

· 新药述评 ·

新型前列环素类似物曲前列尼尔

顾智淳¹, 刘晓琰¹, 沈节艳², 蔡宗焯²

(上海交通大学医学院附属仁济医院 1 药剂科 2 心内科, 上海 200127)

[摘要] 肺动脉高压(PAH)是以肺血管阻力增加导致右心衰和死亡的一类进展性和致死性疾病。曲前列尼尔是一个稳定的前列环素类似物,用于治疗PAH。该药的主要药理作用包括舒张肺血管,抑制血小板聚集及平滑肌细胞增生,可通过皮下、静脉、吸入和口服给药。临床研究表明,曲前列尼尔能够改善PAH患者临床症状和活动耐量,提高生活质量。常见的不良反应(AEs)包括头痛、皮肤潮红、颌痛、腹泻等;皮下给药时注射部位反应较常见。本文就曲前列尼尔的药理作用、药动学、临床研究及安全性作一阐述。

[关键词] 曲前列尼尔; 前列环素类似物; 肺动脉高压

[中图分类号] R972.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2014)22-2585-05

The new prostacyclin analog treprostinil

GU Zhi-chun¹, LIU Xiao-yan¹, SHEN Jie-yan², CAI Zong-ye²

(1 Department of Pharmacy, 2 Department of Cardiology, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and fatal disease characterized by increasing pulmonary vascular resistance leading to right ventricular failure and death. Treprostinil is a stable prostacyclin analog approved for the treatment of PAH. The major pharmacological actions of treprostinil include dilatation of the pulmonary vasculature, inhibition of platelet aggregation and inhibition of smooth muscle cell proliferation. Treprostinil can be administered by subcutaneous, intravenous, inhaled or oral routes. In clinical trials, treprostinil has been shown to improve clinical status, exercise capacity and the quality of life. Common side effects of treprostinil therapy include headache, flushing, jaw pain, diarrhea, and infusion site reactions (for subcutaneous injection). In this paper, we summarized the mechanism, pharmacokinetics, clinical trials and safety of treprostinil.

[Key words] treprostinil; prostacyclin analog; pulmonary arterial hypertension (PAH)

肺动脉高压(PAH)是一类以肺血管阻力进行性增高,伴有小肺动脉病变为特征的恶性肺血管疾病,最终引起右心功能衰竭甚至死亡^[1]。其诊断标准为静息状态下右心导管检查肺动脉平均压(mPAP)≥25 mmHg,肺毛细血管楔压(PCWP)≤15 mmHg^[1]。目前PAH的靶向治疗药物包括内皮素受体拮抗剂(ERAs)、5-磷酸二酯酶抑制剂(PDE-5)、前列环素类似物等^[2]。其中,前列环素类似物可扩

张肺血管,抑制血小板聚集和血管平滑肌细胞增生^[3]。依前列醇是第一个被批准用于治疗PAH的前列环素类药物,可改善PAH患者运动耐量和减少死亡率^[4],但其半衰期较短,化学性质不稳定而限制了其临床应用。

曲前列尼尔(treprostinil)是一个稳定的前列环素类似物。PAH临床研究中,皮下、静脉和吸入给药均表现出良好的有效性和安全性。其中,皮下和静脉制剂(曲前列尼尔注射液;商品名:Remodulin;生产商:联合治药公司;规格:每瓶20,50,100,200 mg)已于2002年5月获美国FDA批准,用于治疗PAH,以改善活动耐量;其吸入制剂(曲前列尼尔

[作者简介] 顾智淳,男,在读硕士研究生,药师,研究方向:临床药学。联系电话:(021)68383350,E-mail:guzhichun@renji.com。

[通讯作者] 沈节艳,女,主任医师,研究方向:肺动脉高压。联系电话:(021)68383350,E-mail:shenjiejian@renji.com。



吸入溶液; 商品名: Tyvaso; 生产商: 联合治药公司; 规格: 每瓶 1.74 mg) 也于同年通过美国 FDA 批准。曲前列尼尔缓释片(商品名: Orenitram; 生产商: 联合治药公司; 规格: 每片 0.125, 0.25, 1, 2.5 mg) 也于 2013 年 12 月 20 日被美国 FDA 批准用于治疗 PAH。曲前列尼尔的相对分子质量为 390.52, 化学式为 $C_{23}H_{34}O_5$, 结构式见图 1。

