

Fosfodiesteraz-4 İnhibitörleri KOAİ'ta Ne Vadediyor?

What do Phosphodiesterase-4 İnhibitors Promise in COPD?

Dr. Cengizhan SEZGİ, Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) progressif, tam reversibl olmayan hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize, başta sigara olmak üzere bir çok zararlı gaz ve partiküllere karşı artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili bir hastalıktır. Başlıca tedavi yaklaşımı, antiinflamatuvar ilaçlarla inflamasyonu baskılamak ve bronkodilatörlerle hava akımı obstrüksiyonunu düzeltmektir. Son yıllarda çalışmalar inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu engelleyen selektif fosfodiesteraz-4 (FDE-4) inhibitörleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bu ilaçların orta-ağır KOAİ hastalarının semptomlarını, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini düzelttiğini, akut atak sayısını azalttığını, bronşlardaki inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. Bu derlemede çalışması süren ve sonlandırılan başlıca FDE-4 inhibitörleri ile ilgili bilgi verilmiş, özellikle yeni "The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" rehberinde ağır KOAİ tedavisinde yer bulan selektif bir fosfodiesteraz inhibitörü olan roflumilast detaylı olarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: KOAİ, inflamasyon, fosfodiesteraz-4 inhibitörleri.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease which is characterized by progressive and incomplete reversible airflow obstruction and associated with increased inflammatory response caused by mainly cigarette, noxious gases and particles. The main treatment approaches are to suppress the inflammation by anti-inflammatory drugs and to improve airflow obstruction by bronchodilators. In recent years, studies have concentrated on selective phosphodiesterase-4 (FDE-4) inhibitors which prevent the activation of inflammatory cells. Last studies showed that these drugs improve symptoms, pulmonary functions and quality of life, reduce the numbers of acute attacks, suppress bronchial inflammation in COPD. In this review, ongoing and finalized work on the main FDE-4 inhibitors have been informed, and especially selective FDE-4 inhibitor, roflumilast (Daxas), which was included in treatment of severe COPD in "The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" guideline.

Key Words: COPD, inflammation, phosphodiesterase-4 inhibitors.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

Email: senyigit@dicle.edu.tr

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) progressif, tam reversibl olmayan hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize, başta sigara olmak üzere birçok zararlı gaz ve partiküllere karşı artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili bir hastalıktır^(1,2). Bu inflamasyonda artmış makrofajlar, CD8 T-lenfositleri ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler ve bu hücrelerden salınan mediyatörler (nötrofil elastaz gibi proteazlar, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- α), interlökin (IL)-1 β ve IL-6 gibi sitokinler, IL-8 gibi kemokinler..) önemli rol oynar^(3,4). Ayrıca, inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksidan/antioksidan dengesizliği de tabloyu ağırlaştırır. Sonuçta küçük hava yollarında daralma, mukus hipersekresyonu, bronşiyal eksudasyon, peribronşiyal fibrozis ve parankim harabiyeti (amfizem) gelişir.

KOAH tedavisinde amaç, hastalığın ilerlemesini durdurmak, semptomları gidermek ve atak sıklığını azaltmaktır. Hastalığın patogenezinin anlaşılacağı üzere başlıca tedavi, antiinflamatuvar ilaçlarla inflamasyonu baskılamak ve bronkodilatörlerle hava akımı obstrüksiyonunu düzeltmektir. Geleneksel KOAH tedavisinde kortikosteroidler ve nonselektif fosfodiesteraz inhibitörleri (teofilin gibi) kullanılan başlıca antiinflamatuvar ilaçlardır. Kortikosteroidlerin inflamatuvar süreçte etkisi sınırlı olmakta, yüksek dozlarda bile hastalığın progresyonunu önleyememektedir^(5,6). Üstelik uzun süre (> 2 hafta) kullanımının oluşturduğu ciddi yan etkiler nedeniyle uzun süreli oral tedavi verilememektedir. Teofilin gibi nonselektif fosfodiesteraz inhibitörleri uzun yıllardır KOAH tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak diğer ilaçlarla etkileşimleri, yakın toksik doz aralığı ve istenmeyen yan etkilerinin (kardiyovasküler, santral sinir sistemi ile gastrointestinal) olması bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır⁽⁸⁾.

