

# TEMEL TIP BİLİMLERİ

## Farmakoloji

### Siklooksijenaz Metabolitlerinin Kardiyovasküler Sistemdeki Rollerini

Dr. Sami EREN\*

Prof.Dr. Z.Sevim ERCAN\*

Araşidonik asitten siklooksijenaz yolağı ile oluşan prostaglandinler (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>«, PGD<sub>2</sub>), , prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve tromboksanların (TXA<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>) kardiyovasküler sistemin fizyolojisinde olduğu gibi, çeşitli hastalıklarının oluşumunda da önemli rolleri vardır ve tedavide kullanılmalarına yönelik yoğun araştırma ve denemeler sürmektedir.

**KALP ve KORONER DOLAŞIM:** Kalp fonksiyonlarında rol alan endojen mediatörlerden en önemlisi olan PGI<sub>2</sub> pozitif kronotrop ve pozitif inotrop özelliklere sahip olarak kabul edilmekte ve deneysel olarak oluşturulan aritmi modellerinde olumlu etkileri görülmektedir (1,2). PGB infüzyonu konjestif kalp yetmezliğine kardiyak output'u dolayısıyla sistemik oksijen taşınımını da artırmaktadır. Bu nedenle kalp, transplantasyonu için bekleyen hastalarda PGB'nin olası bir palyasyon sağlayabileceği düşünülmekle ve çalışmalar sürdürülmektedir (3). Ancak PGB'nin kardiyak etkileri nispeten kısa ömürlüdür ve infüzyonun sonlanmasında kısa süre sonra kaybolmaktadır (1). Öte yandan, deney hayvanlarındaki değişik şok türlerinde de PGB ve analogları yaşam süresini uzatmaktadır (4,5).

Tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ise aritmojenik bir madde olarak bilinmekte (6) ve koroner arter ligasyonu sırasında artan TXA<sub>2</sub> aritmi oluşturmaktadır (7). Tromboksan (TX) sentez inhibitörleri Dazoxiben ve UK 38485 ise ektopik atımları ve ventrikül fibrillasyonunu azaltmaktadır. Gerçekte, TX oluşumunu azaltan veya PGI<sub>2</sub> formasyonunu artıran ajanlarında ventrikül fibrillasyonu önlemede etkili oldukları sanılmaktadır (8).

Pozitif kronotrop etkiye sahip olan P(H<sub>2</sub>« izolat atriumunda (+) inotrop etkiye neden olmaktadır (9), ancak ekstrasistollerini olan hastalarda i.v. PGF<sub>2</sub>« (-) inotropik aktivite göstermiştir (10).

PGE<sub>2</sub> antiaritmik aktiviteye sahiptir (11) ve deney hayvanlarında kalp hızını azaltmaktadır. Benzer biçimde PGE<sub>1</sub>'de antiaritmik özellik gösterir (11), ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda (+) inotrop etkisi olduğu ve kardiyak output'u artırdığı bilmiştir (3,12).

Prostasiklin'in metabolitlerinden olan 6-ke PGF<sub>1</sub>, ise, izole kalpte iskemi oluşturulduğunda perfüzatta artmaktadır (13).

Koroner damarlar kalpteki PGI<sub>1</sub>'nin primer kaynağı olarak görülmektedirler (1) ve damar duvarında üretilen PGB'nin koroner spazmının önlenmesinde veya minimize edilmesinde önemini olduğu sanılmaktadır (14). Gerçekte, PGB infüzyonunun spontan anginalı hastaların büyük bölümünde iskemik atakların sıklık, süre ve şiddetini azalttığı görülmüştür (15). Bununla birlikte efor anginasında genellikle etkili bulunamamıştır. Deneysel olarak yapılan koroner arter ligasyonundan sonra ise bütün büyük kardiyak venlerde 6-keto-FGF<sub>1</sub>, konsantrasyonu artmıştır (13).

