

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonda Prostasiklin Analogları ve Prostaglandin Reseptör Agonistleri

Prostacyclin Analogues and Prostacyclin Receptors Agonists in Pulmonary Arterial Hypertension: Review

Mustafa ÇÖRTÜK,^a
Erdoğan ÇETİNKAYA^b

^aGöğüs Hastalıkları AD,
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Karabük

^bGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 28.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mustafa ÇÖRTÜK
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD, Karabük,
TÜRKİYE/TURKEY
mcortuk@yahoo.com

ÖZET Pulmoner hipertansiyon (PH) bir grup hastalığı ifade etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada toplam 5 grup tanımlanmış olup, Grup 1 pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak adlandırılmıştır. PAH idiyopatik olabileceği gibi gen mutasyonları, ilaçlar, toksinler, konnektif doku hastalıkları, portal hipertansiyon gibi nedenlere de bağlı olabilir. PAH patofizyolojisinde prostasiklin çok önemli bir rol oynar. Prostasiklin bir prostaglandindir ve damar endotelinde araşidonik asitten sentezlenir. Vazodilatör, antiinflamatuvar, antitrombotik ve anti-proliferatif rol oynar. Prostasiklinlerin PAH patofizyolojisindeki bu çok önemli yerinin saptanması sonrasında çeşitli prostasiklin analogları ve çok yakın zamanda ise prostaglandin reseptör agonistleri geliştirilmiştir. Bu çalışmada, PAH tedavisinde kullanılan prostasiklinlerin ve prostaglandin reseptör agonistlerinin güncel literatür bilgileri eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Reseptörler, prostaglandin; hipertansiyon, pulmoner; ilaç tedavisi

ABSTRACT Pulmonary hypertension (PH) is a group of disease. It is made up of 5 groups according to World Health Organization classification and Group 1 is named as pulmonary arterial hypertension (PAH). PAH can be idiopathic, as well it can be due to gene mutations, drugs toxins, connective tissue diseases, portal hypertension and etc. Prostacyclin plays an important role in the PAH pathophysiology. Prostacyclin is a prostaglandin derived from arachidonic acid in the endothelium. It causes vasodilation, and has anti-inflammatory, anti-thrombotic and anti-proliferative effects. Based on the determination of importance of prostacyclins in the PAH pathophysiology, Prostacyclin analogous and very recently prostaglandin receptor agonists have been developed. The aim of this review is to present current literature information about prostacyclin analogues and prostaglandin receptor agonists used in the PAH treatment.

Key Words: Receptors, prostaglandin; hypertension, pulmonary; drug therapy

Türkiye Klinikleri Arch Lung 2017;18(1):17-24

Pulmoner hipertansiyon (PH) pulmoner arterde artmış basıncı ifade etmektedir. Tek başına pulmoner arterde basınç artışı olduğunda gelişen PH; pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak, pulmoner venöz ve kapiller sistemdeki değişikliklere sekonder gelişen PH ise pulmoner venöz hipertansiyon olarak adlandırılır. PAH, pulmoner vasküler rezistans (PVR)'ın ilerleyici artışı, pulmoner vasküler kompliyansın azalması ve artan pulmoner arter basıncı (PAB) sonucu ortaya çıkan sağ kalp disfonksiyonu ve ölüme neden olan prognozu kötü bir hastalıktır.¹

PH sıklığı konusunda dünya geneli için kesin ve sağlıklı veri yok ise de Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada, prevalans milyonda 97 olarak bulun-

muş ve kadın/erkek oranı 1,8/1 olarak, kadınlarda biraz daha sık saptanmıştır.² PAH daha nadir görülmektedir. Avrupa'dan yapılan bildirimlerde, PAH prevalansının milyonda 15-60 olduğu, insidansının ise milyonda 5-10 arasında saptandığı bildirilmektedir.³

PAH'nin patofizyolojisi komplekstir. Genel olarak vazodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin) ve vazokonstriktör (tromboksan) yolağında bozulma sonucu PAB'ın arttığı ve bunun sonucunda PAH geliştiği düşünülmektedir.⁴ Yakın zamanda vasküler "remodelling" in sürecinin de PAH sürecinde rol aldığı saptanmıştır.⁵