KOAH'da verilen mevcut tedavilerden hiçbirinin solunum fonksiyonlarında düzelme sağlayamaması ve mortaliteyi azaltmaması daha etkin farmakolojik tedavilerin araştırılmasına neden olmaktadır. Bu alanda en yeni çalışmalar selektif fosfodiesteraz-4 (FDE-4) inhibitörleri üzerine yoğunlaşmıştır. Rolipram birinci, silomilast ve roflumilast ikinci kuşak FDE-4 inhibitörleridir. Düşük klinik etkinlik ve belirgin yan etkileri nedeniyle rolipram ve silomilast çalışmalarına son verilmiştir⁽⁹⁾.

Yapılan çalışmalarda roflumilastın, antiinflamatuvar etkisi ile akciğer fonksiyonları, atak sıklığı ve yaşam kalitesinde olumlu etki yaptığı gözlenmiş, KOAH'da yeni bir tedavi seçeneği olarak "The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" 2010 yılındaki güncellemesinde yer almıştır. Rehber ağır (evre III) ve çok ağır (evre IV) KOAH'lı hastalarda roflumilastın uzun etkili bronkodilatörlere eklenmesinin atakları azalttığını belirtmiştir⁽¹⁾. İlaç 2010 yılında FDA onayı almış olup ülkemizde de kullanımdadır⁽¹⁰⁾.

FDE, hücre içi ikincil haberci moleküller olan siklik adeozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize ederek parçalayan enzimdir. Bu ikincil haberciler hücrelerde yaygın olarak bulunurlar ve proteinkinaz A ve B aktivasyonu üzerinden etki gösterirler. PDE ye ait 4 gen ailesi (A, B, C ve D) ve 11 izoenzimi saptanmıştır⁽¹¹⁾. PDE enzimleri bir çok dokuda bulunurlar ve buldukları dokulara göre farklı işlevlerde rol alırlar. PDE-4 izoenzimi özellikle akciğerlerdeki inflamatuvar (nötrofil, makrofaj gibi) ve yapısal (epitel hücresi,duyusal sinirler, düz kas hücreleri, fibroblast) hücrelerde bulunur⁽¹²⁾. PDE-4 inhibitörleri cAMP'ın 5AMP'a parçalanarak inaktivasyonunu engelleyerek hücre içindeki cAMP düzeylerini artırırlar. Böylece eksitatör nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) liflerin etkinliğinin baskılanmasına, inhibitör NANC liflerin etkinliğinin artmasına ve düz kas relaksasyonuna neden olurlar^(13,14). Ayrıca nötrofil, monosit ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin proliferasyonunu, kemotaksisini, aktivasyonunu ve degranülasyonunu önlerler^(13,14). FDE-4 inhibitörleri ile cAMP'ın inaktivasyonunu sağlayan FDE enziminin inhibe edilmesi, KOAH'daki belirgin kronik inflamasyonun baskılanmasında önemli bir araç olarak görülmektedir.

Fosfodiesteraz

FDE, hücre içi ikincil haberci moleküller olan siklik adeozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfatı (cGMP) hidrolize ederek parçalayan enzimdir. Bu ikincil haberciler hücrelerde yaygın olarak bulunurlar ve proteinkinaz A ve B aktivasyonu üzerinden etki gösterirler. PDE ye ait 4 gen ailesi (A, B, C ve D) ve 11 izoenzimi saptanmıştır⁽¹¹⁾. PDE enzimleri bir çok dokuda bulunurlar ve buldukları dokulara göre farklı işlevlerde rol alırlar. PDE-4 izoenzimi özellikle akciğerlerdeki inflamatuvar (nötrofil, makrofaj gibi) ve yapısal (epitel hücresi,duyusal sinirler, düz kas hücreleri, fibroblast) hücrelerde bulunur⁽¹²⁾. PDE-4 inhibitörleri cAMP'ın 5AMP'a parçalanarak inaktivasyonunu engelleyerek hücre içindeki cAMP düzeylerini artırırlar. Böylece eksitatör nonadrenerjik nonkolinerjik (NANC) liflerin etkinliğinin baskılanmasına, inhibitör NANC liflerin etkinliğinin artmasına ve düz kas relaksasyonuna neden olurlar^(13,14). Ayrıca nötrofil, monosit ve lenfosit gibi inflamatuvar hücrelerin proliferasyonunu, kemotaksisini, aktivasyonunu ve degranülasyonunu önlerler^(13,14). FDE-4 inhibitörleri ile cAMP'ın inaktivasyonunu sağlayan FDE enziminin inhibe edilmesi, KOAH'daki belirgin kronik inflamasyonun baskılanmasında önemli bir araç olarak görülmektedir.