Güçlü vazokonstriktör özelliğe sahip TXA<sub>2</sub> ise normal insan koroner arterlerinde önemli miktarlarda sentezlenmemektedir (16). Ancak spontan iskemik ataklar ve angina sırasında periferik kan ve koroner sinüsden alınan örneklerde TXA<sub>2</sub>'nin metaboliti olan TXB<sub>2</sub>'nin düzeyinin belirgin olarak yüksek saptandığı bildirilmiştir (6). Tavşanlarda da TXA<sub>2</sub> ile deneysel kalp krizi oluşturulmuş (17) ve TXA<sub>2</sub> izole

\*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, ANKARA.

kedilerde koroner arterin hızlı bir şekilde kasmış, bu etki bir IX reseptör antagonisli olan pinane TXA<sub>2</sub> ile önlenmiştir (18). Benzer biçimde, OKY 1581 ve OKY 046 gibi TX sentez inhibitörleri ile BM-13505 ve BM-13177 gibi TX reseptör antagonistleri hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan iskemi miyokardın bülünlüğünün korunmasında yararlı bulunmuşlardır (18,19).

PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> oranındaki dengesizliğin aterosklerotik kalp hastalıklarında rol oynadığı düşünülmektedir. Gerçekte aterosklerotik arter dokularında PGI<sub>2</sub> düzeyinin azaldığı, buna karşılık trombositlerde TXA<sub>2</sub> düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, arteriyel trombozu olanların trombositlerinde endoperoksitlerin ve TXA<sub>2</sub>'nin normale oranla daha fazla bulunduğu, miyokard infarktüsü (MI) geçirenlerde ise agregasyon yapıcı maddelere duyarlılığın arttığı saptanmıştır (7).

PGb formasyon eksikliğinin akut miyokard infarktüsünde (akut MI) patolojik öneminin olduğu ileri sürülmektedir (7). Köpeklerde MI oluştuktan sonra verilen PGb infarkun boyutunu küçültmüş, erken ölümü azaltmış (20), kedilerde MI'nü önleyici etki göstermiştir (21). Öte yandan, koroner damarlar içine infüze edilen PGI<sub>2</sub>'nin akut MI'lü hastalarda koroner rekanalizasyona yolaçlığı bildirilmiştir (22). Ayrıca i.v. PGb infüzyonu akut MI'lü hastalarda infarkt alanının sınırlamış ve mortaliteyi azaltmıştır (23).

Aterosklerotik kalp hastalığında risk faktörlerinden biri olan sigaranın prostaglandinlerle etkileşimi incelenmiş ve direkt vazokonstriktör etkisi olan nikotinin (24) in vitro deneylerde kalp damarlarından ve aorladan PGb salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (25).

Aterosklerotik hastalıklarda PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> oranının farmakolojik girişimlerle PGb yönüne kaydırılması amacıyla siklooksijenaz inhibitörlerinden aspirin değişik dozlarda (300-1500mg) denenmektedir. ABD'de yapılan geniş boyutlu bir araştırmanın sonuçlarına göre, günde 325mg aspirin ile fatal MI'de azalma olmuş, ancak aspirin kullananlarda inme oranı artmış, sonuç olarak total vasküler mortalite azalmamıştır (26). İngiltere'de de benzeri bir çalışmada bireyler 300mg/gün aspirin kullanmışlar, kullanan ve kullanmayan gruplar arasında MI açısından bir fark saptanmamış, inme oranında ise aspirin kullananlarda hafif bir artış gözlenmiş, total vasküler mortalite değişmemiştir (27). Eldeki bu veriler incelendiğinde, kardiyovasküler hastalıklarda aspi-

rin ile korunmanın güvenilirlik ve değerliliği konusunda daha fazla araştırmaya gereksinim olduğu açıktır (28). Öte yandan, tek doz 500mg parasetamol'un sağlıklı bireylerde PGI<sub>2</sub> sentezini bozduğu ancak TX sentezini etkilemediği saptanmıştır. Bundan dolayı parasetamol'un, en azından teorik olarak, MI gibi durumlarda çekinceli olabileceği ileri sürülmektedir (29).

Damar duvarında PGb sentez ve salıverilmesini artıran ve bu yüzden trombotik ve aterosklerotik patolojilerde değerinin olabileceği düşünülen ilaçlar arasında; SKF-525A (30), sodyum florid (31), C vitamini (32) sayılabilir. Ayrıca, Eskimolardaki düşük MI insidansını, balık ve balık yağı ile birlikte alınan yüksek orandaki eikosopentaenoik asit içeriğine bağlı olduğu rapor edildiğinden (8,33), kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde, balık yağı ve doymamış yağ asidi içeren bitkisel yağların diyet kapsamında önemli miktarda buluncak şekilde düzenlemelerin yapılması önemli görülmektedir.

