

A prosztaciklinek szerepe a pulmonalis artériás hipertónia kezelésében

Ágoston Gergely^{1, 2}

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Intézet

²Szegedi Tudományegyetem, II-es Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Levelezési cím:

Dr. Ágoston Gergely, e-mail: agoston.gergely@med.u-szeged.hu

A pulmonalis artériás hipertónia (PAH) jellemzője a pulmonalis vaszkuláris rezisztencia emelkedése, ennek következtében a pulmonalis artéria rendszerében a véráramlás csökkenése és a pulmonalis nyomás progresszív emelkedése. A PAH-ban szenvedő betegek tüdejében a prosztanooidvegyületek közé tartozó, különböző receptorokon ható prosztaciklinek szintje csökkent. Ez hozzájárul a vazodilatátor és vazokonstriktor erők megbomlásához a pulmonalis artériás rendszerben. Az egyensúly helyreállítása érdekében epoprosztenol vagy egyéb prosztaciklin-analógok kerülnek alkalmazásra. A kezelések javítják a fizikális terhelhetőséget, a funkcionális állapotot és a hemodinamikai paramétereket, továbbá az epoprosztenol növeli a PAH-ban szenvedő betegek túlélését. Terápiás előnyeik ellenére a prosztaciklin úton ható készítmények továbbra is alulalkalmazottak a napi gyakorlatban. Ennek legfőbb oka, hogy parenterális alkalmazásuk során néhány mellékhatás, enyhe szövődmény előfordulhat. Mindezek ellenére azonban a prosztaciklin utat célzó terápiák kiemelt és fontos szerepet töltenek be a PAH kezelésében. Az ezen a támadásponton ható, orálisan is adagolható gyógyszerek kifejlesztésével, valamint felhasználóbarátabb adagolórendszerek alkalmazásával a kezelés fent említett kellemetlenségei jelentősen csökkenthetők.

Kulcsszavak: pulmonalis artériás hipertónia, terápia, prosztaciklinek

The role of prostacyclins in the treatment of pulmonary arterial hypertension

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by increased pulmonary vascular resistance, which leads to limited pulmonary arterial blood flow and elevated pulmonary arterial pressure. In patients with PAH, the concentrations of prostacyclins are reduced in the pulmonary circulation and this phenomenon leads to the imbalance between the vasoconstrictor and vasodilator forces in the pulmonary circulation. To relieve, this balance, epoprostenol, or analogs of prostacyclin have been given therapeutically. These therapies improve exercise capacity, functional class and hemodynamic status of the patients. In addition, epoprostenol improves survival among patients with PAH. Despite their therapeutic benefits, treatments that target the prostacyclin pathway are underused. One key factor is their requirement for parenteral administration. Nevertheless, targeting the prostacyclin pathway is important and in several cases essential strategy for the treatment of PAH. The continuous development of oral therapies for this pathway, as well as more user-friendly delivery devices, may alleviate some of the inconveniences.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, therapy, prostacyclins

Bevezető

A pulmonalis artériás hipertónia (PAH) egy progresszív, kedvezőtlen prognózisú, a pulmonalis érrendszert érintő betegség, amely a pulmonalis erek vazokonstriktációjával és átépülésével (remodelling) jár (1). A betegség kezelésében három fő terápiás útvonalat ismerünk,

ezek a prosztaciklin (vagy prosztaglandin I₂ [PGI₂]), az endothelin és a nitrogén-monoxid utak (2, 3, 4). Az ismert terápiás útvonalak a betegség kialakulásában szerepet játszó patofiziológiai mechanizmusokat blokkolják, illetve azokat igyekeznek korrigálni. A prosztaciklin és annak analógjai, valamint az IP-receptor-agonista selexipag a prosztaciklin; az endothelinreceptor-gátlók

(ERA) az endothelin; míg a foszfodiészteráz-5-gátlók (PDE-5i) és a szolubilis guanilat-cikláz-serkentők a nitrogén-monoxid úton hatnak. Mivel a betegség kialakulásában és progressziójában mind a három útvonal szerepet játszik, a több útvonalat célzó, kombinációs terápia hatékonyan növeli a betegség kezelésének sikerét, és a betegek számára kedvezőbb prognózist jelenthet.