PDE İNHİBİTÖRLERİ

FDE-4 inhibitörlerinin KOAH'da etkinlik ve tolerabilitesini araştıran bir çok prelinik ve klinik çalışma yapılmıştır. Rolipram birinci, silomilast ve roflumilast ikinci kuşak PDE-4 inhibitörleridir.

Rolipram

Rolipram birinci kuşak FDE-4 inhibitörü olup, prelinik çalışmalar hayvan modellerinde antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri gösterilmiştir. Nötrofil ve eozinofil infiltrasyonunu inhibe ettiği, aktive T-helper hücreleri, hava yolu epitel hücreleri, bazofil ve makrofajlardan sitokin salınımını baskıladığı saptanmıştır^(15,16). Ayrıca, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 beta (IL-1 β) etkisiyle bronş düz kas hücrelerinden granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör salınımını baskılamaktadır⁽¹⁷⁾. Ancak rolipramın santral sinir sistemi (SSS) ve paryetal bezlerde de PDE-4 inhibisyonu nedeniyle bulantı, kusma, asidite gibi ciddi yan etkilere neden olması, yeni FDE-4 inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır⁽¹⁸⁾.

Silomilast

Uzun süreli bir çalışmada silomilastın KOAH hastalarının solunum fonksiyonlarını kısmen düzelttiği, atak sıklığını azalttığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Diğer bir çalışmada silomilastın KOAH hastalarından alınan akciğer biyopsilerinde CD8 T-lenfositleri, makrofaj/monosit ve nötrofil sayılarını yaklaşık %40-50 azalttığı saptanmıştır⁽²⁰⁾. Ancak bu inhibisyon 12 haftadan daha geç sürede ortaya çıkmıştır. Silomilastın sensörinöral aktivitenin azalmasına neden olduğu, böylece bronşlardaki parasempatik etkinin azalması yoluyla bronş düz kas kontraksiyonunda ve submukozal bez sekresyonunda azalmaya yol açtığı, bronş epitel hücrelerinin siliyer hareketlerini artırdığı gösterilmiştir⁽²¹⁾. Ancak silomilastla yapılan faz 3 çalışmalarında, tedavi başlangıcını izleyen 24 haftada beklenen solunum fonksiyonlarındaki anlamlı düzelme olmaması ve ilk iki haftada ortaya çıkan bulantı-kusma gibi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle "Food and Drug Administration (FDA)" onayı alınmamış ve silomilast çalışmaları sonlandırılmıştır⁽⁵⁾.

Roflumilast

Roflumilast (3-cyclo-propylmethoxy-4-difluoromethoxy-N-[3,5-di-chloropyrid-4-yl]-benzamide) güçlü etkili spesifik bir FDE-4 inhibitörüdür. Diğer ilaçlardan klinik olarak daha etkin, yan etki profili daha düşüktür. Bu santral sinir sistemi ve paryetal bezlerde bulunan HFDE 4 alt grubuna değil, selektif olarak inflamatuvar hücrelerde bulunan LFDE 4 alt grubuna hedeflenmesine bağlıdır⁽²²⁾. İlaç, piyasaya Daxas ismiyle sunulmuş olup, önerilen doz günde bir kez oral 500 mg'dır. Roflumilast oral alımdan sonra absorbe edilerek yaklaşık bir saat içinde (0.5-2 saat) maximum plazma konsantrasyonuna ulaşır⁽²³⁾. Biyoyararlanımı %79 olup, absorpsiyonu gıdalardan etkilenmez. Roflumilastın yarılanma ömrü 14 ile 18 saat arasında değişmektedir. İlaç sitokrom P450 3S4 ve 1A2 enzimleri tarafından aktif metaboliti olan roflumilast N-oksidi metobolize olur⁽²⁴⁾. N-oksidi roflumilastın etkinliği, roflumilasttan iki-üç kat daha düşük olup, %97'si plazma proteinlerine bağlanır ve %70'i idrarla atılır⁽²⁵⁾. FDE inhibitör etkisi yaşlılarda ve kadınlarda hafif yüksek, sigara içenlerde hafif düşük olmakla beraber bu değişikliklerin klinik önemi yoktur⁽³¹⁾. Simetidin, eritromisin ve ketokonazol ilacın FDE inhibitör etkisini hafifçe artırmakta, sitokrom enzimlerini uyaran rifampisin, fenitoin ve karbamazepin azaltmaktadır⁽²⁶⁾. Roflumilastın salbutamol, montelukast, budesonid, formoterol, warfarin ve midazolam ile majör etkileşimi olmadığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. Ağır böbrek yetmezliği olan [kreatinin kle-