VASKÜLER REZİSTANS, KAN BASINCI ve HİPERTANSİYON: Birçok çalışmada, prostaglandin sentezinin ve üriner atılımının esansiyel hipertansiyonda ve deneysel hipertansiyon modellerinde azaldığı gösterilmiştir (34). Linoleik asit, linolenik asit gibi bitkisel yağlar ve balık yağı gibi prostaglandin sentez prekürsörlerinin alınmasında kan basıncında düşüklüğe neden olmaktadır (35).

PGb güçlü vazodilatör etkinliği ile insan ve deney hayvanlarında hipotansiyona yolaçar (36). ZK 36374, CG 4305, CL 115, 999 gibi stabil prostasiklin analgoları da aynı etkiyi göstermektedirler (37,38). PGI<sub>2</sub>'nin insan ve deney hayvanlarına injekte edildiğinde kan basıncını düşürdüğü kesindir ancak farklı türlerde, değişik dokulardaki vasküler cevaplarda heterojenite olduğunda bilinmektedir (39).

Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan hipertansiyonda, kan damarlarındaki artmış PGI<sub>2</sub> üretiminin yüksek kan basıncına adaptif bir cevap olabileceği ve vasküler hasara karşı koruyucu etki oluşturmaya yönelik olduğu sanılmaktadır (40). Öte yandan, esansiyel hipertansiyonu olan hastaların idrarlarında PGb metabolitlerinin azaldığının ve majör klinik bulgularından biri hipertansiyon olan preeklampsi'de de hastaların umbilikal ve plasental damarlarındaki PGI<sub>2</sub> üretiminin normallere oranla düşük olduğunun tesbiti (7), insanlardaki hipertansiyonun damarsal PGb oluşumunda bir zayıflık ve adaptif mekanizmalardaki bozukluğa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca diltiazem, verapamil, kaptopril (32) ve

furosemid (41) gibi antihipertansiflerin İn vivo ve in vitro değişik, çalışmalarda **PG2** salınıma yolaçlıklarında gösterilmişler.

PGE<sub>1</sub>'de güçlü vazodilatör etkinliği ile insan ve deney hayvanlarında kan basıncını düşürür (38,41,42). Akciğerlerden geçerken önemli ölçüde inaktive edildiğinden vazodilatör etkisi PGB'ninkinden daha düşüktür, ancak intraarteryel verildiğinde gücü PGB'e yakındır (41). Ayrıca stabil analogları, örneğin oral ve transdermal etkili bir PGE<sub>2</sub>-analogu olan Viprostol, antihipertansif ajan olarak denemektedir (38).

PGE<sub>1</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub> gibi, pulmoner ve sistemik yataklarda poleni bir vazodilatördür ve i.v. verilen PGE<sub>1</sub> normotansif ve hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmektedir (8).

PGD<sub>2</sub>'nin sistemik vazodilatör aktivitesi PGE<sub>2</sub>'den daha düşüktür ve çalışılan tür ile vasküler ile vasküler yatağa göre vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyonyapabilmektedir (43). Örneğin rat aortasında in vitro kontraksiyon oluştururken (44), yine ratlarda in vivo verildiğinde sistemik arter basıncı düşmektedir, oysa yavru koyunlara i.v verildiğinde sistemik pressör etki göstermektedir (45), Öte taraftan, intraarteryel verilen PGD<sub>1</sub>'iiİi kedilerde sempatik transmisyonu deprese ettiği gösterilmiştir (46).

Angiotensin II'den daha potent bir vazokonstriktör olan TXA<sub>2</sub>'nin hipertansiyonla ilişkisi konusunda değişik sonuçlar mevcuttur. Hipertansif ratlarda TXA<sub>2</sub> düzeyi belirgin biçimde artmıştır (40). IX sentetaz inhibitörlerinden UK 38485 hipertansif ratlarda (8) ve U-63557A ise gebelik hipertansiyonu gelişen koyunlarda (47) kan basıncının normale döndürmüştür ancak yine bazı potent TX sentetaz inhibitörleri normotansif insanlarda kan basıncını düşürmemiştir (8).

