

Artículo Original

La subutilización de la vía de las prostaciclina. Qué lugar ocupa el Selexipag?*The underutilization of the prostacyclin route. What place does Selexipag occupy?*

Eduardo R. Perna, María L. Coronel

Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de abril de 2019
 Aceptado el 17 de mayo de 2019
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
 conflicto de intereses

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar.
 Prostaciclina. Prostaglandinas.
 Selexipag.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension.
 Prostacyclines. Prostaglandins.
 Selexipags.

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y de diagnóstico tardío, pero que ha cambiado en los últimos años de ser una enfermedad ominosa a corto plazo, a una con pronóstico grave, pero mayor supervivencia. Los avances en la fisiopatología llevaron al desarrollo de fármacos que han impactado en la evolución. Tres vías principales han sido identificadas. Una con propiedades vasoconstrictoras, la de la endotelina, y dos vasodilatadoras: la vía del óxido nítrico y la de las prostaciclina. Los fármacos análogos de prostaglandinas disponibles son epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost, y recientemente se ha incorporado el selexipag, un agonista del receptor de prostaglandinas I₂, que activa específicamente el receptor IP. Esta revisión evalúa el rol de estas drogas en el manejo de la HAP, las barreras existentes para su utilización y el rol esperable del selexipag para superar este déficit. La vía de las prostaciclina ha sido la menos utilizada y las principales razones incluyen a los médicos tratantes, la falta de derivación a centros específicos, efectos colaterales, complicaciones asociadas con las vías de administración, errores en su uso, problemas en la titulación y los costos. El selexipag, a diferencia del resto, posee mejor estabilidad química y biológica, con una vía de administración oral y mayor selectividad del receptor, con evidencia clínica sólida, que lo posiciona como una alternativa válida para expandir su prescripción a pacientes de riesgo intermedio a alto, de manera más precoz, con el objetivo de reducir la morbilidad.

The underutilization of the prostacyclin route. What place does Selexipag occupy?

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease with a late diagnosis, but it has changed in recent years from being an ominous disease in the short term, to one with a serious prognosis, but greater survival. The advances in physiopathology led to the development of drugs that have impacted on outcome. Three main pathways have been identified. The endothelin one, with vasoconstrictive properties, and other two vasodilators pathways: the nitric oxide and the prostacyclines. The available prostaglandin analog drugs are epoprostenol, treprostinil, iloprost and beraprost. Selexipag, an agonist of the prostaglandin I₂ receptor, which specifically activates the IP receptor, has recently been incorporated. This review evaluates the role of these drugs in the management of PAH, the existing barriers to their use and the expected role of selexipag in overcoming this deficit. Prostacycline pathway has been the least used and the main reasons include treating physicians, the lack of referral to specific centers, side effects, complications associated with administration routes, errors in their use, titration problems and costs. The selexipag, unlike the rest, has better chemical and biological stability, with an oral route of administration and greater receptor selectivity, with solid clinical evidence, which positions it as a valid alternative to expanding its earlier prescription to patients of intermediate to high risk, with the aim of reducing morbidity and mortality.

INTRODUCCION

La hipertensión pulmonar (HP) ha sido recientemente redefinida por una presión pulmonar media (PAPm) en reposo ≥ 20 mmHg, con una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood (UW) medida por cateterismo cardiaco derecho, aunque reconociendo que los ensayos clínicos que han aportado evidencias favorables se han realizado con el valor ≥ 25 mmHg¹⁻³. Basado en consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas, la HP se divide en 5 grupos: 1: hipertensión arterial pulmonar; 2: HP debido a enfermedades del corazón izquierdo; 3: HP debido a enfermedades respiratorias o hipoxia; 4: HP tromboembólica crónica; y 5: HP de mecanismos multifactoriales o inciertos⁴.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y de diagnóstico tardío, pero que ha cambiado en los últimos años de ser una enfermedad ominosa a corto plazo, a una con pronóstico aún grave, pero con mayor supervivencia. Esto se debió a los avances en los conocimientos fisiopatológicos involucrados en su progresión, que llevaron al desarrollo de fármacos que han impactado finalmente en la evolución.