rensi 10-30 mL/dakika (0.6-1.8 L/saat)] hastalarda FDE in-hibitör etkisi %9 azalmakta ve doz ayarlaması gerekmemektedir⁽²⁶⁾. Orta ve ağır sirozda kontrendike olup, hafif sirozda dikkatle kullanılmalıdır.

Roflumilastta gözlenen en sık görülen yan etkiler bulantı, ishal, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve daha az oranda karın ağrısı ve nefes darlığı gibi solunum bozukluklarıdır. Bu ilaçların en önemli dezavantajlarının yan etkileri olduğu görüşü vardır. Yan etki insidansı düşüktür, hafif-orta dereceli oluşmaktadır ve tedavi sırasında giderek azalmaktadır⁽²⁷⁾.

Roflumilast ile yapılan prelinik çalışmalar: KOAH oluşumunda sigara içimi kritik önem taşımaktadır. Gerek KOAH'da gerekse sigara içiminde hava yollarında benzer inflamasyon şekli saptanmıştır. Sigara dumanına maruz bırakılan hayvan modellerinin bronşlarında nötrofillerin toplandığı gözlenmiştir. Farklı çalışmalarda sigara dumanına maruz bırakılan fare ve ratlarda roflumilastın bronşlarda nötrofil ve CD8 T-lenfosit toplanmasını azalttığı yapılan bronkoalveolar lavajlar ile gösterilmiştir⁽²⁸⁻³⁰⁾. Yapılan bir çalışmada fareler uzun süre (yedi ay) sigara dumanına maruz bırakılmış, bir gruba ek olarak roflumilast verilmiştir⁽³¹⁾. Çalışmada roflumilastın bronkoalveolar lavaj sıvısındaki makrofaj sayısını %70 azalttığı ve amfizeme karşı koruyucu etki yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca, roflumilast alan grupta, diğer grubun %63'ünde rastlanan goblet hücre hiperplazisine rastlanmamıştır.

Roflumilast ile yapılan klinik çalışmalar: Roflumilastla ilgili gerek klinik etkinlik gerekse tolerabiliteyi değerlendiren kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada roflumilastın orta-ağır KOAH'lı hastalardaki antiinflamatuvar etkinliği değerlendirilmiştir⁽³²⁾. Roflumilast kullanan hastaların balgam eozinofil sayısında %50 (p < 0.001), nötrofil sayısında %35.5 (p = 0.002) ve lenfosit sayısında %34.8 (p = 0.022) azalma saptanmıştır. Ayrıca, bu hastaların balgam ve plazmadaki diğer inflamasyon markerlerinde de azalma, pre ve post bronkodilatör FEV₁ değerlerinde belirgin artma (79.5 mL ve 68.7 mL, sırasıyla p < 0.001 ve p < 0.018) saptanmıştır. Yazarlar solunum fonksiyonlarındaki bu düzelmenin ilacın antiinflamatuvar etkisi ile oluştuğu sonucuna varmışlardır.

Diğer bir randomize, çift-kör çalışmada ise 37 sağlıklı bireye 28 gün plasebo ya da günde bir kez 500 mg roflumilast verilmiştir⁽³³⁾. Yirmidokuzuncu gün hastalardan bronkoalveolar lavaj alınmış ve segment dallarında lipopolisakkarid ile endotoksin uyarımı (challenge) yapılmış, 24 saat sonra bronkoalveolar lavaj tekrarlanarak hücre sayımı yapılmıştır ve plase-

bo ile karşılaştırıldığında roflumilast alan bireylerin total hücre sayısı, nötrofil ve eozinofil sayısında istatistiksel olarak belirgin düşme gözlenmiştir (sırasıyla %36, %39 ve %74 azalma).