**PLMONER VASKÜLER SİSTEM ve PULMONER HİPERTANSİYON:** A.raşidonik asit melabolik ürünleri içinde en güçlü pulmoner vazodilatör PGH'dir. PGB'nin bu vazodilatör etkisi fizyolojik şartlarda görülmez ancak deneysel pulmoner hipertansiyon modellerinde etkinliği belirgindir. PGB ayrıca intrapulmoner trombosit agregasyonunu da in vivo ve in vitro inhibe eder (48).

PGE<sub>1</sub> pulmoner damar yatağında potent bir vazodilatördür. %95 kadarı akciğerlerden geçerken metabolize edildiğinden i.v kullanımda pulmoner vazodilatör etkisi sistemik vazodilatör etkisine oranla daha belirgindir. Birçok deney hayvanında pulmoner arter basıncında düşmeye yolaçtığı gösterilmiştir (48,49).

TXA<sub>2</sub>'nin pulmoner damar yatağına direkt kontraksiyon ve trombosit agregatlan ile mikrosirkülasyonda mekanik obstrüksiyon oluşturarak ciddi pulmoner hipertansiyona yolaçtığı sanılmaktadır (48). Gerçektende , bir TXA<sub>2</sub>-mimetik olan U46619'un sürekli infüzyonu ile koyunlarda pulmoner hipertansiyon oluşturmuştur (49). TX'ların pulmoner hipertansiyonda rolleri ile ilgili olarak tetik mekanizmasını oluşturdukları ile sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada, insan nötrofil kaynaklı O<sub>2</sub>'li metabolitlerin izole rat akciğerinde TXB<sub>1</sub> salınıma ve pulmoner after basıncında artmaya yol açtıklarıda gösterilmiştir (50). Kronik obstrüktif akciğer hastalığına sekonder pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda ise kapiller kan TXB<sub>2</sub> düzeyi sağ ventrikülden alınan kandakine oranla daha yüksek bulunmuştur (51).

PGD<sub>1</sub>'de pulmoner vazokonstriktör özelliğe sahiptir, Normoksik koyunlarda pulmoner vazokonstriksiyon oluştururken, hipoksik koyunlarda hafif pulmoner vazodilatona neden olmuş, pulmoner hipertansiyon geliştirilmiş köpeklerde ise pulmoner arter basıncını yükseltmiştir (45).

PGB ve PGE<sub>1</sub> potent birer pulmoner vazodilatör olduklarından tedavide kullanılmaya başlanmıştır. PGB nin akut infüzyonu prognozu kötü primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda semptomları düzeltmiştir (52). Yine, mitral stenozlu hastadaki pulmoner hipertansiyonu düşürdüğü gözlenmiş ve aynı amaçla kullanılan PGE<sub>1</sub>'e oranla daha iyi tolere edilmiştir. PGE<sub>1</sub> ile kombine verilmesi durumunda ise daha fazla pulmoner vazodilatasyon oluşturmuştur (53,54).

PGE<sub>1</sub>'de primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler direnci düşürmekte ve oral vazodilatörlere cevabı artırmaktadır. Mitral stenozlu hastalarda PGE<sub>1</sub> infüzyonunun pulmoner vasküler direnci belirgin olarak azalttığı ve kardiyak output'u artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, PGE<sub>1</sub>'nin pulmoner hipertansiyonun yaşamı tehdit edici olduğu mitral stenozluların post-operatuar dönemlerinde yaşam kurtarıcı olabildiği ve yoğun bakım ünitelelerinde kullanılabileceği ileri sürülmektedir (53). PGE<sub>1</sub>'in standart tedaviye dirençli sağ kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner embolizm gibi durumlarda yararlı olabileceği başka araştırmalar larafında bildirilmektedir (55).

TX sentetaz inhibitörleri ile ilgili olarak ise, O K Y 1581 ve O K Y 046 gibi sentez inhibitörlerinin yükselmiş pulmoner arter basıncını düşürebildikleri şeklinde yayınlar mevcuttur (19,56).

**PERİFERİK DAMARLAR:** Alt ekstremitelerde arteriosklerozis obliterans'lı bulunan hastalarda dipirdamol ve düşük doz aspirin uygulaması trombosit agregasyonunu ve TX sentezini inhibe etmekte, kan akımını düzeltmektedir (57). Bu tip hastalarda intraarteryel PGI<sub>2</sub> infüzyonu ile ise, kan akımının artımı, ülserlerin iyileşmesi ve ağrıların kaybolması gibi daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (58).