Tres vías de señalización han sido identificadas y a partir del desbalance de las mismas se generan las alteraciones anatomopatológicas típicas de la HAP⁵. La vía de la

endotelina, un potente vasoconstrictor asociado con la proliferación celular, puede ser intervenido a través de los antagonistas del receptor de endotelina (bosentan, ambri-sentan y macitentan); la vía del óxido nítrico, vasodilatador y antiproliferativo, puede ser incrementado a través de la inhibición de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil) o por medio de los estimulantes de la guanilato ciclasa soluble (riociguat); finalmente, la vía de las prostaciclina, también con propiedades vasodilatadoras y antiproliferativas. Los fármacos análogos de prostaglandinas disponibles son epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost. El último incorporado a esta familia es el selexipag, un agonista del receptor de prostaglandinas I₂, que activa específicamente el receptor IP. (Tabla 1).

En este artículo se revisarán las características farmacológicas de las drogas que actúan sobre la vía de las prostaciclina, la evidencia disponible y las barreras existentes en su traslado a la práctica clínica, puntualizando el rol esperable del selexipag para superar este déficit.

Características farmacológicas y evidencias de los fármacos dirigidos a la vía de las prostaciclina.

La prostaciclina o prostaglandina I₂ (PGI₂), una molécula lipídica endógena producida por células endoteliales y con un efecto hormonal, es uno de 5 prostanoides

TABLA 1.
Características basales de la población.

Droga	Clase	Vía de administración	Año de aprobación	Características farmacológicas
Epoprostenol y Epoprostenol termoestable	Prostaciclina sintética	Endovenosa	1995	Vida media <6 minutos. Requiere vía central y bomba de infusión continua. Riesgo de rebote por suspensión brusca. Posee una forma liofilizada que se administra a un pH de 10,2 a 10,8 y puede ser almacenada 40 hs refrigerada y hasta 8 hs a temperatura ambiente; y otra forma termoestable, con un pH de 11 a 13, que puede ser refrigerado por 8 días y a temperatura ambiente por 48-72 hs
Treprostinil	Análogo de prostaciclina	Subcutánea Endovenosa Inhalatoria Oral	2002 2004 2009 2013	Por vía subcutánea tiene una vida media de 2-4 hs y puede ser administrado hasta 72 hs a 37°C, mientras que por vía endovenosa hasta 48 hs a 40°C. La vía inhalatoria requiere 4 sesiones (hasta 9 inhalaciones por cada una) en el día, utilizando un dispositivo ultrasónico.
Iloprost	Análogo de prostaciclina	Inhalatoria Endovenosa	2004	Requiere 6 a 9 administraciones con intervalos no mayores a 2 hs.
Beraprost	Análogo de prostaciclina	Oral	Solamente en Japón y Corea	Es un análogo activo de las PGI, con rápida absorción digestiva y una concentración plasmática pico y vida media de 30 minutos.
Selexipag	Agonista selectivo del receptor IP	Oral	2015	Vida media larga, se administra 2 veces al día.

que actúa a través de 8 receptores⁶⁻⁸. La estimulación de los receptores IP, DP1, EP2 y EP4 provocan relajación del músculo liso vascular, y particularmente la PGI2 interactúa preferentemente con el receptor IP⁹⁻¹⁰. Esto genera protección del endotelio vascular, inhibición de la adherencia y agregación plaquetaria, acción antitrombótica y profibrinolítica, reversión del remodelado vascular, inhibición de las interacciones de leucocitos con la pared vascular, relajación del músculo liso con vasodilatación y mejoría del flujo sanguíneo microvascular. Otros receptores (EP1, FP y TP) estimulan la vasoconstricción, proliferación celular y agregación plaquetaria. Los prostanoides endógenos actúan preferentemente sobre sus receptores específicos, aunque muestran reactividad cruzada con otros subtipos. Por ello, los compuestos con acción específica sobre un receptor, lo que reduce el efecto negativo de la reactividad cruzada, como el selexipag, representan una oportunidad preferible de intervención.

• **Prostanoides de administración sistémica (subcutánea e intravenosa).**

EPOPROSTENOL: Fue el primer fármaco vasodilatador pulmonar específico aprobado para HAP idiopática, en CF III-IV, y se extendió, posteriormente, a todas las etiologías relacionadas con el grupo 1. El primer estudio randomizado comparó la administración de epoprostenol intravenoso asociado a terapia convencional con terapia convencional sola, en 81 pacientes con hipertensión pulmonar primaria severa¹¹. Luego de 12 semanas, el grupo tratado con epoprostenol mejoró su capacidad de ejercicio, capacidad funcional, parámetros hemodinámicos (reducción significativa de 21% de la RVP y de la PAPm), y la supervivencia (8 muertes con placebo y ninguno con epoprostenol).