PAB ölçümü için sıklıkla ekokardiyografi kullanılmaktaysa da PH tanısı için altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Birçok klinisyen tarafından ortalama PAB'ın (mPAB)<20 mmHg olması normal PAB olarak kabul edilmekte ve mPAB'ın 20-24 mmHg arasında olmasının klinik önemi ise bilinmemektedir. PH tanısı için istirahat hâlinde iken mPAB'ın ≥25 mmHg olması gerekmektedir.⁶ PAH tanısı sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonu sırasında vazoreaktivite testi yapılması önerilmektedir. Ancak; düşük kardiyak "output", sistemik hipotansiyon ve fonksiyonel kapasitesi 4 olan hastalarda vazoreaktivite testi kontrendikedir.⁷ Vazoreaktivite testinin pozitif olduğu bireylerde kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılması önerilmektedir.^{7,8}

Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) 2015 yılında beraber yayınladığı PH kılavuzunda, PH sınıflandırması yeniden düzenlenmiştir (Tablo 1).² Daha önce primer PH olarak adlandırılan grup, yeni sınıflamada idiyopatik PAH olarak sınıflandırılmıştır.

Bu çalışmada, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Grup 1 olarak tanımlanan PAH hastalarında kullanılan prostanoid ve prostaglandin reseptör agonistlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

PAH semptomlarının nonspesifik olması nedeni ile tanı gecikebilmektedir. Egzersiz sırasında yeterli kardiyak "output" sağlanamaması nedeni ile başlangıçta efor dispnesi ve çabuk yorulma ortaya çıkmaktadır. Hastalığın giderek progrese olması sonucunda göğüs ağrısı, bayılma, çarpıntı ve periferik

TABLO 1: Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan Avrupa Solunum Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneğinin PH sınıflaması.

Grup 1- Pulmoner arteriyel hipertansiyon
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.2.1 BMPR2 mutasyonu
1.2.2 Diğer mutasyonlar
1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı
1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu
1.4.3 Portal hipertansiyon
1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı
1.4.5 Şizozomiyaz
1. Pulmoner venoklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatöz
1.1 İdiyopatik
1.2 Kalıtsal
1.2.1 EIF2AK4 mutasyonu
1.2.2 Diğer mutasyonlar
1.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı
1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili
1.4.1 Bağ dokusu hastalığı
1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu
1. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu
Grup 2- Sol kalp hastalıklarıyla ilişkili pulmoner hipertansiyon
2.1 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu
2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu
2.3 Kapak hastalığı
2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu obstrüksiyonu ve doğuştan kardiyomyopati
2.5 Konjenital/edinsel pulmoner ven darlığı
Grup 3- Kronik akciğer hastalığı ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon
3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
3.3 Karma restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
3.4 Uykuda solunum bozuklukları
3.5 Alveolar hipoventilasyon bozuklukları
3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları
Grup 4- Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları
4.2.1 Anjiyosarkom
4.2.2 Diğer intravasküler tümörler
4.2.3 Arterit
4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları
4.2.5 Parazitler (hidatidoz)
Grup 5- Mekanizmaları belirsiz ya da multifaktöriyel nedenlere bağlı pulmoner hipertansiyon
5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiositoz, lenfanjiyoleiomyomatöz
5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucherhastalığı, tiroid bozuklukları
5.4 Diğerleri: pulmoner tümoral trombotik mikroanjyopati, fibroz mediastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/olmayan), segmental pulmoner hipertansiyon

ödem gibi sağ ventrikül disfonksiyonuna sekonder semptomlar görülmektedir. Pulmoner odakta S2 sertleşmesi, sağ ventrikülde S3 sesinin duyulması ve triküspit odakta pansistolik üfürüm kardiyak muayene sırasında beklenen fizik muayene bulgularıdır. Grup 1 PAH hastalarında olduğu gibi, interstisyel pulmoner hastalık ve obstrüktif akciğer hastalıkları olmadığında, solunum sistemi muayenesinde ral ve ronküs duyulması beklenmez. Diğer sistemlerin muayenesinde ise jugüler venöz dolgunluk, periferik ödem, abdominal distansiyon, asit ve hepatomegali saptanabilmektedir.²