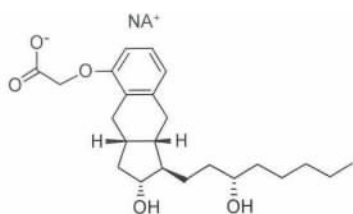


图 1 曲前列尼尔结构式

1 药理作用

该药能产生类似前列环素(PGI_2)的效果,包括肺血管和循环血管扩张,抑制血小板聚集和抑制平滑肌细胞增生^[3]。在体内,前列环素可对抗血栓烷 A_2 (TXA_2)^[5]。在 PAH 患者中,前列环素合成减少, TXA_2 的浓度升高,导致血管收缩,内皮细胞增生和血小板激活^[5]。

前列环素通过与前列环素受体(PGI_2 , PGE_2 , PGE_4 , PGD_2)等结合产生生物学效应^[6]。在肺血管组织,前列环素与这些受体结合后促进环磷酸腺苷(cAMP)的生成,使 Ca^{2+} - K^{+} 通道开放,细胞膜超极化,最终使血管扩张^[7]。在人类胚胎肾脏细胞表达的前列环素受体中,曲前列尼尔与 PGI_2 , PGE_2 , PGD_2 受体有高度亲和力,而与促血管收缩受体(VPEP1-R)亲和力低^[6]。目前也认为曲前列尼尔的血管舒张和抗细胞增生作用由过氧化物酶体增殖物活化受体介导^[8]。

2 药动学

皮下注射曲前列尼尔的生物利用度为 100%^[9]。吸入给药 18 和 36 μg 的生物利用度分别为 64% 和 72%^[10],口服则为 17%^[11]。McSwain 等^[12] 研究显示皮下给药 10~125 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 10 h 后达稳态血药浓度,血药浓度为 14.9~18.248 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。PAH 患者每次吸入曲前列尼尔 9 喷(54 μg) qid 后药物峰浓度(C_{max})为 1 015.3 $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,药时曲线下面积(AUC)为 993.6 $\text{h}\cdot\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。口服曲前列尼尔 12 h 后达稳态血药浓度^[11]。

曲前列尼尔主要经细胞色素 P450 还原酶 2C8 (CYP2C8) 代谢,CYP2C9 为次要代谢途径^[14]。研究显示该药与 CYP2C8, CYP2C9 诱导剂利福平合用后, C_{max} 降低 17%,AUC 降低 29%,与 CYP2C8 抑制剂吉非贝齐合用, C_{max} 和 AUC 增加 100%^[14]。曲前列尼尔与西地那非、波生坦间无相互作用^[15-16]。

曲前列尼尔消除半衰期约 4 h,主要排泄途径为尿液(79%)^[17]。肝功能不全患者消除减少 80%,而肾功能不全患者口服该药后暴露量并未增加,透析可减少该药 50% 的暴露量^[17]。

3 临床疗效

3.1 皮下给药

一项皮下注射曲前列尼尔的随机对照研究^[18]共纳入 470 例 PAH 患者,分为曲前列尼尔组($n=233$)和安慰剂组($n=236$)。随访 12 周,主要终点为 6 min 步行试验(6 MWD)变化,次要终点包括 PAH 症状,Borg 呼吸困难分级,临床恶化。该研究中 58% 患者为特发性肺动脉高压(IPAH),其余为与结缔组织病、先天性心脏病等相关的 PAH。81% 的患者为心功能 III 级。结果,药物组 12 周时 6 MWD 较安慰剂组增加 16 m(95% CI: 4~28; $P=0.006$)。其中,基线时 6 MWD < 150 m 患者最终 6 MWD 增加 51 m($P=0.002$),而基线时 6 MWD > 351 m 患者最终 6 MWD 减少 2 m($P=0.869$),次要终点指标均改善。右房压力、平均肺动脉压力(mPAP)、心脏指数、肺血管阻力(PVR)及循环血管阻力指数等血流动力学参数也均有改善。