La información de los efectos a largo plazo surge de 2 estudios observacionales, donde se observaron beneficios en la sobrevida a 1, 2 y 3 años (87.8%, 76.3 y 62.8%) en HAP y CF III-IV, así como en variables hemodinámicas, clínicas y capacidad de ejercicio¹²⁻¹³. Adicionalmente, varios estudios de cohortes han reportado un efecto beneficioso y seguro en HAP asociada a cardiopatías congénitas, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) e hipertensión portal¹⁴⁻¹⁶.

Respecto al tratamiento combinado; el estudio BREATHE-2 comparó el tratamiento combinado de entrada, epoprostenol+Bosentan vs epoprostenol+placebo¹⁷. No se observaron diferencias significativas en el perfil clínico ni hemodinámico entre ambos grupos, aunque hubo una tendencia a mejor respuesta con tratamiento combinado. Sin embargo, y como hallazgo preocupante, se observaron dos fallecimientos en este grupo y ninguno entre los tratados únicamente con epoprostenol. El tratamiento combinado secuencial, donde a aquellos en tratamiento crónico con epoprostenol, en CF III-IV, se añadía sildenafil

o placebo, mostró mejoría significativa en la clase funcional, perfil hemodinámico y TM6M en el grupo con tratamiento combinado¹⁸.

TREPROSTINIL: El valor del treprostínil subcutáneo fue evaluado en un ensayo clínico con 470 pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo y cardiopatías congénitas con shunt sistémico pulmonar, durante 12 semanas, con 89% en clase funcional avanzada, donde se observó que el TM6M mejoró significativamente en el grupo treprostínil (+16 metros)¹⁹. Este efecto se correlacionó con la dosis, aumentando 36 metros con dosis >13.8 ng/kg/min. Además se observó una mejora significativa en variables hemodinámicas. El beneficio a largo plazo fue validado en un estudio con 860 pacientes, donde se evidenció una mejoría clínica sostenida con treprostínil subcutáneo y una sobrevida de 87% y 64%, al primer y cuarto año, respectivamente. La tasa de discontinuación alcanzó el 23% y el 17% de la población requirió la adición de bosentan o sildenafil²⁰. Hay también experiencias clínicas que avalan su utilización en HP tromboembólica crónica no operable²¹.

El treprostínil endovenoso fue aprobado para aquellos con inadecuada tolerancia a la infusión subcutánea, basado en su bioequivalencia. Al presentar una mayor vida media que el epoprostenol, permite ampliar el margen de seguridad temporal ante la suspensión del fármaco. El primer estudio realizado en 16 pacientes con HAP en CF III-IV, mostró un aumento significativo de la distancia recorrida en el TM6M (82 metros), mejoró los parámetros hemodinámicos y la clase funcional²². Se ha demostrado equivalencia farmacológica con respecto al epoprostenol, aunque requiere del doble de concentración de la dosis y presenta mayor incidencia de sepsis por bacilos gram negativos.

• **Prostanoides de administración inhalada.**

ILOPROST: Los estudios iniciales demostraron que la administración de iloprost inhalado en HAP idiopática y asociada a esclerodermia, producía una disminución de la PAPm y de la RVP, con un incremento del gasto cardíaco, sin vasodilatación sistémica asociada²³. Posteriormente, dos estudios no controlados, mostraron mejora de la capacidad de ejercicio, de la clase funcional y de los parámetros hemodinámicos²⁴⁻²⁵. El estudio randomizado AIR, con 203 pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo o tromboembólica crónica, en CF II-IV, demostró que el iloprost inhalado se asoció con mejoría del 17% de la tasa de eventos combinados globales, deterioro clínico y mortalidad, distancia recorrida en el TM6M (36 metros), clase funcional y respuesta hemodinámica a largo plazo²⁶. El tratamiento con iloprost también ha sido estudiado en pacientes tratados con bosentan en CF III al menos durante 3 meses, demos-

trando mejoría en la CF, en la distancia recorrida en el TM6M y en el perfil hemodinámico ²⁷.