A parenterálisan alkalmazható epoprostenol egy szintetikus prosztaciklin, amely az elsőként engedélyezett gyógyszer volt PAH-ban (2); és az előrehaladott állapotú páciensek kezelésére szolgál (5). Bár a prosztaciklin és analógjai rendelkezésre állnak a terápiás palettán, és hatásosságuk is bizonyított, mégis sok PAH-ban szenvedő beteg hal meg anélkül, hogy ilyen hatásmechanizmusú kezelésben részesülne (6).

Az ok, hogy a klinikai gyakorlatban nem terjedtek el olyan mértékben, mint ahogy azt hatékonyságuk indokolná, összetett. Intravénás alkalmazásuk során vénás kanül behelyezése szükséges, amely magában hordozza a kanül elzáródásának, infekciójának veszélyét. A szubkután adagolható terápia esetén a lokális fájdalom jelenti a legnagyobb kihívást. A prosztaciklin-terápia alkalmazása rendszeres betegoktatást kíván, megfelelően képzett pulmonalishipertónia-csapat szükséges hozzá. Az új terápiás stratégiák célja, hogy a betegség kezelését optimalizáljuk, lehetőség szerint kettős vagy hármas kombinációt alkalmazzunk, és ebben a prosztaciklin-terápia is megfelelő szerephez jusson. Ezen áttekintő közlemény célja felvázolni a jelenlegi prosztaciklin útvonalat célzó PAH-kezelések lehetőségeit és azok hiányosságait. Ismertetésre kerülnek továbbá a parenterális beviteli mód innovációi, valamint az orális alkalmazást célzó fejlesztések is (7).

A prosztaciklin jelátviteli útvonal szerepe a PAH-ban

A prosztaciklint elsősorban az erek endothelsejtjei szintetizálják. A molekula természetes ligandja a prosztaciklin IP-receptornak, amely több szervben is megtalálható, úgymint a szív, a tüdőparenchyma, a tüdőartériák, a perifériás artériák, idegek és a gasztrointesztinális rendszer (8, 9). A prosztaciklin a prosztanoidcsaládba tartozó jelátvivő molekula, amely család két csoportra osztható: a proszttaglandinokra (PGD₂, PGE₂, PGI₂ [prosztaciklin] és PGF_{2a}) és a tromboxánra (TX_{α2}). Az endogén prosztanoidok biológiai hatásokat váltanak ki a testszerte, különböző szövettípusokon található, sejtfelszíni G-proteinhez kapcsolt megfelelő prosztanoid-receptorok aktiválásával (10, 11). Az IP-receptor aktiválásának (pl. prosztaciklinnel vagy annak analógjaival) elsődleges hatásai PAH esetén a pulmonalis artériás rendszer dilatációja és a vaszkuláris simaizomsejt-proliferáció gátlása (1), ezenfelül a receptor aktiválása thrombocytáaggregáció-gátláshoz is vezethet (2). A

TX_{α2} ellentétes hatású, potenciális pulmonalis vazokonstriktor, és a thrombocytáaggregációt elősegíti (12). PAH esetén felborul az egyensúly a vazóaktív prosztaciklin és nitrogén-monoxid, valamint a vazokonstriktor endothelin-1 és TX_{α2} mediátorok termelése között (12-14). Krónikus PAH-ban szenvedő pácienseknél a pulmonalis artériákban a prosztaciklin szintetáz expressziójában is csökkenés figyelhető meg (15), prosztaciklinfelszabadulás-csökkenéssel és TX_{α2}-növekedéssel (12). A vaszkuláris rendszer receptorai, attól függően, hogy a prosztanoid receptorok milyen G-fehérjéhez kapcsolódnak és milyen értónusváltozást hoznak létre, két csoportra oszthatók: relaxáló receptorokra (IP, DP₁, EP₂ és EP₄) és a kontraháló receptorokra (EP₁, EP₃, FP és TP) (16). Az egyetlen funkcionálisan aktív relaxáló receptor a pulmonalis artériákban az IP-receptor (8), amelynek aktiválása növeli az adenilat-cikláz-aktivitást és a ciklikus-AMP-szintézist.

Pulmonalis artériás hipertóniában alkalmazható prosztaciklin-terápia

A jelenleg elérhető prosztaciklin úton ható gyógyszerek az epoprostenol, az iloprost, a treprostínil és a beraprost. Ezen hatóanyagok előrehaladott PAH-ban szenvedő páciensek (WHO szerinti III., IV. funkcionális osztály [WHO-FC-III-IV]) kezelésében ajánlottak (1. táblázat) (5). A selexipag az egyetlen prosztaciklin útvonalat célzó molekula, amely az európai kardiológus- és pulmonológustársaság ajánlásával WHO-FC-II-es páciensek esetén is elsővonalbeli szerként alkalmazható.