3.2 静脉给药

一项前瞻性、多中心、开放研究^[19]评估静脉曲前列尼尔治疗 PAH 的安全性和有效性。该研究随访 12 周,主要终点为 6 MWD 变化,次要终点为 Borg 呼吸困难分级,心功能分级和血流动力学参数。50% 患者为 IPAH,其他包括与结缔组织病、先天性心脏病等相关的 PAH。患者中有 88% 为心功能 III 级。12 周后,静脉给药曲前列尼尔组 6 MWD 较安慰剂组平均提高 82 m($P=0.001$),其他次要终点均有改善。另一项 PAH 研究^[20]纳入 44 例 PAH 患者(曲前列尼尔组: $n=30$; 安慰剂组: $n=14$)。随访时间为 12 周。12 周后,曲前列尼尔组 6 MWD 较安慰剂组平均增加 83 m(95% CI: 7~187; $P=0.008$),次要终点如 Borg 呼吸困难疲劳分级,心功能分级也明显改善; 13 例患者血中血管生成素和 PDGF 水平降低。另一项曲前列尼尔治疗研究中,患者在 6 MWD 改善的同时亦伴随血管生成素和金属蛋白酶 9 的降低^[20]。

3.3 吸入给药 TRIUMPH-I 为一项随机对照研究^[21] 纳入 235 例 PAH 患者,在原有波生坦(70%)或西地那非(30%)治疗基础上联合应用吸入曲前列尼尔,随访 12 周,观察其有效性和安全性。主要终点为 12 周时 6 MWD 变化,次要终点为 Borg 呼吸困难分级,PAH 症状,心功能分级和临床恶化。其中 56% 患者为 IPAH 或低氧性肺动脉高压(HPAH),98% 为心功能Ⅲ级,72% 的患者给予 9 喷(54 μg)吸入用曲前列尼尔 qid。12 周时,峰浓度时和谷浓度时的 6 MWD 变化较安慰剂组分别提高 20 m(95% CI: 8 ~ 13; $P=0.004$) 和 14 m(95% CI: 4 ~ 25; $P=0.0066$)。其中 52% 的患者最终 6 MWD 改善大于 20 m,31% 的患者最终 6 MWD 改善大于 50 m。

在一项小型开放研究中,24 例 PAH 患者随访 3 年,6 MWD 基线为 337 m,吸入曲前列尼尔(15 ~ 60 μg qid) 3,12,24,36 个月后 6 MWD 分别为 396,371,338 和 340 m,1 ~ 3 年生存率分别为 92%,85% 和 75%,去除死亡、肺移植、额外的治疗等事件后,1 ~ 3 年生存率分别为 85%,70% 和 50%^[22]。Benza 等^[23] 对 206 例 PAH 患者长期吸入曲前列尼尔进行分析(TRIUMPH-I 后续研究),在 6,12,18,24 个月 6 MWD 分别改善 28,31,32 和 18 m,在 12,18,24 个月生存率分别为 97%,94% 和 91%,去除死亡、任何原因的终止治疗、额外的治疗等事件后生存率分别为 82%,74% 和 69%。

3.4 口服给药 在 FREEDOM-C 研究^[24] 中,患者口服曲前列尼尔 16 周未能明显提高活动耐量,但能显著改变呼吸困难疲劳指数($P=0.01$) 和 Borg 呼吸困难分级($P=0.01$)。该研究中,曲前列尼尔高剂量组(0.5 或 1 mg) 和低剂量组(0.25 mg) 由于药物不良反应而终止治疗的患者分别为 12% 和 0%。

FREESOM-M 研究^[25] 评价了 349 例 PAH 患者口服曲前列尼尔的安全有效性,由于 FREEDOM-C 研究中高剂量组的耐受性较差,该研究主要评价 228 例使用曲前列尼尔 0.25 mg 的 PAH 患者。结果 12 周时患者 6 MWD 变化为 23 m($P=0.0125$)。同时,Borg 呼吸困难分级有显著改变($P=0.0497$),其他次要终点无统计学差异。

继 FREEDOM-C 后,FREEDOM-C2 研究^[26] 纳入 310 例已接受 ERA 和/或 PDE-5 的 PAH 患者,联合应用口服曲前列尼尔治疗。主要终点为 16 周 6 MWD 变化,次要终点包括 4,8,12 周的 6 MWD 变