TREPROSTINIL: Por vía inhalada, el estudio TRIUMPH (*TReprostiniL sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary arterial Hypertension*) mostró el efecto beneficioso de su adición a 235 pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedad del tejido conectivo o a VIH, con monoterapia de base con bosentan (63%) o sildenafil (33%). A las 12 semanas, se objetivó mejoría en parámetros funcionales (CF, TM6M, cuestionarios de calidad de vida y NT-proBNP) ²⁸.

• Prostanoides de administración oral.

TREPROSTINIL: La forma oral se ha evaluado en 1 ensayo clínico en monoterapia y 2 en combinación con bosentan y sildenafil. El ensayo FREEDOM-C a 16 semanas, incluyó a 350 pacientes con tratamiento previo (antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa 5) y no demostró una respuesta positiva en el test de marcha de seis minutos con una dosis de 1 mg cada 12 horas²⁹. El FREEDOM-C2 con un diseño similar en 310 pacientes, con 0,25 mg cada 12 horas, no mejoró el test de marcha de seis minutos³⁰. El FREEDOM-M, con 0,25 mg/2 veces por día evidenció un impacto positivo en el TM6M de 23 metros (p=0.012) ³¹.

BERAPROST: El ensayo ALPHABET, realizado con 130 pacientes con HAP en CF II-III con una dosis promedio de 80 ug/ 4 veces/día de beraprost, se asoció a mejoría significativa de la distancia recorrida del TM6M (25 metros) y escala de Borg, sin beneficios hemodinámicos ni clínicos ³².

Subutilización y barreras relacionadas al uso de prostanoides.

La vía de las prostaciclina ha sido la menos utilizada en la mayoría de los registros internacionales, como monoterapia (10%) y tratamiento combinado (15%), particularmente en el grupo de mayor riesgo, existiendo un desbalance entre la proporción de casos con formas avanzadas y el uso de prostaciclina endovenosa en los registros francés (70% y 23%), norteamericano (54% y 41%) y argentino (58% y 32%)³³⁻³⁶. Las recomendaciones actuales de su uso se detallan en la *Tabla 2* ¹.

Además de factores relacionados a la medicación, entre las posibles barreras que explican la subutilización, se pueden mencionar a los médicos tratantes, con renuencia a aplicar terapias que consumen tiempo y esfuerzos, que no confían en los productos y no derivan a centros de referencia en PAH ⁵.

Efectos colaterales

Los más comunes y frecuentes son: mareos, dolor mandibular y muscular, cefaleas, náuseas, vómitos y ansiedad. Son similares para todos los fármacos del grupo y generalmente aparecen al inicio o durante la titulación. En este último caso, representa el límite de tolerancia y la dosis máxima alcanzable en un paciente individual, aunque también se asocia con efectividad terapéutica. Puede ser causa de abandono del tratamiento si se vuelven intolerables.

Complicaciones asociadas con las vías de administración

La administración endovenosa, especialmente del epoprostenol, debe contemplar los riesgos inherentes al implante de un catéter venoso central permanente, como las infecciones y obstrucciones, que se adicionan al peligro de

TABLA 2.

Recomendaciones según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el uso de prostanoides¹.

Droga	Vía	Monoterapia			Terapia combinada de inicio			Terapia combinada secuencial		
		II	III	IV	II	III	IV	II	III	IV
CF										
Epoprostenol	EV	-	I-A	I-A	-	IIa-C (B/S)	IIa-C (B/S)		I-B (S) IIb-C (B)	IIa-B (s) IIb-C (B)
Iloprost	Inhalado		I-B	IIb-C		-	-	IIb-B (B)	IIb-B (B)	IIb-B (B)
	EV		IIa-C	IIb-C		IIb-C (E/I)	IIb-C (E/I)	IIb-C		IIb-C
TreprostiniL	SC		I-B	IIb-C		IIb-C (E/I)	IIb-C (E/I)	IIb-C	IIb-C	IIb-C
	Inhalado		I-B	IIb-C				IIa-B	IIa-B (S,B)	IIa-B
	EV		IIa-C	IIb-C		IIb-C (E/I)	IIb-C (E/I)	(S,B)		(S, B)
	Oral		IIb-B	IIb-C						
Beraprost	Oral	-	IIb-B	-	-	-	-	-	-	-
Selexipag	Oral	I-B	I-B	-	-	-	-	I-B (E/I)	I-B (E/I)	IIa-C (E/I)