KOAH hastalarında geniş kapsamlı faz 3 klinik bir çalışma Rabe ve ark tarafından 2005 yılında yapılmıştır⁽³⁴⁾. Randomize, çift kör planlanan bu çalışmada 1411 KOAH hastası üç gruba ayrılmış, birinci gruba 250 mg roflumilast (n= 576), ikinci gruba 500 mg roflumilast (n= 555) ve üçüncü gruba plasebo (n= 280) 24 hafta süreyle verilmiştir. Post bronkodilatör FEV₁ değerleri ve yaşam kalitesi düzeyleri roflumilastın her iki dozunda plaseboya göre belirgin artma sağladığı gösterilmiştir (p< 0.0001). Bu çalışma roflumilastın yeterli klinik etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Calverly ve arkadaşları 2007'de roflumilastın KOAH hastalarında uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek için randomize, çift kör bir çalışma yapılmış ve 1513 KOAH hastasına günlük 500 mg roflumilast ya da plasebo bir yıl süreyle verilmiştir⁽³⁵⁾. Post bronkodilatör FEV₁'in, bazal değerleri ile karşılaştırıldığında roflumilast grubunda arttığı, plasebo grubunda ise azaldığı gözlenmiştir. Roflumilast grubunda ölçülen FEV₁, plasebo grubundan 39 mL daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.001). Ayrıca atak sıklığında ve sistemik kortikosteroid kullanım ihtiyacında roflumilast grubunda belirgin azalma saptanmıştır. Bu çalışmada yazarlar roflumilastın KOAH hastalarının solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Fabri ve arkadaşlarının yaptıkları iki randomize çok merkezli çalışmada, uzun etkili inhale antikolinerjik (tiotropium) yada uzun etkili inhale beta-agonist (salmeterol) alan, orta ve ağır derecede 1580 KOAH hastasına 500 mg/gün roflumilast veya plasebo verilerek, altı ay süreyle takip edilmiştir⁽³⁶⁾. Plasebo ile karşılaştırıldığında salmeterol alan grupta prebronkodilatör FEV₁'de 49 mL ve tiotropium alan grupta 80 mL artış gözlenmiştir (sırasıyla p< 0.0001 ve p< 0.0001). Solunum fonksiyonlarındaki bu düzelme postbronkodilatör FEV₁'de de saptanmıştır. Benzer şekilde atak geçiren hasta oranında, akut atak sıklığı ve süresinde azalma kaydedilmiştir. Hastalarda roflumilastla ilgili yan etki olarak bulantı, ishal ve hafif kilo kaybı gözlenmiştir. Sonuç olarak uzun etkili inhale antikolinerjik ya da inhale beta-agonist alan KOAH hastalarına roflumilast eklenmesinin ek klinik faydalar sağladığı belirtilmiştir.

Calverly ve arkadaşları 2009'da yaptıkları diğer bir çalışmada ise 3091 ağır KOAH hastası iki gruba bölü-