PGE<sub>1</sub>'de periferik arter hastalıklarında oldukça etkili bulunmuştur. İnoperabl tıkaçıcı arter hastalığı (diabetes mellitus, Buerger hastalığı, ateroskleroz'a bağlı) olanlarda intraarteryel PGE<sub>1</sub> infüzyonu yararlı bulunmuştur (59,60). PGE<sub>1</sub> uygulanan hastalarda claudicaion oluşma mesafesi kontrollere oranla artmıştır ancak ülser iyileşmesi ve amputasyon oranı değişmemiştir (58). Kawasaki hastalığında da ellerdeki iskeminin PGE<sub>1</sub> infüzyonu ile düzeltildiği rapor edilmiştir (61).

Raynaud fenomeninde PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>1</sub> ve TXB<sub>2</sub>'nin plazma düzeyleri oldukça yüksek bulunmuştur. Raynaud hastalığında ise TXB<sub>2</sub> ve prostaglandin E düzeyleri normal sınırlardadır. Bütün hastalarda PGI<sub>2</sub> infüzyonuna cevabın farklı olması, Raynaud fenomeni ile Raynaud hastalığının tümüyle iki ayrı klinik antite olduğu görüşünü destek-

lemektedir: Bozulmuş prostaglandin metabolizmasının ve olasılıkla PGI<sub>2</sub> infüzyonuna pozitif cevabın mevcut olduğu Raynaud fenomeni ile normal prostaglandin düzeyleri ve PGH<sub>2</sub>'ye dirençle karakterize Raynaud fenomeni ile normal prostaglandin düzeyleri ve PGI<sub>2</sub>'ye dirençle karakterize Raynaud hastalığı (62). Gerçektende, sistemik skleroza bağlı Raynaud fenomeni bulunan hastalarda Iloprost'un (stabil PGI<sub>2</sub> analogu) i.v infüzyonu ile atakların sayısı ve şiddeti azalmıştır (63).

Uzun etkili bir PGE<sub>2</sub> analogu olan Viprostol (CL 115347)'de Raynaud fenomeninde etkili bulunmuştur (64). Ayrıca, selektif bir TX sentetaz inhibitörü dazoxiben'inde Raynaud fenomeninde yararlı olduğu ileri sürülmüştür ancak bu bulgunun aksine yararlı olmadığı yolunda raporlarda yayınlanmıştır (8). Eldeki bu veriler gözönüne alındığında, özellikle PGE'lerin ve PGI<sub>2</sub>'in vazodilatör, trombosit agregasyonunu inhibe edici ve sitoprotektif aktivitelerinden dolayı periferik vasküler hastalıkların tedavisinde de yararlı olabilecekleri düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Dusting GJ, Vane JR, Moncada S: Prostacyclin: Its biosynthesis, actions and clinical potential. In: *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*. Oates JA. (ed.) Vol. 10. Raven Press. New York. 1982: 59-106.
2. Metin M, Dörtleniz Ö, Dörtleniz H, Akar F, Crecan ZS, Türker RK: Prevention by a carbacyclin analogue (ZK 36374) on digoxin-induced ventricular extrasystoles in guinea-pig myocardium. *Bur J Pharmacol* 1984, 98: 125-129.
3. Walker A: PGI<sub>2</sub> and PGE<sub>1</sub>. Treatment of pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987, 136: 773-776.
4. Ritterman II: Protective effects of CG-4203, a novel stable prostacyclin analog in traumatic shock. *Prostaglandins*, 1988,35:4149.
5. Liefer AM: Salutory effects of prostacyclin in endotoxic shock. *Pharmacol* 1980, 21: 206-212.
6. Seinen GGN: Cardiac prostaglandin synthesis in spontaneous and in effort angina. In: *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*. Serneni C, McCiff JC, Paoletti R, Horn GVR. eds. Vol 13. New York. Raven Press 1985: 59-70.
7. Zengil II, Onuk E, Ercan ZS, Türker RK: Prostacyclin'in biyolojik etkinliği ve tedavideki yeri. *Doğa Tıp ve Lezacılık Dergisi*. Seri c, Cilt 1984. 8: 302-7.
8. Chan PS, Cervoni P: Prostaglandins, prostacyclin and thromboxane in cardiovascular diseases. *Drug Develop. Res* 1986,7:341-359.
9. Canga L, Borda SL, Pissani A: Inotropic effect of PGF<sub>2</sub> on isolated rat atria. Influence of adrenergic mechanisms. *Pharmacol Res Commun* 1981, 13: 559-570.
10. Szicgoleit W, Lange R, Hoffmann II: Cardiac and sited effects of PGF<sub>2</sub> in patients with extrasystoles. *Biomed Biochim Acta* 1988,47: 133-136.
11. Somberg JC, Bounous II, Cagin N: The influence of prostaglandin E<sub>2</sub> and E<sub>1</sub> on ouabain cardiotoxicity in the cat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1977, 203: 480-484.
12. Kaijser L: Actions of eicosanoids in the cardiovascular system in man. In: *Prostaglandins and other eicosanoids in the cardiovascular system*. Schror K. (ed.) Basel, Karger 1985: 259-268.
13. Prosdociami M: PGI<sub>2</sub> release in the coronary circulation during sustained stimulation in in vitro and in vivo experimental systems, *omb. Hacmo* 1988,59(2): 180-185.
14. Mustard JF, Rathbone RK, Packham MA: Platelets, endothelium and vessel injury. In: *Serneni GGN; McGiff JC. Paoletti R, Born GVR, (eds.) Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*. Vol. 13. New York. Raven Press 1985, 235-245.