CF: Clase funcional; EV: endovenosa; SC: subcutánea.

su cese abrupto, que puede generar un cuadro muy severo de empeoramiento agudo de la HAP. Para su inicio se requiere la admisión al hospital para la colocación de la vía y la titulación de la droga^{5,37}. Es necesario educar al equipo de salud interviniente y especialmente al paciente y su familia acerca del manejo de la línea de infusión y la medicación, almacenamiento, preparación y eventuales complicaciones. Se requiere de la disponibilidad de refrigerador, capacidad de realizar la mezcla de componentes (limitado en la enfermedad del tejido conectivo), entrenamiento en limpieza y prevención de infecciones. Se estima una incidencia de bacteriemia de 0,3 por paciente/año para epoprostenol y 1 cada 3-5 años con el treprostinil endovenoso³⁸⁻³⁹. Además debe asegurarse la posibilidad de asistencia permanente por personal entrenado para solucionar cualquier eventualidad.

La infusión subcutánea en algunas situaciones puede ser preferible debido a que no requiere un acceso central. Sin embargo, produce frecuentemente dolor en el sitio de inserción en la piel, que puede provocar la discontinuación y que requiere el uso de analgésicos en hasta un tercio de los casos⁵.

La administración inhalatoria requiere dosis frecuentes en el día, de 4 a 10 minutos por inhalación. El síntoma más comúnmente reportado es la tos, la cual puede ser persistente en hasta 54% con treprostinil y 39% con iloprost⁴⁰⁻⁴¹.

Errores asociados con la administración

Estos problemas no son infrecuentes. Puede ocurrir desde errores por inserción de otra droga (treprostinil en lugar de epoprostenol), fallos en iniciar la bomba, programación inadecuada, hasta cálculo equivocado de dosis⁴².

Titulación

La administración de prostanoides por vía endovenosa demanda una titulación cuidadosa para seleccionar la dosis adecuada, que es variable para cada paciente.

Conceptualmente, una dosis muy baja no lograría el efecto deseado y una muy alta puede provocar efectos colaterales importantes. Esto demanda tiempo prolongado, ajustando la dosis según la tolerabilidad y mejoría de parámetros clínicos y hemodinámicos. En el uso prolongado, debe tenerse en cuenta la probabilidad de taquifilaxis, que requerirá un nuevo ajuste de la velocidad de infusión.

Costos:

El costo es particularmente elevado con los prostanoides y a diferencia de otras drogas, se han caracterizado típicamente por la necesidad de equipamientos médicos especiales para su administración por vía endovenosa, subcutánea o inhalatoria, que además demanda personal altamente entrenado, tanto para su indicación como la logística de uso⁵.

Sin embargo, este costo debe ser confrontado con el gasto que demandan pacientes complejos, que requieren

hospitalizaciones muy frecuentes⁴³⁻⁴⁴. En un estudio de beneficiarios de Medicare, el costo por paciente en los 3 meses antes del inicio del prostaciclina fue 31.819 ± 63.280 USD relacionados a la HAP y de 39.866 ± 68.857 USD relacionado al cuidado médico, demostrando el alto uso de recursos y la necesidad de intervenciones que puedan reducirlos⁴⁵.

SELEXIPAG como una nueva oportunidad.

Las características comparativas que posee este agonista del receptor IP son mejor estabilidad química y biológica, con una vía de administración cómoda y mayor selectividad del receptor.