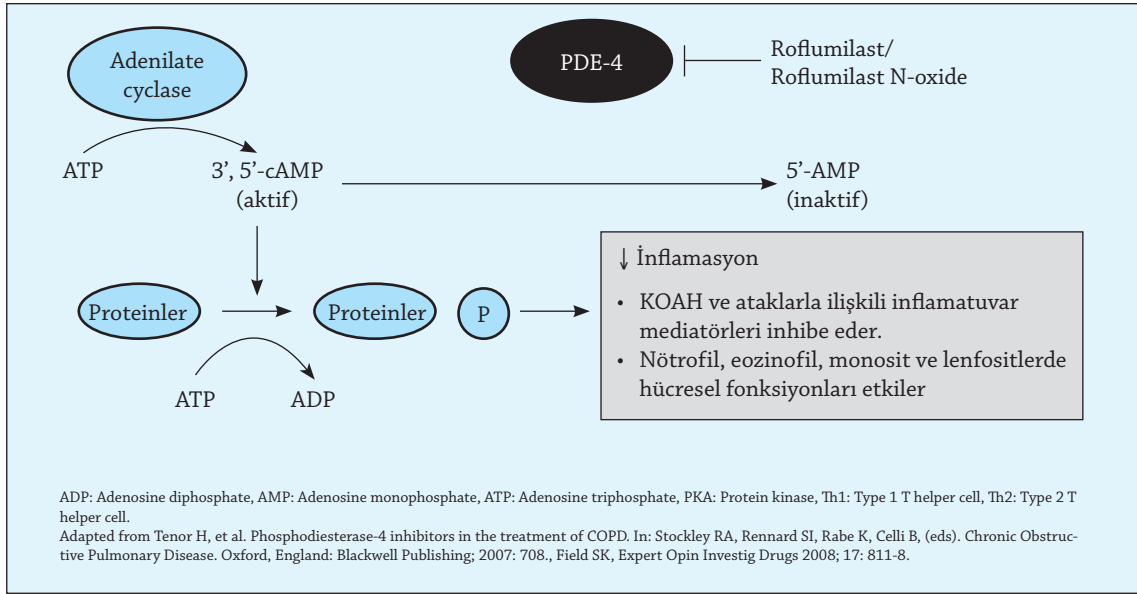
nererek 1537'sine 500 mg roflumilast, 1554'üne plasebo verilerek bir yıl süreyle takip edilmiştir⁽³⁷⁾. Hastaların, antikolinerjik ve kortikosteroid kullanımına izin vermeyip, kısa ve uzun etkili β_2 -agonist kullanımına izin verilmiştir. Roflumilast alan grupta yılda geçirilen atak sayısı 1.14 iken, plasebo grubunda 1.37 olarak bulunmuş ve atak sayısında %17'lik azalma saptanmıştır (p< 0.0003). Bundan başka prebronkodilatör FEV₁'de 48 mL artış (p< 0.0001), postbronkodilatör FEV₁ ve FVC'de yükselme gözlenmiştir. KOAH'dan mortalite iki grupta da benzer bulunmuştur (%2 ve %3). İlacın 2011'de onay almasından sonra yapılan bir meta-analizde, dokuz randomize-kontrollü çalışma değerlendirilmiş, 9211 stabil KOAH hastasında roflumilastın hastalığın ağırlığına bakılmaksızın FEV₁ ve FVC'de belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (sırasıyla p< 0.00001 ve p< 0.00001)⁽²⁷⁾. Ayrıca, yaşam kalitesinde düzelme ve atak sayısında azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Meta-analizden roflumilastın KOAH hastalarının solunum fonksiyonlarında düzelmeye ve akut atakların sıklığında azalmaya yol açtığı sonucu çıkarılmıştır.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri ve Yeni Çalışmalar

PDE4 inhibitörlerinin KOAH tedavisindeki gerek etkinliği arttırmak gerekse bulantı ve kusma gibi yan etkilerini azaltmak için yeni arayışlar sürmektedir. Bu arayışlar daha az yan etkiye sahip yeni moleküllerin araştırılması ya da ilacın inhalasyon yoluyla verilerek daha az sistemik dolaşıma katıldığı formlar oluşturmak üzerine olmaktadır. Ayrıca, PDE4 inhibitörü ile farklı bir PDE inhibitörünü kombine edilerek daha çok antiinflamatuvar etki sağlanması için çalışmalar sürmektedir.

Çalışmalarda etkinlik ve tolerabilite açısından farklı moleküller değerlendirilmiştir. Bunlardan başlıcaları filaminast, lirimilast, piclamilast, tofomilast, AWD-12-281 (akaGSK 842470), CDP840, CI-1018, D-4418, IC485, L-826,141, SCH 351391 ve V11294A'dır⁽³⁸⁾. Ancak bu moleküllerden hiçbiri yeterli antiinflamatuvar etkinlik sağlayamamış ve çalışmaları sonlandırılmıştır.

Oglimilast ve IPL512602 geliştirilen bulantı etkisi belirgin düşük PDE4 inhibitörleridir. Bu moleküllerin astım ve KOAH taki klinik klinik etkileri araştırılmış ancak istenen sonuç alınmadığı için çalışmalar 2010'da sonlandırılmıştır⁽³⁹⁾. RPL554 ve RPL565, PDE3 ile PDE4 inhibisyonu ve bronkodilatasyon etkileri gösterilmiş yeni moleküllerdir⁽⁴⁰⁾. Halen faz 2 etkinlik ve tolerabilite çalışmaları sürmektedir. Tetomilastın hayvan deneylerinde amfizemi azalttığı gösterilmiştir⁽⁴¹⁾. Ancak ek prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Apremilast,



ONO 6126, IPL-512602 ve IPL-455903 klinik çalışmaların sürdüğü yeni FDE4 inhibitörleridir. Bu moleküllerin de klinik etkinlik ve yan etki profillerinin değerlendirilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır⁽³⁸⁾.