Her ne kadar PAH tedavisinde giderek artan sayıda yeni ilaçlar bulunsa da genel ve destekleyici tedaviler hâlen olmazsa olmaz kısmı oluşturmaktadır. Öncelikle hastalığın ve zaman zaman da tedavinin kompleks olması nedeni ile PAH konusunda tecrübeli, referans merkezlerde takip ve tedavi edilmesi önerilmektedir.⁹ Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOA) sekonder hipoksik PH hastalarında uzun süreli oksijen tedavisinin PH üzerinde faydalı olduğu bilinmektedir. Uzun süreli oksijen tedavisinin PAH tedavi sürecindeki etkisine dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler yetersiz olmakla beraber, PVR'yi azalttığı ve faydalı etkisi olduğu kabul edilmektedir.⁹ Pulmoner rehabilitasyon, psikososyal destek, enfeksiyondan korunmak için influenza ve pnömokok aşılı, doğum kontrolünün sağlanması ve genetik danışmanlık vermek de daha tedavinin başında yapılması gereken işlemler olarak önerilmektedir.²

Birinci basamak PAH tedavisinde antikoagülan (varfarin), digoksin ve diüretik tedavi kullanılmaktadır. Antikoagülan tedavi başlanmasının idiyopatik PAH survisinde olumlu etki gösterdiği yakın tarihte yayımlanmış geniş kapsamlı bir çalışma ile gösterilmiştir.¹⁰ Sağ ventrikül disfonksiyonu nedeni ile vücutta sıvı retansiyonu, artmış hepatic konjesyon, periferik ödem ve asit gelişmektedir. Her ne kadar bu konuda randomize kontrollü çalışma bulunmamakta ise de klinik deneyimler diüretik tedavinin gelişen sıvı retansiyonunu azaltarak semptomatik iyileşme sağladığını göstermektedir.² Digoksinin akut dönemde kardiyak "output"u artırarak faydalı olduğu gösterilmiş

olsa da kronik kullanımı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.¹¹ Buna rağmen genellikle kronik dönemde de digoksin kullanılmaktadır.¹²

İkinci basamak tedavide ise kalsiyum kanal blokerleri, endotelin reseptör antagonistleri, fosfo-diesteraz-5 inhibitörleri, guanilat siklaz stimülatörleri, prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleri kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmanın ana konusu, PAH gelişiminde önemli rol oynayan prostasiklin yolağı üzerinde tedavi amacıyla kullanılan prostasiklin analogları ve prostasiklin reseptör agonistleridir. Bu grup ilaçlar güçlü vazodilatatör, antitrombotik, antiproliferatif, antiinflamatuvar etkiye sahiptir.¹³

Prostasiklin ilk kez 1976 yılında keşfedilmiştir.¹⁴ Baskın olarak endotel hücrelerinde üretilmektedir ve vasküler yatakta güçlü bir vazodilatördür. Aynı zamanda antiproliferatif, sitoprotektif ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkilere sahiptir.¹⁵ Damar düz kaslarındaki prostaglandin reseptörüne bağlanarak aktive etmektedir. Bu aktivasyon sonucunda siklik adenosin monofosfat [cyclic adenosine monophosphate (cAMP)] düzeyini ve protein kinaz A aktivitesini artırmaktadır. Bu artış vazodilatasyon ile sonuçlanmaktadır.¹⁶ PAH hastalarında prostasiklin sentaz enziminin ve prostasiklin metabolitlerinin azaldığı gösterilmiştir.^{16,17} Dolayısıyla prostasiklin replasmanının PAH tedavisinde önemli fayda sağlayacağı düşünülmektedir çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir. Prostasiklin analogları içinde epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost kullanılmakta iken, prostaglandin I (IP) reseptör agonistlerinden seleksipag, Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından çok yakın zamanda (Aralık 2015) onay almış etken maddelerdir.