Epoprostenol

A prosztaciklin nátriumsója, az epoprostenol volt az első, PAH kezelésében alkalmazott exogén prosztanoid (2), amely alkalmazható monoterápiában, illetve kombinációs terápia részeként ERA-kkal és PDE-5i-ekkel (17, 18). Az epoprostenol a WHO-FC-III és WHO-FC-IV páciensek elsődleges kezelésére ajánlott (1. táblázat).

1. TÁBLÁZAT. A prosztaciklin úton ható hatóanyagok bizonyítékokon alapuló monoterápiás algoritmus (5). WHO: Egészségügyi Világszervezet; FC: funkcionális osztályozás; PAH: pulmonalis artériás hipertónia

Ajánlási szint	A PAH súlyossági fokozata		
	WHO-FC-II	WHO-FC-III	WHO-FC-IV
Ajánlott (I. osztály)	Orális selexipag	iv. epoprostenol; sc. treprostínil; orális selexipag	iv. epoprostenol
Megfontolandó (IIa osztály)		iv. iloprost; iv. treprostínil	
Megfontolható (IIb osztály)			iv. és inhalációs iloprost; sc. és iv. treprostínil

zat) (5). Magyarországon egyedi méltányosság alapján igényelhető a társadalombiztosítótól, funkcionális III-as és IV-es stádiumban. Kezdőadagja általában 2–4 ng·kg⁻¹·min⁻¹, és lépcsőzetesen 20–40 ng·kg⁻¹·min⁻¹ tipikus dózistartományba emelendő (5). A klinikailag hatásos dózis elérése, amely egyes páciensek esetén akár a 100 ng·kg⁻¹·min⁻¹-t is meghaladhatja, akár 6 hónapot is igénybe vehet. A dóziszemelés bizonyos esetekben (pl. várandósság vagy sürgős műtét) ennél gyorsabb is lehet. Az epoprostenol kémiaiailag instabil vegyület, rövid felezési ideje (kb. 6 perc) folyamatos intravénás alkalmazást tesz szükségessé, tartós, beültetett centrális vénás katéteren keresztül.

Az epoprostenolkészítmények az egyszerűbb adagolás érdekében az elmúlt években jelentős átalakulásokon mentek keresztül. A legelső készítmény a hőérzékenysége miatt különleges alkalmazási technikákat igényelt, pl. fagyott géllal vagy jégakkumulátorral történő hűtést (19). Később kifejlesztettek egy hőstabilabb készítményt, így nem szükséges a folyamatos hűtés és az infúziós oldat gyakori újrakészítése (19). Két vizsgálat, az EPITOME-2 és az EPITOME-4 (The Epoprostenol for Injection in Pulmonary Arterial Hypertension) alapján az újraformulált, hőstabil epoprostenolkészítmény jelentősen javította a páciensek terápiás adherenciáját (20, 21).

Az epoprostenol számos klinikai vizsgálat alapján javítja a hemodinamikai paramétereket (18, 22) és a fizikális terhelhetőséget (23, 24), valamint ez az egyetlen olyan hatóanyag, amely a klinikai vizsgálatokban statisztikailag szignifikánsan növelte a túlélést (18). Több rövid távú vizsgálat igazolta a hatékonyságát abban az esetben, ha monoterápia kiegészítésére használjuk, történjen az PDE-5i-vel vagy ERA-val. A BREATHE-2 vizsgálatban (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy for PAH) a bosentan (egy ERA) és az epoprostenol kombinációjának vizsgálatokor javuló trendek voltak megfigyelhetőek a hemodinamikai paraméterek, a fizikális terhelhetőség és a WHO-FC tekintetében (25). Egy retrospektív, open-label vizsgálatban, amely az epoprostenol, a bosentan és a sildenafil hármas kombinációját vizsgálta, szignifikáns javulást tapasztaltak a páciensek fizikális terhelhetőségét és hemodinamikai paramétereit illetően (p < 0,01), valamint javult a páciensek WHO szerinti FC-besorolása is; ezenfelül haláleset sem történt az utánkövetéses 41,2 ± 13,4 hónapos időszakban (17). Annak ellenére, hogy számos bizonyíték áll rendelkezésre az epoprostenol létjogosultságával kapcsolatban, a klinikai gyakorlatban még mindig nem elég hangsúlyos. Korábban a rövid felezési idő, valamint a kényelmetlen alkalmazási mód jelentette a legfőbb terhet a páciensek számára (26). A parenterális alkalmazás miatt előfordulhat a katéter betrombotizálódása, embolizáció alakulhat ki, valamint ritkán mechanikai szövődményekkel is találkozhatunk, mint a katéter okklúziója vagy kimoszulása (27). Bacteriemiát, beleértve a szepszist is, az iv. prosztanoidkeze-