AWD-12-281 ve tofomilast bulantı gibi yan etkilerin azaltılması amacıyla inhale formunda verildiği çalışmalar yapılmıştır⁽³⁹⁾. Ancak gerek antiinflamatuvar etkinliği gerekse bulantı hissini azaltmadaki yeterliliği tartışmalıdır.

FDE inhibitörlerinin etkinliğini arttırmada diğer bir yol kombine ilaç kullanımınıdır. Örneğin; KOAH patogenezinde önemli rol oynayan makrofajlara karşı FDE4 inhibitörlerinin etkisi çok sınırlıdır⁽⁴²⁾. Ancak FDE3 ve FDE7 inhibitörlerini bu hücreleri azaltıcı etkileri vardır. FDE4 inhibitörünün bir FDE3 veya FDE7 inhibitörü ile kombine edilmesi ek antiinflamatuvar etki sağlayabilir. Nitekim bir çalışmada FDE4 inhibitörüne FDE7 inhibitörü eklenmesinin CD8 T-lenfosit ve makrofaj aktivitesini daha çok azalttığı gösterilmiştir⁽⁴³⁾. Benzer şekilde FDE3 ve FDE4 inhibitörlerinin kombine kullanıldığı diğer bir çalışmada hava yollarındaki antiinflamatuvar etki ve bronkodilatasyon sadece FDE4 inhibitöründen sağlanan etkiden belirgin yüksek bulunmuştur⁽⁴⁰⁾.

Sonuç olarak FDE4 inhibitörleri nonsteroidal-antiinflamatuvar etkiler ile KOAH tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olarak rehberlerde yer bulmuştur. Ancak daha etkin, daha iyi tolere edilebilecek yeni moleküllerin arayışı da sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [online] (2010).
2. Han MK, Wise R, Mumford J, Sciruba F, Criner GJ, Curtis JL, et al. Prevalence and clinical correlates of bronchoreversibility in severe emphysema. *Eur Respir J* 2010; 35: 1048-56.
3. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 515-51.
4. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-9.
5. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672-88.
6. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
7. Currie GP, Butler CA, Anderson WJ, Skinner C. Phosphodiesterase 4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease: A new approach to oral treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 803-10.
8. Pinner NA, Hamilton LA, Hughes A. Roflumilast: A phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Ther.* 2012; 34: 56-66.
9. Rennard S, Knobil K, Rabe KF, et al. The efficacy and safety of cilomilast in COPD. *Drugs* 2008; 6: 3-57.
10. FDA. Centre for Drug Evaluation and Research. Application number 022522Orig1s000. Medical Review(s). Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022522Orig1s000MedRpdf. Last accessed 9th March 2012.
11. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 252-7.
12. Page CP, Spina D. PDE inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *Handbook Exp Pharmacol* 2011; 204: 391-414.
13. Torphy TJ, Barnette MS, Underwood DC, et al. Ariflo, a second generation phosphodiesterase-4 inhibitor for the treat-