EPOPROSTENOL

1980'li yıllarda üretilen ilk prostasiklin analogu olup, PAH tedavisinde kullanılan en etkin ilaçlardandır.¹⁸ Kullanıldığında trombosit agregasyonunun inhibisyonuna, damar düz kas büyümesinin engellenmesine ve vazodilatasyona neden olarak etki göstermektedir. Yarı ömrünün 3-5 dk gibi kısa süreli olması nedeni ile sürekli intravenöz (IV) yolla kullanılması gerekmektedir. Periferik venler-

den verildiğinde hızla ağırlı venöz irritasyona neden olduğundan kalıcı bir santral venöz kateter ile kullanılmaktadır. Sürekli IV infüzyon için bataryası sayesinde taşınabilen infüzyon pompası ile kullanılması gerekmektedir.¹⁸ İlaç, günlük olarak hazırlanmalı ve soğuk zincir kurallarına uygun olarak taşınmalıdır. Ayrıca, ışıktan da korunması önerilmektedir. Bütün bu kullanım şartları nedeni ile hastanın veya hastayla yakından ilgilenen kişilerin kateter bakımı, ilaç hazırlanması sırasındaki hijyen kuralları ve infüzyon pompası bakımı konusunda iyi eğitilmiş olması şarttır. Hastalarda yapılan Faz 1 çalışmalarında 12 ng/kg/dk doza kadar iyi tolere edildiği gösterilmiştir.¹⁹ İlaç 2 ng/kg/dk dozunda başlanır, yan etkilerin ortaya çıkması takip edilerek, her 1-2 günde bir, 0,5-1 ng/kg/dk olacak şekilde doz artırılır. İzlem sırasında 3 ayda bir veya kliniğe göre doz artırımı yapılır, 22-45 ng/kg/dk doz aralığı idealdir.²⁰ Gerektiğinde “rebound” PH’ye dikkat edilerek doz azaltılabilir.

Klinik çalışmalarda konvansiyonel tedavilerle kıyaslandığında 6 dk yürüme testinde, pulmoner vasküler dirençte ve hemodinamide düzelme sağladığı gösterilmiştir.^{21,22} Fonksiyonel kapasitesi sınıf III ve IV olan 178 hasta ile yapılan çalışmada, epoprostenol kullanımı ile 1, 2, 3 ve 5 senelerde sağkalım sırasıyla %85, %70, %63 ve %55 iken, historik kohortta bu oranlar sırasıyla %58, %43, %33 ve %28’dir.²³

En sık görülen yan etkiler, ilacın vazodilatör etkisine bağlı olan yan etkilerdir. Ciltte kızarıklık, baş ağrısı ve bulantı, yumuşak gaita, çiğnemeyle ilk başlarken meydana gelen çene ağrısı, uzun süreli ayakta durma veya yürüme ile ayak tabanı ve ayak bileğinde ağrı en sık görülen yan etkilerdendir. Bu yan etkiler kişiye göre değişmekte, doz ile ilişkili olabilmekte ve genelde iyi tolere edilmektedir. İlacın santral kateter ve sürekli infüzyonu nedeni ile kateter enfeksiyonu, kateter trombozu ve ilacın verilmesinin kesintiye uğraması gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Epoprostenol en fazla hasta verisine ve tecrübeyle sahip olunan prostasiklin olması nedeni ile özellikle DSÖ fonksiyonel sınıfı 4 olan ileri evre PAH tedavisinde ilk düşünülen prostasiklin analogudur.

TREPROSTİNİL

Epoprostenolün trisiklik benzadin analogudur. Epoprostenolden farklı olarak kimyasal stabilitesi daha yüksektir. Bu nedenle yarılanma ömrü 3-4 saate çıkmıştır ve oda havasında saklanabilmektedir.² Yarılanma ömrünün epoprostenole göre uzaması nedeni ile ilaç kesildiğinde “rebound” etki görülme olasılığı azalmıştır.²⁴ IV kullanıma ek olarak subkütan, oral ve inhaler formlarda kullanımı da uygundur.