lésben részesülő páciensek megközelítőleg 10%-ánál jelentettek, amely 1000 kezelési napra vonatkoztatva összesen 0,20 fertőzést jelent (28). Az iv. epoprostenollal és az iv. treprostinnel összefüggő véráramfertőzések döntő hányadát a Gram-pozitív *Staphylococcus aureus* okozza, a leggyakoribb Gram-negatív kórokozó pedig a *Pseudomonas aeruginosa* (28). Az infekciós ráta szignifikánsan magasabb azon páciensek esetén, akiket iv. treprostinnel kezeltek, mint azoknál, akik iv. epoprostenolt kaptak (0,36 vs. 0,12 1000 betegnapra vonatkoztatva, p < 0,001), amely eredmény több tényezőnek is köszönhető, beleértve az alkalmazott oldószer típusát is (28). Az egyik lehetséges magyarázat, hogy az epoprostenolt hagyományosan bázikus, míg a treprostint semleges pH-értékű oldószerrel elegyítik; az epoprostenol esetén alkalmazott lúgosabb kémhatás pedig mérsékelt bakteriális növekedéssel jár. Két különböző, nagy betegpopulációjú kohorszvizsgálatban nem voltak szepszikus szövődmények azon páciensek esetén, akiknél a treprostint szubkután alkalmazták (29).

Iloprost

Az iloprost inhalációs gyógyszerként is engedélyezett. Az inhalációs forma a WHO-FC-III páciensek elsődleges kezelésére javasolt, valamint a hatóanyag intravénás adása megfontolandó ugyanezen osztályba tartozó betegek számára; illetve mind a két beviteli mód alkalmazása megfontolandó WHO-FC-IV osztályú betegek esetén (5). Az inhalációs alkalmazás kezdődőzisa általában inhalációnként 2,5 µg, amely jó tolerálhatóság esetén 5 µg-ig emelhető; iv. kezdődőzisi-tartománya 0,5–2,0 ng·kg⁻¹·min⁻¹, amely 1–8 ng·kg⁻¹·min⁻¹ maximális dózistartományig növelhető. Intravénásan alkalmazva a felezési ideje 20–30 perc, míg az inhalációt követően 30–60 perccel már nem mutatható ki a vérplazmában. Az inhalációs beviteli módnak a legnagyobb hátránya, hogy a megfelelő dózis elérése és fenntartása érdekében gyakori alkalmazás szükséges (6–12 inhaláció naponta), amely megterhelő a páciens számára, így csökkentheti a terápiahűséget. 12 hetes iloprost-monoterápia placebokezeléssel történő összehasonlításakor javulást tapasztaltak a klinikai paraméterekben, beleértve a 6MWD-t és a WHO-FC-t (30). A hosszú távú vizsgálatok azonban ellentmondásos eredményeket mutattak; egy tanulmányban 12 hónapos inhalációs iloprost-monoterápiát követően a betegség szignifikáns progresszióját figyelték meg a páciensek több mint 50%-ában, és csupán a páciensek kis hányada kapta ezt a kezelést 5 év elteltével is (31); a 2 éves, esemény nélküli túlélési ráta 29%-nak adódott (31). Az evidenciákat figyelembe véve az iloprostot inhalációs monoterápiában jelenleg nem alkalmazzák PAH-os betegek kezelésére.