- ment of asthma and COPD: From concept to clinic. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 12: 131-5.
14. Souness JE, Aldous D, Sargent C. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE) type 4 inhibitors. *Immunopharmacology* 2000; 47: 127-62.
 15. Toward TJ, Broadley KJ. Chronic lipopolysaccharide exposure on airway function, cell infiltration, and nitric oxide generation in conscious guinea pigs: Effect of rolipram and ex-met-hasone. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 298-306.
 16. Sanz MJ, Cortijo J, Morcillo EJ. PDE4 inhibitors as new anti-inflammatory drugs: Effects on cell trafficking and cell adhesion molecules expression. *Pharmacol Ther* 2005; 106: 269-97.
 17. Lazzeri N, Belvisi MG, Patel HJ, Yacoub MH, Chung KF, Mitchell JA. Effects of prostaglandin E2 and cAMP elevating drugs on GM-CSF release by cultured human airway smooth muscle cells. Relevance to asthma therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 44-8.
 18. Soto FJ, Hanania NA. Selective phosphodiesterase-4 inhibitors in chronic obstructive lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 129-34.
 19. Rennard SI, Schachter N, Streck M, Rickard K, Amit O. Cilomilast for COPD: Results of a 6-month, placebo-controlled study of a potent, selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *Chest* 2006; 129: 56-66.
 20. Gamble E, Grootendorst DC, Brightling CE, et al. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Aristo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 976-82.
 21. Mata M, Sarria B, Buenestado A, et al. EJ. Phosphodiesterase 4 inhibition decreases MUC5AC expression induced by epidermal growth factor in human airway epithelial cells. *Thorax* 2005; 60: 144-52.
 22. Vignola AM. PDE4 inhibitors in COPD—a more selective approach to treatment. *Respir Med* 2004; 98: 495-503.
 23. Bethke TD, Bohmer GM, Hermann R, et al. Dose-proportional intraindividual single- and repeated-dose pharmacokinetics of roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 26-36.
 24. Bethke TD, Lahu G. High absolute bioavailability of the new oral phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 51-7.
 25. Lahu G, Hiinmeyer A, Diletti E, et al. Population pharmacokinetic modelling of roflumilast and roflumilast Noxide by total phosphodiesterase-4 inhibitory activity and development of a population pharmacodynamic-adverse event model. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 589-606.
 26. European Medicines Agency. Daxas 500 micograms film-coated tablets: summary of product characteristics [online]. Available from URL; [tp://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document-library/EPAR_Product_Information/human/001179/WC50-0095209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document-library/EPAR_Product_Information/human/001179/WC50-0095209.pdf) [Accessed 2010 Aug 2].
 27. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5: No. CD002309.
 28. Carnini C, Caruso P, Bassani F, et al. Cigarette smoke-induced inflammatory and oxidative response in mice and pharmacological intervention studies involving compounds with different mechanism of action. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 A2025.
 29. Fitzgerald MF, Spicer D, McAulay AE, Wollin L, Beume R. Roflumilast but not methylprednisolone inhibited cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in guinea pigs. *Eur Respir J Suppl* 2006; 663: P3850.
 30. Martorana PA, Lunghi B, Lucattelli M, De C.G, Beume R, Lungarella G. Effect of roflumilast on inflammatory cells in the lungs of cigarette smoke-exposed mice. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 17.
 31. Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, Wollin L, Lungarella G. Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 848-53.
 32. Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081-7.
 33. Hohlfeld JM, Schoenfeld K, Lavae-Mokhtari M, et al. Roflumilast attenuates pulmonary inflammation upon segmental endotoxin challenge in healthy subjects: A randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 616-23.
 34. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 563-71.
 35. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 154-61.
 36. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long-acting bronchodilators: Two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695-703.
 37. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685-94.
 38. Giembycz MA. Can the anti-inflammatory potential of PDE4 inhibitors be realized: guarded optimism or wishful thinking? *British Journal of Pharmacology* 2008; 155: 288-90.
 39. <http://health.apmnews.com/story.php?mots¼toflumilast&rubrique¼&profil¼&country¼&numero¼6764&ctx¼7ac9d516df281a9852a5e3807c52e359>
 40. Boswell-Smith V, Spina D, Oxford AW, et al. The pharmacology of two novel long-acting phosphodiesterase 3/4 inhibitors, RPL554 [9,10-dimethoxy-2-(2,4,6-trimethylphenylimino)-3-(n-carbamoyl-2-aminoethyl)-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one] and RPL565 [6,7-dihydro-2-(2,6-diisopropylphenoxy)-9,10-dimethoxy-4H-pyrimido[6,1-a]isoquinolin-4-one]. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 840-8.
 41. Baila B, Ohno Y, Nagamoto H, et al. Tetomilast attenuates elastase-induced pulmonary emphysema through inhibition of oxidative stress in rabbits. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 494-502.
 42. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 267-79.
 43. Smith SJ, Cieslinski LB, Newton R, et al. Discovery of BRL 50481 [3-(N,N-dimethylsulfonamido)-4-methyl-nitrobenzene], a selective inhibitor of phosphodiesterase 7: In vitro studies in human monocytes, lung macrophages, and CD8⁺T-lymphocytes. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 1679-68.