İlacın subkütan formu hem IV kullanıma ait tromboz ve enfeksiyon riskini taşıması hem de iğnenin sadece 3 günde bir değişim gerektirmesi gibi avantajlara sahiptir. Ancak, ilacın uygulama bölgesinde ciddi ağrıya neden olabilmektedir. Subkütan uygulanan alanın haftada bir değiştirilmesinin meydana gelen ağrı problemini azalttığı gösterilmiştir.²⁵

SUBKÜTAN TREPROSTİNİL

Subkütan uygulama nedeni ile santral venöz hattın trombozu ve enfeksiyonu gibi riskler taşımaz. İnfüzyon pompası şırıngasının üç günde bir değiştirilmesi yeterlidir. Subkütan uygulama sırasında meydana gelebilecek ağrı gibi lokal problemler nedeni ile birçok hekim tarafından kaçınılsa da subkütan uygulamanın avantajları nedeni ile epoprostenolden treprostini ile geçilebileceği ve bu değişimin güvenli olduğu gösterilmiştir.²⁶

Yapılan randomize kontrollü çalışmada, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini artırdığı, PH semptomlarını ve dispneyi azalttığı gösterilmiştir.²⁷ Bu çalışmada, hastaların %85’inde infüzyon alanında ağrının olduğu ve hastaların %8’inde bu nedenle tedavinin kesilmesi gerektiği bildirilmiştir. Diğer en sık yan etkilerin baş ağrısı, ishal, bulantı, çenede ağrı, alt ekstremitede ödem ve sistemik hipertansiyon olduğu rapor edilmiştir. Çok-merkezli, retrospektif, 23 hastadan oluşan ve yaklaşık 3 yıllık izlem sonuçlarının yayımlandığı bir çalışmada, subkütan treprostini uygulamasının semptomları, egzersiz toleransını ve beklenen yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir.²⁸ Barst ve ark.nın çalışmasında ise 332’si PAH olan toplam 860 PH hastasının 1. ve 4. yıldaki subkütan treprostini uygulama so-

nuçları değerlendirilmiştir.²⁹ Bu çalışmada 1. ve 4. yıldaki beklenen yaşam süresi %69-38 iken, subkütan treprostiniil kullananlarda yaşam süresinin %70-88 olarak oldukça düzeldiği saptanmıştır.

İNTRAVENÖZ TREPROSTİNİL

Yarı ömrünün uzun olması ve oda havasında kullanılabilmesi nedeni ile daha uzun aralıklarla pompa değişimi gerektirmesinden dolayı epoprosstenolden daha kullanışlıdır.¹⁸ Epoprosstenol ile biyolojik olarak benzer etkinlikte kabul edilmiştir. Primer PH'si olan 162 hasta ile yapılan çalışmada; egzersiz toleransında, kardiyak indeks ve ortalama PAB'da iyileşme sağladığı gösterilmiştir.³⁰ Aynı çalışmada, primer PH için %58,9, %46,3 ve %35,4 olan 1, 2 ve 3 yıllık beklenen yaşam süresinde belirgin uzama sağladığı (sırasıyla %87,8, %76,3, ve %62,8) saptanmıştır.

Santral kateter aracılığı ile verildiğinden kateter ilişkili enfeksiyonlar epoprosstenol kullanımına göre önceleri yaklaşık 3 kat yüksek bulunmuş iken, ilacın alkalın dilüsyonu ve pompa sisteminde yapılan iyileştirme sonrasında bu yüksek enfeksiyon oranı normale çekilmiştir.³¹ Her ne kadar bu iyileştirmeler yapılmış ise de subkütan treprostiniili tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir.¹⁸

İNHALER TREPROSTİNİL

Erişkinlerde kullanımı FDA tarafından 2010 yılında kabul edilmiştir. Günde 4 kez inhale edilmesi nedeni ile hem kullanımı kolaylaştırılmış hem de ilacın doğrudan akciğere ulaşması sistemik hipotansiyon riskini azaltmıştır. İn hale iloprostta göre etkisi daha geç başlamakta (18±2 dk'ya karşı 8±1 dk), ancak etkinliği daha uzun sürmektedir.³²