Treprostinil

A treprostinil iv., sc., inhalációs és orális formában is alkalmazható hatóanyag, azonban az inhalációs és orális

készítményeket csak az Amerikai Egyesült Államokban törzskönyvezték. A sc. és inhalációs készítmények alkalmazása ajánlott WHO-FC-III páciensek elsődleges kezelésére, valamint ugyanezen betegeknél az iv. készítmény alkalmazása is megfontolandó. Valamennyi forma alkalmazása megfontolandó WHO-FC-IV betegek kezelésére (1. táblázat) (5). A treprostinil szobahőmérsékleten kémiaileg stabil vegyület, felezési ideje pedig hozzávetőlegesen 4 óra. Kezdődózisa sc. és iv. alkalmazás esetén $1,25 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, amelyet 20–80 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ dózistartományra kell növelni (9). A klinikai gyakorlatban átlagosan 6 hónapot igényel a megfelelően hatásos és stabil dózis elérése, amelyet a klinikai javulás és a nemkívánatos események monitorozásával állítunk be (29). 12 hetes placebokontrollos, kettős vak vizsgálat alapján, amely a sc. treprostinilkezelést vizsgálta, mérsékelt, azonban szignifikáns javulás volt tapasztalható a páciensek 6MWD-eredményeiben (32). A javulás dózisfüggést mutatott, valamint sokkal kifejezettebb volt azon pácienseknél, akik a vizsgálat kezdetekor súlyosabb funkcionális állapotban voltak. A veleszületett szívfejlődési rendellenességhez köthető pulmonalis hipertóniában szintén kedvező eredmények vannak treprostinillel – bosentannal együtt alkalmazva szignifikánsan javítja a hemodinamikai paramétereket, a funkcionális állapotot, a hatperces járástávolságot, valamint csökkenti az NT-proBNP szintjét (33).

A prosztaciklinek gyakorlati alkalmazhatóságát elősegítő fejlesztések és kezelési stratégiák

Tekintettel arra, hogy a prosztaciklinek alkalmazása a gyakorlatban nem terjedt el olyan mértékben, ahogyan azt hatásosságuk kívánná, megkérdőjelezhetetlen, hogy szükség van új, sokkal kényelmesebb kezelési módok kialakítására, amelyek fenntartható, hosszú távú előnyökkel és jobb biztonságossági és tolerálhatósági profillal rendelkeznek. A prosztaciklin útvonalon ható jelenlegi készítmények számos nemkívánatos hatással rendelkeznek, beleértve a gasztrointesztinális rendszert (pl. hasmenés, hányás), az idegrendszert (pl. állkapocsfájdalom, végtagfájdalom és fejfájás) és a vaszkuláris rendszert (pl. flush és fejfájás) érintő mellékhatásokat. Az említett nemkívánatos hatások gyakran jelentkeznek, és felléphetnek a terápia elindításakor, kis dózisoknál, dózisémelésnél, illetve tartós alkalmazásnál egyaránt (11). A prosztaciklin-analógok nem teljesen IP-receptor-szelektívek, más prosztanoid-receptorhoz is kötődhetnek, mint pl. a DP₁, EP₁, EP₂ és EP₃, így növelhetik a mellékhatások előfordulásának lehetőségét.

A prosztaciklin-kezelések ritka, de néhány esetben súlyos szövődményei a hatóanyagok parenterális beviteléhez kötődnek (1), így az ilyen terápián lévő pácienseknek el kell sajátítaniuk a szabályos és biztonságos

2. TÁBLÁZAT. Az Európai Kardiológus és Pulmonológus Társaság ajánlása upfront kombinációs kezelésre (prosztaciklin-terápiára fókuszálva) (5). WHO: Egészségügyi Világszervezet; FC: funkcionális osztályozás; PAH: pulmonalis artériás hipertónia

Alkalmazott kezelés	Az ajánlás erőssége a PAH súlyosági fokozatának függvényében		
	WHO-FC-II	WHO-FC-III	WHO-FC-IV
Bosentan + sildenafil + iv. epoprostenol		Ila	Ila
Bosentan + iv. epoprostenol		Ila	Ila
ERA + PDE-5i + sc. treprostinil		IIb	IIb

alkalmazást. Fontos megemlíteni, hogy a PAH kezelése magas költségekkel jár (34), amelyhez hozzáadódik a parenterális kezelésekhöz kapcsolódó képzési (nővér- és betegedukáció) és infrastrukturális költség. Mindezek hozzájárulhatnak ahhoz, hogy bár számos evidencia erősen ajánlja (5) a prosztaciklin úton ható szerek alkalmazását PAH-ban, a gyakorlatban ezen készítmények alkalmazása ettől jelentősen elmarad (6).