化,心功能分级,Borg 呼吸困难分级,呼吸困难疲劳指数,PAH 症状,N-proBNP 和临床恶化。结果,16 周时患者 6 MWD 改善 10 m($P=0.089$),次要终点均无统计学差异($P>0.05$)。

荆志成等^[27] 研究纳入 349 例未使用 ERAs 或 PDE-5 治疗的 PAH 患者口服曲前列尼尔(0.25 mg·d⁻¹)。主要终点为 12 周 6 MWD 变化,次要终点包括 Borg 呼吸困难分级,临床恶化和 PAH 症状。结果 12 周时,曲前列尼尔组患者在峰浓度和谷浓度的 6 MWD 较安慰剂组分别改善 26 m($P=0.001$) 和 17 m($P=0.0025$)。除了 Borg 呼吸困难分级改善外($P=0.0007$),其他次要终点均无统计学差异。

4 安全性和耐受性

PAH 患者使用前列环素类似物治疗后可出现四肢及颌部疼痛、腹泻、头痛、恶心、面部潮红、眩晕等不良反应。静脉注射曲前列尼尔有潜在的威胁生命的并发症,包括血行感染、败血症和血栓,这可能与中心静脉导管置留有关^[12]。较依前列醇、静脉注射曲前列尼尔有更多的革兰阴性菌血行感染的报道^[28-29]。Rich 等^[29] 发现,使用稀释后的曲前列尼尔治疗,革兰阴性菌血行感染率低于普通生理盐水。目前认为,在依据导管监护指南和使用专用稀释液的情况下,静脉注射曲前列尼尔治疗革兰阴性菌血行感染率并不会增加。

皮下注射曲前列尼尔的治疗中,85% 的患者出现注射部位疼痛及反应(药物组为 85%,安慰剂组为 27%; $P<0.0001$),其他常见不良反应包括腹泻、颌痛、血管扩张和水肿($P=0.002$)^[18]。Simonneau 等^[18] 的研究中,8% 的患者无法忍受注射部位疼痛,而安慰剂为 1%。然而,注射部位管理技术的提高(如导管植入,局部或全身使用镇痛药等)能够改善这些反应的严重程度^[30]。注射部位反应并非呈剂量依赖性,而随着剂量增加发生率降低^[31]。

曲前列尼尔吸入治疗中,咳嗽为最常见的不良反应。TRIUMPH-I 研究^[22] 中,54% 患者出现咳嗽,安慰剂为 39% ($P<0.05$),但由于咳嗽而终止治疗的病例较罕见(7 例)。在 TRIUMPH-I 的开放研究中,有 53% 患者出现咳嗽^[23]。Bourge 等^[13] 评估吸入伊洛前列素转换为曲前列尼尔的安全性,73 例患者中有 74% 在 18 d 内成功转换为曲前列尼尔目标剂量。整个转换过程中耐受性良好,未出现失代偿的情况。最常见的不良反应为咳嗽(74%),头痛(44%) 和恶心(30%)。

在FREEDOM-C中^[24],口服曲前列尼尔最常见的不良反应为头痛(86%)、恶心(64%)、腹泻(61%)、面部潮红(49%)、呕吐(43%)和颌痛(43%)。由于不良反应而终止治疗的有头痛(7%)、恶心(6%)、腹泻(4%)和呕吐(4%)。在FREEDOM-C2中^[26],最常见不良反应包括头痛(71%)、腹泻(55%)、恶心(46%)、面部潮红(35%)和颌痛(25%)。