15. Szczeklik A, Nizankowski R, Szezekuk J: Prostacyclin therapy in subgroups of patient, with spontaneous angina. In: Prostacyclin. Clinical Trials. Gryglewski RJ, Szczeklik A, McGiff JC, (eds.) New York, Raven Press 1985: 43-53.
16. Semeri GGN, Frisco D, Rogasi PC: Cardiac prostaglandin synthesis in spontaneous and in effort angina. In: Advances in Prostaglandin Thromboxane and Leukotriene Research. Serneri GGN, McGiff JC, Paoletti R, Born GVR, (eds.) Vol 13. New York. Raven Press 1985: 59-70.
17. Granstöröm E, Diczfalussy U, Hamberg M: Thromboxane A<sub>2</sub>: Biosynthesis and effects of platelets. In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research. Dates JA, (ed.) Vol. 10. New York. Raven Press 1982: 15-58.
18. Smith JB, Yanagisawa A, Zipkin R, Lefler AM: Constriction of cat coronary arteries by synthetic thromboxane A<sub>2</sub> and its antagonism. Prostaglandins 1987, 33(6): 777-782.
19. Förstermann U: Role of eicosanoids in regulation of vascular resistance. Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research. In: Samuelsson B, Wong K, Sun FK, (eds.) Vol. 19. New York, Raven Press: 1989, 211-215.
20. Ribeiro IG, Brandon TA, Hopkins D, Reduto L: Prostacyclin in experimental myocardial ischemia: Effects on hemodynamics, regional myocardial blood flow, infarct size and mortality. Am J Cardiol 1981;47: 835-8840.
21. Ogletree ML, Lefler AM, Smith JB, Nicolaou K: Studies on the protective effect of prostacyclin in acute myocardial ischemia. Eur J Pharmacol 1979;56: 95-103.
22. Uchida U, Ilanai T, Hasegawa K: Recanalisation of obstructed coronary artery by intracoronary administration of prostacyclin in patients with acute myocardial infarction. In Advances in Prostaglandin Thromboxane and Leukotriene Research Samuelsson B, Paoletti R, Ramwell P, (eds.) New York. Raven Press 1983: 377-383.
23. Vane JR: Clinical potential of prostacyclin. In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research. Samuelsson B, Paoletti R, Ramwell P, (eds.) Vol. 11. New York. Raven Press 1983: 449-456.
24. Kaijser L, Berglund B: Does prostacyclin synthetase inhibitions significantly contribute to nicotine effects on coronary blood flow. In Advances in Serneri GGN, McGiff JC, Paoletti R, Born GVR. eds. New York, Raven Press 1985: 97-1000.
25. Alster P: Effect of nicotine on the formation of PGI<sub>2</sub> like activity and thromboxane in rabbit aorta and platelets. Br J Pharmacol 1984;81:55-60.
26. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. N Engl J Med 1988. 318: 262-264.
27. Peto R, Gray R, Collins R: Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br. Med J 1988. 296:313-316.