İnhale treprostiniilin fonksiyonel sınıfı 3 ve 4 olan ve hâlen bosentan veya sildenafil kullanan hastaların tedavisine eklenmesinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiş ve bu nedenle FDA tarafından da onaylanmıştır.³³ İloprost kullanan hastalarda treprostiniile geçmenin güvenli olduğu gösterilmiştir.³⁴ Aynı çalışmada, hastaların %74'ünde öksürük, %44'ünde baş ağrısı ve %30'unda bulantı olduğu rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada ise sık görü-

len yan etkiler %53 ile öksürük, daha az oranda bulantı, baş ağrısı, göğüste iritasyon, farenkste ağrı ve ishaldir.³⁵

ORAL TREPROSTİNİL

Treprostiniil dietanolamin FDA tarafından yakın zamanda onaylanmış, yavaş salınımlı oral treprostiniildir. İlk yapılan ve endotelin reseptör antagonisti veya fosfodiesteraz-5 inhibitörlerine eklenen oral treprostiniil ile beklendiği gibi fayda elde edilememiş ve bu nedenle ilk FDA onayı için yapılan başvuru reddedilmiştir.^{36,37} Daha sonra, 349 PAH hastasında, plasebo ile giderek artan dozda kullanılan oral treprostiniilin karşılaştırıldığı çalışmada, 12 haftanın sonunda 6 dk yürüme testinde kısmi, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır.³⁸ Bu çalışma sonrasında, oral treprostiniil FDA tarafından onaylanmıştır. Yan etkiler diğer formlardakine benzerdir ve %71 ile en sık görülen yan etki baş ağrısıdır. Karaciğer fonksiyonları bozuk hastalarda ilaç klerensi bozulduğu için doz ayarlanması gereklidir.

İLOPROST

İloprost nebülizasyon yoluyla kullanılan bir prostasiklin analogudur. İlaç 2004 yılında FDA onayı almış olup, inhaler kullanılması nedeni ile sistemik yan etkisi azaltılmıştır. Ancak, ilaç yarı ömrünün kısa (30 dk gibi) olması nedeni ile günde 6-9 kez kullanmak gerekmektedir. Buna rağmen diğer prostanoidlerde gözlenebilen subkütan uygulama bölgesinde ağrı veya santral venöz katetere bağlı enfeksiyon ve tromboz gibi riskler taşımaması önemli bir avantaj sağlamaktadır.¹⁸

Çok-merkezli ve plasebo kontrollü çalışmada, fonksiyonel kapasitesi 3 ve 4 olan PH hastalarında, hastalar iloprost ve plasebo ile 12 hafta izlenmiştir. Çalışma sonunda iloprost, fonksiyonel semptomlarda, hemodinamide, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde plaseboya göre anlamlı oranda başarılı bulunmuştur. Daha sonra bosentan ile kombine edilmesinin egzersiz kapasitesi gibi parametreler üzerinde faydalı etki gösterdiğini bildiren çalışmalar var ise de daha az sayıda hasta ile yapılan bir başka çalışmada aynı sonuçlara ulaşılamamıştır.^{39,40}

Baş ağrısı, “flashing”, çene ağrısı gibi diğer prostanooidlerde de görülen yan etkileri var ise de parenteral kullanıma göre sıklığı daha azdır.⁴¹

BERAPROST

Beraprost, oral kullanıma uygun ilk prostanooiddir. Beraprost ile yapılan çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmaya, 130 PH hastası alınmış ve 12 hafta sonunda 6 dk yürüme testi ve “Borg” dispne skalasında düzelme saptanmıştır.⁴² Aynı çalışmada, kardiyopulmoner hemodinami ve fonksiyonel sınıflamada istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır. Ancak daha sonra, 116 PH hastası ile yapılan ve 12 ay süren çalışmada, plasebo ve oral beraprost karşılaştırıldığında yaşam kalitesi ve hemodinamik parametrelerde düzelme görülmemiştir.⁴³ Aynı çalışmada, hastaların fonksiyonel sınıflamasında sadece 9. ayda anlamlı düzelme saptanır iken, egzersiz kapasitesinde 3. ve 6. aylarda düzelme saptandığı; ancak 9. ve 12. aylarda bu olumlu etkinin devam etmediği görülmüştür. Yan etki sıklığı ve dağılımı diğer prostanooidler ile benzerdir. Bu randomize kontrollü çalışma sonuçları neticesinde beraprost birçok ülkede kullanılmamakta, ancak Japonya ve Kore’de kullanılmaktadır.