A prosztaciklin-hatóanyagok alkalmazását segítő eszközök

Annak ellenére, hogy a prosztaciklinek és analógjainak különböző alkalmazási formái elérhetőek, az aranystandardot a súlyos PAH-ban szenvedő betegek kezelésére továbbra is az iv. epoprostenol jelenti (5). A prosztanoidok intravénás alkalmazásához rendelkezésre állnak elemmel működő, gyorsan és egyszerűen használható pumpakészülékek, amelyek egy sebészi úton beültetett, tartós, centrális vénás katéteren keresztül teszik lehetővé az oldat bejuttatását. Az alkalmazott készülék iv. epoprostenol esetén a CADD-1 HFX 5100 (SIMS Deltec, Inc., St Paul, MN, USA, 1. ábra), míg az iv. treprostinil esetén a CADD-Legacy (SIMS Deltec, Inc.) volt, amelyet 2020-tól leváltott az APEX Micro infúziós pumpa (2. ábra).

Napjainkban elérhetőek olyan beültethető pumparendszerek, amelyek lehetővé teszik a treprostinil folyamatos iv. adagolását, így küszöbölve ki számos, korábban már említett szövődményt és mellékhatást. A készülék implantációja sebészi beavatkozást igényel, amely során a vena cava superiorba vagy a jobb pitvarba helyezett katétert összekötik (tunelizálják) a hasfal felső, szubkután részébe helyezett pumpával (35). A pumpa rezervoárja 20 vagy 40 ml, és 10-30 naponta töltendő a bőrön keresztül (Lenus Pro®). Napjainkban elérhető egy újabb implantálható pumpa, amelynek adagolási sebessége széles tartományban, telemetriás módon állítható (2. B ÁBRA).



1. ÁBRA. Intravénás epoprostenolterápia Hickman katéteren keresztül, CADD-1 HFX 5100 infúziós pumpa segítségével

Prosztaciklin úton ható új orális terápiák fejlesztése

A prosztaciklin és a prosztaciklin-analóg parenterális és inhalációs készítmények terápiás hátrányainak kiküszöbölése érdekében, klinikai szempontból fontos a prosztaciklin utat célzó orális készítmények kifejlesztése.