28. Imbara SM: Primary prevention with aspirin in vascular disease. Lancet 1988;8594: 1093-94.
29. Greene K, Drovota V: Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen. Prostaglandins 1989, 37: 322-4.
30. Boeynaems JM, Demolle D, Coevorden A: Stimulation of vascular prostacyclin by SKF 525-A and related compounds. Biochem Pharmacol 1987, 36: 1637-1643.
31. Jeremy JY, Dandona P: Fluoride stimulates in vitro prostacyclin synthesis interrelationship of G proteins and protein kinase C. Eur J Pharmacol 1988, 146: 279-84.
32. Boeynaems JM: Drugs influencing the vascular production of prostacyclin. Prost. Leuko. Ess. Fatty Acids 1988, 34: 197-204.
33. Bedeaux A: Vasodilateurs et endothelium vasculaire. Ann Cardio Angéiol 1989, 38: 611-615.
34. Groner H, Dunn MJ: The role of prostaglandins in arterial hypertension: A critical review, Adv Nephrol 1985, 14: 241-272.
35. Dunn MJ, Groner H: The relevance of prostaglandins in human hypertension. In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research. Serneri GGN, McGiff JC, Paoletti R, Born GVR. (eds.) New York, Raven Press Vol. 13 1985: 179-89.
36. Pace-Asciak CR, Carrara M, Rangaraj G: Enhanced formation of PGI<sub>2</sub>, a potent hypotensive substance, by aortic rings and homogenates of the spontaneously-hypertensive rat. Prostaglandins 1978, 15: 1005-1012.
37. Schneider J, Fridericks E: Cardiovascular effects of CG 4305 in rats and rabbits. In: Prostaglandins and other eicosanoids in the cardiovascular system. Schrör K, (ed.) Basel, Karger 1985: 279-285.
38. Cervoni P, Chan PS: Synthetic table orally and transdermal long-acting PGE<sub>2</sub> congener (CL 115, 347) and prostacyclin congener (CL 115,999) as antihypertensive agents. In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research, Samuelsson B, Wong K, Sunn FF, (eds.) Vol 19. New York, Raven Press 1989: 3314.
39. Levy J: PGI<sub>2</sub> induced contraction of isolated aortic strips from normal and spontaneously hypertensive rats. Prostaglandins 1980, 19(4): 517-25.
40. Uehara Y, Tobian L: Alterations of vascular prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub> in Dahl genetic strain susceptible to salt-induced hypertension. Prostaglandins 1987, 33(5):
41. Wennmalm A: Participation of prostaglandins in the regulation of peripheral vascular resistance. In: Advances in Prostaglandin, Thromboxane and leukotriene Research. Oates JA. (ed.) Vol. 10, New York. Raven Press 1982: 303-31.
42. Baughman RA, Dougherty W, Dougherty W, Morrison JA: Pharmacodynamic response to intravenous DHV-PGE<sub>2</sub> methyl ester infusion in the monkey. In: Prostaglandins and other eicosanoids in the cardiovascular system. Schrör K, (ed.) Basel Karger 1985: 478-9.