Su eficacia ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase II con 43 pacientes con HAP en CF II-III ya tratados con bostentan, sildenafil o ambos. A las 17 semanas, la RVP se redujo significativamente en un 30.3%. El estudio **GRIPHON** (*Prostacyclin Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension*), randomizó 1156 pacientes con HAP idiopática, hereditaria, asociada a colagenopatías, shunts corregidos, VIH y tóxicos, en CF II/III (44/54%) a recibir placebo o selexipag, con una dosis máxima de 1600 ug, administrado 2 veces por día. El tratamiento de base incluyó antagonistas del receptor de endotelina (14.7%), inhibidores de fosfodiesterasa-5 (32.4%), ambos (32.5%) y ninguna medicación (20%). El punto final primario combinado incluyó muerte o complicación por hipertensión pulmonar (internación por insuficiencia cardíaca, utilización de PGI parenteral, oxigenoterapia, trasplante pulmonar, septostomía y progresión de la enfermedad) se redujo significativamente de 41.7% en el grupo placebo a 27% con selexipag (HR=0.60; IC95%=0.46-0.78 p <0.001). Los resultados positivos se observaron en todos los subgrupos analizados y la respuesta fue independiente del rango de dosis utilizada⁴⁶. Adicionalmente, el beneficio se observó aún en los casos con doble terapia de base con antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5, en clase funcional II y III; y fue similarmente efectivo en otras etiologías, como HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo⁴⁷⁻⁴⁸.

En base a la información disponible, el candidato ideal con HAP para el tratamiento con selexipag sería aquel que permanece estable en CF II-III, con un perfil de riesgo intermedio, en particular bajo doble terapia combinada con antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5, independiente de la etiología.

CONCLUSIONES.

La vía de las prostaciclina representa una línea importante para la intervención terapéutica en la HAP. Sin embargo, es subutilizada debido a problemas inherentes a su formulación y vías de administración, a la resistencia de los médicos de asumir la complejidad de su manejo y a sus efectos colaterales. Su rol actual en la estrategia de

tratamiento la ha relegado de su uso como monoterapia e incluso como terapia doble combinada en la mayoría de los casos, ocupando, por el contrario, un lugar preponderante en el manejo de casos de alto riesgo y clase funcional avanzada.

La disponibilidad reciente de fármacos orales como el selexipag, lo cual facilita la administración, aunque no lo exime de los efectos típicos de los prostanoides, posibilitará la expansión de su prescripción a pacientes de riesgo intermedio a alto, de manera más precoz aún en condición estable, con el objetivo en mente de reducir la morbimortalidad.

BIBLIOGRAFIA

- Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* **2016**; 4: 306-22.
- 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). *Eur Heart J* **2016**; 37: 67-119.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* **2019**; 53 (1): 1801913; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 62: D34-D41
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **2004**; 351: 1425 - 1436.
- Burger CD, D'Albini L, Raspa S, Pruetz JA. The evolution of prostacyclins in pulmonary arterial hypertension: from classical treatment to modern management. *Am J Manag Care* **2016**; 22 (Suppl 1): S3-S15.
- Abramovitz M, Adam M, Boie Y, et al. The utilization of recombinant prostanoïd receptors to determine the affinities and selectivities of prostaglandins and related analogs. *Biochim Biophys Acta* **2000**; 1483: 285-93.
- Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther* **2004**; 103: 147-66.
- Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* **2010**; 104: 9-21.
- Majed BH, Khalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev* **2012**; 64: 540-82.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* **1996**; 334: 296-302.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* **2002**; 106: 1477-82
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40: 780-88
- Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* **1999**; 99: 1858-65.
- Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 167: 1433-39.
- Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* **1999**; 30: 641-48.
- Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* **2004**; 24: 353-59.
- Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al (PACES Study Group). Long-term sildenafil added to intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* **2014**; 33: 689-97
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**; 165: 800-804
- Barst R, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* **2006**; 47: 2049-56.
- Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* **2019**; 7: 239-48.
- Benza RL, Tapson VF, Gomberg-Maitland M, et al. One-year experience with intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* **2013**; 32: 889-96.
- Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2000**; 35: 176-82.
- Olschewski H, Walrmath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* **1996**; 124: 820-24.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension: an uncontrolled trial. *Ann Intern Med* **2000**; 132: 435-43.
- Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* **2000**; 342: 1866-70.
- Han X, Zhang Y, Dong L, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension using initial combination therapy of bosentan and iloprost. *Respir Care* **2017**; 62: 489-96.
- McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55: 1915-22.
- Tapson VF, Torres F, Kermeen F, 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: 1383-90.
- Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. FREEDOM-C2 Study Team. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest* **2013**; 144: 952 - 958.
- Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* **2013**; 127: 624-33.
- Galie N; Humbert M; Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 39: 1496-1502.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REFerral centre. *Eur Respir J* **2012**; 39: 945-55.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* **2010**; 122: 156-63.
- 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. *J Heart Lung Transplant* **2013**; 32: 1114-22.