: 56S-61S.
7. Anderson JR, Nawarskas JJ. Pharmacotherapeutic management of pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18: 148-62.
8. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, Hamamoto T, Yamada T, Okubo K, et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 1181-8.
9. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409-15.
10. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
11. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 780-8.
12. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
13. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
14. Benedict N, Seybert A, Mathier MA. Evidence-based pharmacologic management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther* 2007; 29: 2134-53.
15. Magnani B, Galiè N. Prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1996; 17: 18-24.
16. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Le Gall C, Sitbon O, et al. Short-term and long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases: results of a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1351-6.
17. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119: 2250-94.
18. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28.
19. Authors/Task Force Members, Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30: 2493-537.
20. Skoro-Sajer N, Lang I, Naeije R. Treprostiniil for pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 507-13.

21. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
22. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41: 293-9.
23. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-43.
24. Krause W, Kraus T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 61-8.
25. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
26. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-902.
27. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 80: 151-5.
28. Galiè N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1037-49.
29. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-92.
30. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
31. Barst RJ, McGoorn M, McLaughlin V, Tapson V, Rich S, Rubin L, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
32. Asaki T, Hamamoto T, Sugiyama Y, Kuwano K, Kuwabara K. Structure-activity studies on diphenylpyrazine derivatives: a novel class of prostacyclin receptor agonists. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 6692-704.
33. Kuwano K, Hashino A, Noda K, Kosugi K, Kuwabara K. A long-acting and highly selective prostacyclin receptor agonist prodrug, 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl)acetamide (NS-304), ameliorates rat pulmonary hypertension with unique relaxant responses of its active form, {4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}acetic acid (MRE-269), on rat pulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 691-9.
34. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
35. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
36. O'Callaghan DS, Savale L, Jaïs X, Natali D, Montani D, Humbert M, et al. Evidence for the use of combination targeted therapeutic approaches for the management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010 [Epub ahead of print].
37. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691-4.
38. McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1915-22.
39. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.