43. **Hamid BS**, Whittle BJ: Antagonism of PGD<sub>2</sub> vasodepressor responses in the rat *in vivo* by the novel, selective antagonists BW A868C *Br J Pharmacol* 1989, **96**: 307-312.
44. Suba EA, Roth BE: Prostaglandins activate **phosphoinostide** metabolism in rat aorta. *Eur J Pharmacol* 1987, **136**: 325-332.
45. Drummond W, Carter RE: Cardiac depressant and circulatory effects of PGD<sub>2</sub> in developing lambs. *Am J Physiol* 1987, **252**: 11374-11383.
46. Liemher DP, Aiken JW: Modulation of autonomic neurotransmission by PGI<sub>2</sub>: Comparison with effects of other prostaglandins in anesthetized cats. *Prostaglandins* 1980, **26**: 321-332.
47. Keith J: Beneficial effects of U-63557A, a thromboxane synthetase inhibitor, in an ovine model of pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **107**(1): 199-203.
48. Kadowitz PJ, Lipplon III, McNamara D: Action and **metabolism** of prostaglandins in the pulmonary circulation. In: *Advances in Prostaglandins, Thromboxane and Leukotriene Research*. Oates JA, (ed.) Vol 10. New York, Raven Press 1982: 334-356.
49. Prielipp RC, Rosenthal M: Haemodynamic profiles of PGE<sub>i</sub>, isoproterenol, PGH and Nifedipine in vasoconstrictor pulmonary hypertension in sheep. *Anest. Analgesia* 1988, **67**: 722-729.
50. McDonald RJ, Berger H: Neutrophil-derived oxygen metabolites stimulate thromboxane release pulmonary artery pressure increases and weight gains in isolated rat lungs. *Am Rev Respir Dis* 1987, **135**: 957-59.
51. Gensini OF, Rostagno C, Pezala A: Effects of dipyridamole **infusion** on local platelet aggregation and local formation of TXA<sub>2</sub> in patients with pulmonary hypertension. In: *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*. Serner GGN, McGiff JC, Paoletti R, Bom GVR, (eds.) Vol 13. New York, Raven Press 1985: 257-262.
52. Iigenbottam T: The place of prostacyclin in the **clinical management** of primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136**: 782-785.
53. Long WA, Rubin EI: Prostacyclin and PGE<sub>t</sub> treatment of **pulmonary** hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136**: 773-6.
54. Jones K, Iigenbottam T, Wallwork J: Treatment of **primary pulmonary** hypertension with i.v. epoprostenol. *Br. J Clin Pharmacol* 1987, **57**: 270-278.
55. Goldberg JS, Freiburger JJ, Sladen RN, Watkins WD: **Clinical, application** of prostaglandins for the anesthesiologist. *Seminars in Anaesthesia* 1988 **7**: 100-6.
56. Cheung A: "The role of thromboxane in cuprophan-induced **pulmonary** hypertension. *Kidney Internat* 1987, **31**: 1072-9.
57. Davi G, Pinto A, Palumbo MG: Dipyridamole and aspirin in **arteriosclerosis obliterans** of the lower limbs. In: *Advances in Prostaglandin Thromboxane and Leukotriene Research* Serner GGN, McGiff JC, Paoletti R, Bom GVR, (eds.) Vol. 13. New York, Raven Press 1985, 271-5.
58. Lincl OI, Mohberg NR: Therapeutic effectiveness of **prostaglandins** in peripheral vascular disease. In: Samuclsson B, Wong K, Sun FF, eds. *Advances in Prostaglandins, Thromboxane and Leukotriene Research*. Vol. 19. New York. Raven Press 1989: 307-10.
59. Creutsing A, Yux M, dau D, Alexander K: Intermittent **intraarterial** shorttime infusion of PGE<sub>i</sub> for treatment of arterial occlusive disease. In: *Prostaglandins and other eicosanoids in the cardiovascular system*. Schrör K, (ed.) Basel, Karger 1985: 341-7.
60. Grub JD, Wabnitz RW, Fischer F, Rogatti W: Use of PGE<sub>1</sub>-CD in **chronic** arterial disease in stage IV. In: *Prostaglandins and other eicosanoids in the cardiovascular system*. Schrör K. (ed.) Basel. Karger 1985: 370-73.
61. Westphalen MA, McGrath MA, Kelly W: Kawasaki disease with **severe** peripheral ischemia: Treatment with PGE<sub>i</sub> infusion. *J Pediatr* 1988, **112**(3): 431-3.
62. Fitscha P, Kaliman J, Weidinger F, »Sinzinger H: Prostaglandin **metabolism** and efficacy of prostacyclin infusion in patients with Raynaud's disease. In: *Prostaglandins and other eicosanoids in the cardiovascular system*. Schrör K. (ed.) Basel. Karger 1985: 348-51.
63. McHugh NJ, Csuka M, Watson II: Infusion of iloprost, a prostacyclin analogue, for treatment of Raynaud's **phenomenon** in systemic sclerosis. *Ann. Rheumatic Dis* 1988, **47**: 43-47.
64. Belch JJJ: Double-blind trial of CL 115,347, a transdermally absorbed PC<sub>1</sub>E<sub>2</sub> analogue, in treatment of Raynaud's **phenomenon**. *lancet* 1985, **1**: 1180-3.