SELEKSİPAG

Seleksipag yakın zamanda üretilen, seçiciliği yüksek, uzun etkili, nonprostanooid, oral alınabilen prostaglandin reseptör agonistidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği’nde hastalık progresyonunu geciktirdiği ve hastanede yatma gereksinimini azalttığı için Grup 1 PAH hastalarında ve DSÖ fonksiyonel sınıflaması 2 ve 3 olanlarda kullanımı onaylanmıştır.⁴⁴ Türkiye’de kullanımı henüz onaylanmamıştır; ruhsatlandırma süreci devam etmektedir.

Seleksipag aslında bir “prodrug” olup, metabolize olduğunda 10 kat daha güçlü etki göstermektedir. Prostaglandin reseptörüne selektif olması nedeni ile prostanooidlere ait yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmektedir.^{18,45} Barsaklardan emilimi hızlı olan ilacın yemeklerle anlamlı etkileşimi yoktur, ancak yemeklerle beraber alınması tolera-

bilitesini artırmaktadır.⁴⁶ Aktif metaboliti olan aktive pıhtılaşma zamanı-333679 3-4 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Etkinliğinin yaş, cinsiyet ve kilo ile ilgisi bulunmamaktadır.⁴⁶ PAH hastalarında sıklıkla kullanılan varfarin ile birlikte alınması durumunda ilaç etkileşimi olmadığı bildirilmektedir.⁴⁷ Benzer şekilde, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistleri ile de ilaç etkileşimi saptanmamıştır. Yarılanma ömrü 9-12 saat olup günde 2 kez kullanılmaktadır. Oral kullanıma uygun olması nedeni ile prostanooidlerde önemli bir problem olan subkütan ve IV kullanımda görülebilen problemler veya sık kullanıma bağlı ilaç-hasta uyumsuzluğu gibi problemleri ortadan kaldırmıştır.

Seleksipag ile yapılan Faz 2, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada, fosfodiesteraz-5 inhibitörü ve/veya endotelin reseptör antagonisti alan 43 hastanın tedavisine seleksipag eklendiğinde, 17. haftada ortalama PAB’da %30,3 azalma olduğu saptanmıştır.⁴⁸ 1156 hasta ile yapılan Faz 3, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü “Prostacyclin (PGI₂) Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension (GRIPHON)” çalışmasında, fosfodiesteraz-5 inhibitörü ve/veya endotelin reseptör antagonisti alan hastalarda seleksipag kullanılmasının hastanede yatış gereksiniminde ve hastalık progresyonunda iyileşme sağladığı saptanmıştır.⁴⁹

İlacı günde iki kez verilen 200 µg dozunda başlanmakta ve genellikle haftalık olarak artan dozlarla titre edilerek 1.600 µg’a kadar çıkılabilmektedir. Optimal doz, meydana gelebilecek yan etkilere göre ayarlanmaktadır. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanımı önerilmez iken, orta derecede fonksiyon bozukluğu olanlarda 200 µg dozunda başlanması önerilmektedir.⁴⁶ Yan etkilerinin prostanooidlere benzer, ancak daha nadir olduğu bildirilmektedir.⁴⁹ En sık görülen yan etki %65 ile baş ağrısı iken bulantı, ishal, çene ağrısı gibi semptomların daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir. Yemekle birlikte alınması yan etki görülme sıklığını azaltabilmektedir. FDA tarafından Aralık 2015 tarihinde kullanımı onaylanan ilaç ülkemizde henüz ruhsatlandırılmamıştır.