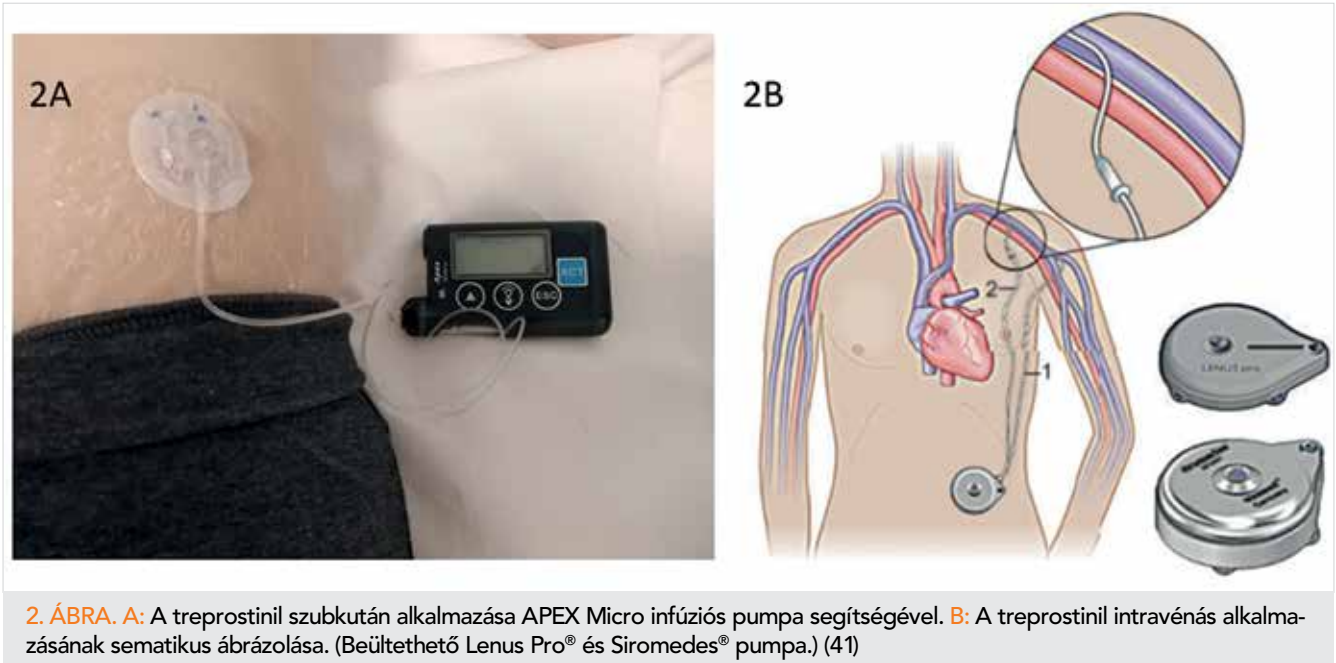
Selexipag

A selexipag alkalmazása az Európai Kardiológus és Pulmonológus Társaság jelenleg érvényben lévő irányelve alapján WHO-FC-II-es és FC-III-as stádiumú betegek kezelésére javasolt (5). Ez jelenleg az egyetlen, prosztaciklin útvonalat célzó hatóanyag, amely WHO-FC-II besorolású páciensek kezelésére szekvenciális kettős és hármas kombinációban ajánlott (azaz selexipag, ERA és/vagy PDE-5i kombináció) (5). Magyarországon funkcionális III-as stádiumban alkalmazható kombinációként, amennyiben a korábban elindított kezelés nem hozott megfelelő terápiás választ (korábbi kezelés legalább 3 hónapon át történő alkalmazása). Ebben a tekintetben eltérés tapasztalható a magyar finanszírozási protokoll és az európai irányelv között.

A selexipag per os alkalmazható, hosszú hatástartamú (felezési idő 6,2–13,5 óra), erősen szelektív IP-receptor-agonista, amely a prosztaciklin útvonalat célozza (36). A selexipag egy difenilpirazin-származék, amelynek kémiai felépítése eltér a prosztaciklin és a prosz-

taciklin-analógok szerkezetétől (pl. hiányzik belőle a prosztaciklin-analógokra jellemző ciklopentángyűrű), ennek következtében farmakokinetikája és molekuláris farmakológiája is eltérő, ez pedig lehetővé teszi a napi kétszeri per os adagolást, valamint az IP-receptor szelektív célzását, a receptor deszenzitizációjának veszélye nélkül (2, 37).

A selexipag kettős vak, placebokontrollos, II. fázisú vizsgálatban szignifikánsan, 30,3%-kal csökkentette a pulmonalis vaszkuláris rezisztenciát (elsődleges végpont), és növelte a perctérfogatindexet ($+0,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$). A 17 hetes, selexipaggal történő kezelés a 6MWD-értékeket ($+24,7$ vs. $+0,4$ a placebo) is javította (38). Az említett vizsgálatban a páciensek korábban már részesültek PAH-specifikus kezelésben (ERA és/vagy PDA-5i). A III-as fázisú, kettős vak, placebokontrollos GRIPHON- (PGI₂ Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON) vizsgálat az első hosszú távú, eseményvezérelt tanulmány, amelyben orális, prosztaciklin úton ható készítményt vizsgáltak. 1156 PAH-ban szenvedő betegnél vizsgálták az orális selexipag (max. dózis 1600 µg, naponta kétszer) hatását az összetett végpontra. A vizsgálatban összetett elsődleges végpontot határoztak meg, amely a randomizációtól számított első morbiditási eseményt (pulmonalis hipertónia progressziójához kötött), vagy bármely okból bekövetkezett halálesetet jelentett. A placebocsoporttal szemben a selexipagcsoportban szignifikánsan kevesebb volt az elsődleges összetett végpont, viszont mortalitásban nem volt különbség a két csoport között (39).



2. ÁBRA. A: A treprostinil szubkután alkalmazása APEX Micro infúziós pumpa segítségével. B: A treprostinil intravénás alkalmazásának sematikus ábrázolása. (Beültethető Lenus Pro® és Siromedes® pumpa.) (41)

A GRIPHON-vizsgálat további analízise alapján bizonyítást nyert, hogy az upfront selexipagkombináció szignifikánsan csökkentette a morbiditási/mortalitási események relatív kockázatát (40).

Következtetés

A prosztaciklin úton ható készítmények alapvető jelentőségűek a pulmonalis hipertónia kezelésében. Azonban a klinikai bizonyítékok ellenére sok esetben mégsem kerül sor a használatukra, vagy a terápia bevezetése későn történik meg, mivel parenterális adagolásuk bonyolultabb, időigényesebb, megfelelő eszközös és személyi háttér szükséges, valamint alkalmazásuk hazánkban egyedi igénylési procedúrával jár a társadalombiztosítónál. Az adagolási eszközök és alternatív alkalmazási módok fejlődésével, a terápiahűség javulásával a prosztaciklin útvonalat célzó hatóanyagok nagyobb mértékű térnyerése várható. A két vagy mind a három fő útvonalat kihasználó kombinációs terápia alkalmazása alapvető kezelési stratégia, amely az Európai Kardiológiai Társaság és az Európai Pulmonológus Társaság irányelveiben is meghatározó akár szekvenciális, akár upfront formában, és ebben a prosztaciklin terápianak kiemelt szerepe van.