Seleksipag gibi nonprostanoid PGI₂ agonisti olarak geliştirilen ralinepag için yapılan Faz 2 çalışmaları devam etmektedir.

SONUÇ

PAH patofizyolojisinde önemli rol alan prostanoidler konusunda bilimsel veriler arttıkça, tedaviye yönelik olarak da yeni ufuklar açılmaktadır. Yakın zamana kadar pek de yüz güldürücü olmayan PAH

tedavisinde, yeni ilaçlar ile daha yüz güldürücü sonuçlar almak mümkün görünmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemişlerdir.

Yazar Katkıları

Bu yazının hazırlanmasında yazarlar eşit derecede katkıda bulunmuşlardır.

KAYNAKLAR

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30(1):104-9.
- Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109(2):159-65.
- Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2012;122(12):4306-13.
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D42-50.
- Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146(2):449-75.
- Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(5):1323-7.
- Provencher S, Granton JT. Current treatment approaches to pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31(4):460-77.
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE). *Circulation* 2014;129(1):57-65.
- Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Gentner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(3):787-92.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137(2):376-87.
- Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31(4):891-901.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263(5579):663-5.
- Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48(5):890-6.
- Vane J, Corin RE. Prostacyclin: a vascular mediator. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26(6):571-8.
- Velayati A, Valerio MG, Shen M, Tariq S, Lanier GM, Aronow WS. Update on pulmonary arterial hypertension pharmacotherapy. *Postgrad Med* 2016;128(5):460-73.
- O'Connell C, Amar D, Boucly A, Savale L, Jaïs X, Chamaï MC, et al. Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension. *Drug Saf* 2016;39(4):287-94.
- Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982;66(29):334-8.
- Kayıkçıoğlu M, Kültürsay H. [Current approach to the treatment of pulmonary arterial hypertension and our experience in the Cardiology Department of Medicine Faculty of Ege University]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37(8):580-90.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112(7):485-91.
- 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(6):409-15.
- 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(4):780-8.
- McSwain CS, Benza R, Shapiro S, Hill N, Schilz R, Elliott CG, et al. Dose proportionality of treprostinil sodium administered by continuous subcutaneous and intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 2008;48(1):19-25.
- Mathier MA, McDevitt S, Saggat R. Subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: Practical considerations. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(11):1210-7.
- Rubinfeld M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M, et al. Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest* 2007;132(3):757-63.

27. 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(6):800-4.
28. 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(6):1636-43.
29. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28(6):1195-203.
30. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106(12):1477-82.
31. Rich JD, Glassner C, Wade M, Coslet S, Arneson C, Doran A, et al. The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141(1):36-42.
32. Channick RN, Voswinckel R, Rubin LJ. Inhaled treprostinil: a therapeutic review. *Drug Des Devel Ther* 2012;6:19-28.
33. 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(18):1915-22.
34. Bourge RC, Tapson VF, Safdar Z, Benza RL, Channick RN, Rosenzweig EB, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Ther* 2013;31(1):38-44.
35. Benza RL, Seeger W, McLaughlin VV, Channick RN, Voswinckel R, Tapson VF, et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(12):1327-33.
36. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, Keogh AM, Allen RP, Frantz RP, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012;142(6):1383-90.
37. O'Connell C, O'Callaghan DS, Humbert M. Novel medical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34(4):867-80.
38. Jing ZC, Parikh K, Pulido T, Jerjes-Sanchez C, White RJ, Allen R, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013;127(5):624-33.
39. 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(11):1257-63.
40. 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(4):691-4.
41. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347(5):322-9.
42. Galie 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(9):1496-502.
43. 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(12):2119-25.
44. Scott LJ. Selexipag: First Global Approval. *Drugs* 2016;76(3):413-8.
45. 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(3):1181-8.
46. Hardin EA, Chin KM. Selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: design, development, and therapy. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3747-54.
47. Bruderer S, Okubo K, Mukai H, Mant T, Dingemans J. Investigation of Potential Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Selexipag and Warfarin in Healthy Male Subjects. *Clin Ther* 2016;38(5):1228-36.e1.
48. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galie N, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;40(4):874-80.
49. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(6):2522-33.