Irodalom

- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine*. 2004; 351(14): 1425–1436.
- Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*. 2010; 104(1): 9–21.
- Ghofrani HA, Humbert M. The role of combination therapy in

managing pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2014; 23(134): 469–475.

- Shao D, Park JE, Wort SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacological research*. 2011; 63(6): 504–511.

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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). *European heart journal*. 2016; 37(1): 67–119.

- Farber HW, Miller DP, Meltzer LA, McGoon MD. Treatment of patients with pulmonary arterial hypertension at the time of death or deterioration to functional class IV: insights from the REVEAL Registry. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2013; 32(11): 1114–1122.

- Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2015; 24(138): 630–641.

- Norel X. Prostanoid receptors in the human vascular wall. *The Scientific World Journal*. 2007; 7: 1359–1374.

- Narumiya S. Physiology and pathophysiology of prostanoid receptors. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*. 2007; 83(9–10): 296–319.

- Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacology & therapeutics*. 2004; 103(2): 147–166.

- Gomberg-Maitland M, Olschewski H. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2008; 31(4): 891–901.

- Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1992; 327(2): 70–75.

- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of en-

- dothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1993; 328(24): 1732–1739.
14. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1995; 333(4): 214–221.
15. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999; 159(6): 1925–1932.
16. Alfranca A, Iniguez MA, Fresno M, et al. Prostanoid signal transduction and gene expression in the endothelium: role in cardiovascular diseases. *Cardiovascular research*. 2006; 70(3): 446–456.
17. Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *The European respiratory journal*. 2014; 43(6): 1691–1697.
18. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106(12): 1477–1482.
19. Greig SL, Scott LJ, Plosker GL. Epoprostenol (Veletri[R], Caripul[R]): a review of its use in patients with pulmonary arterial hypertension. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2014; 14(6): 463–470.
20. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *American heart journal*. 2014; 167(2): 210–217.
21. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, et al. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Advances in therapy*. 2013; 30(5): 459–471.
22. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 1990; 112(7): 485–491.
23. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *The New England journal of medicine*. 1996; 334(5): 296–301.
24. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2000; 132(6): 425–434.
25. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *The European respiratory journal*. 2004; 24(3): 353–359.
26. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2015; 24(138): 621–629.
27. Vachery JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from iv. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002; 121(5): 1561–1565.
28. Kitterman N, Poms A, Miller DP, et al. Bloodstream infections in patients with pulmonary arterial hypertension treated with intravenous prostanoids: insights from the REVEAL REGISTRY(R). *Mayo Clinic proceedings*. 2012; 87(9): 825–834.
29. Sadushi-Kolici R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2012; 31(7): 735–743.
30. Stitham J, Midgett C, Martin KA, Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Frontiers in pharmacology*. 2011; 2: 24.
31. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European heart journal*. 2005; 26(18): 1895–1902.
32. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; 165(6): 800–804.
33. Skoro-Sajer N, Gerges C, Balint OH, et al. Subcutaneous treprostinil in congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2018; 104(14): 1195–1199.
34. Chen YF, Jowett S, Barton P, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2009; 13(49): 1–320.
35. Desole S, Velik-Salchner C, Fraedrich G, Ewert R, Kahler CM. Subcutaneous implantation of a new intravenous pump system for prostacyclin treatment in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart & lung: the journal of critical care*. 2012; 41(6): 599–605.
36. Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M. Selexipag: An Oral and Selective IP Prostacyclin Receptor Agonist for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of medicinal chemistry*. 2015; 58(18): 7128–7137.
37. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, 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. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2007; 322(3): 1181–1188.
38. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2012; 40(4): 874–880.
39. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England journal of medicine*. 2015; 373(26): 2522–2533.
40. Coghlan JG, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18 (1): 37–47.
41. Desole S, Richter MJ, Heine A, Ewert R. Intravenous treprostinil via an implantable pump in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2019; 9(1): 2045894018788846.