5 结语

综上所述,曲前列尼尔治疗PAH疗效确切,给药方式多元化,其血行感染和注射部位反应等不良反应可通过专用溶媒及注射部位管理技术等方法得以改善,具有良好的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] RUBIN LJ. Primary pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(2): 111-117.
- [2] HUMBERT M, SITBON O, SIMONNEAU G. Treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(14): 1425-1436.
- [3] CLAPP LH, FINNEY P, TURCATO S, et al. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 26(2): 194-201.
- [4] BARST RJ, RUBIN LJ, LONG WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(5): 296-301.
- [5] TUDER RM, COOL CD, GERACI MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159(6): 1925-1932.
- [6] WHITTLE BJ, SILVERSTEIN AM, MOTTOLA DM, et al. Binding and activity of the prostacyclin receptor (IP) agonists, treprostinil and iloprost, at human prostanoid receptors: treprostinil is a potent DP1 and EP2 agonist [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(1): 68-75.
- [7] VANE JR, BOTTING RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(3): 3A-10A.
- [8] LI Y, CONNOLLY M, NAGARAJ C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- β / δ , the acute signaling factor in prostacyclin-induced pulmonary vasodilation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 46(3): 372-379.
- [9] WADE M, BAKER FJ, ROSCIGNO R, et al. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of treprostinil sodium administered by acute subcutaneous infusion [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(1): 83-88.
- [10] NELSEN AC, LALIBERTE KL, ZACCARDELLI DS, et al. Pharmacokinetics of inhaled treprostinil sodium in healthy volunteers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181: Abstract A3348.
- [11] WHITE RJ, ALLEN R, TORRES F, et al. Sustained plasma concentrations of treprostinil following chronic dosing in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179: Abstract A3360.
- [12] MCSWAIN CS, BENZA R, SHAPIRO S, et al. Dose proportionality of treprostinil sodium administered by continuous subcutaneous and intravenous infusion [J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(1): 19-25.
- [13] BOURGE RC, TAPSON VF, SAFDAR Z, et al. Rapid transition from inhaled iloprost to inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31(1): 38-44.
- [14] ROLLINS K, LALIBERTE K, GOTZKOWSKY K, et al. Overview of the Drug-drug interaction potential with treprostinil [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179: Abstract A3367.
- [15] GOTZKOWSKY K, LALIBERTE K, GOETZ B, et al. Lack of pharmacokinetic drug interaction following co-administration of UT-45C (treprostinil diethanolamine) SR and Revatio (sildenafil citrate) in healthy volunteers [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: Abstract A398.
- [16] GOTZKOWSKY SK, DINGEMANSE J, LAI A, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between oral treprostinil and bosentan in healthy adult volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(7): 829-834.
- [17] JENKINS A, WALKER S, FLINCHBAUGH R, et al. Pharmacokinetic evaluation of treprostinil diethanolamine in volunteers with end stage renal disease on dialysis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: Abstract A5911.
- [18] 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 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(6): 800-804.
- [19] TAPSON VF, GOMBERG-MAITLAND M, MCLAUGHLIN VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial [J]. *Chest*, 2006, 129(3): 683-688.
- [20] HIREMATH J, THANIKACHALAM S, PARIKH K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(2): 137-149.
- [21] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18): 1915-1922.
- [22] VOSWINCKEL R, VAN DIJK A, EDELMANN R, et al. Long-term open label treatment with inhaled treprostinil for pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179: Abstract A3352.
- [23] BENZA RL, SEEGER W, MCLAUGHLIN VV, et al. Long-term effects of inhaled Treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2011, 30(12): 1327-1333.
- [24] 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 [J]. *Chest*, 2012, 142(6): 1383-1390.

(下转第2592页)

达国家有一定差距,例如,对于新药 FDA 和 EMEA 一般要求有两个确证性临床试验以支持其有效性,对于慢性疾病长期用药也提出了暴露量的要求以支持其安全性;而我国的《药品注册管理办法》对新药的上市前临床试验提出了基本的要求,也包括了有效性证据的强度和安全性数据的样本量。但新药上市准入的标准国内外仍有一定的差别。除此以外,许多为患者安全用药所需的信息,如药物代谢、药物相互作用、特殊人群用药信息等,我国新药上市前研究也更为薄弱。因而,相较于欧美发达国家,我国新药的上市后研究除了 IV 期临床试验所要求的重要安全性内容以外,常常还需要强调附加支持性的有效性研究、临床药理学研究以及特殊安全性研究等内容。

研究的方法依研究的目的、内容而定。国外的上市后研究因更多地聚焦于安全性问题,需要较大的数据库,指南中多推荐了流行病学方法,临床试验的方法也主要介绍了大样本简单试验和大规模试验。我国虽然还没有技术指南,但根据上市后研究目的和内容的特点,使用的方法也应该更具有多样性,如药动学方法、药代/药效方法、随机对照临床试验的方法,以及前述国外研究推荐的方法等。而其他如文献荟萃分析的方法在我国上市后研究中较少使用。

4 结语

当前,我国创新药物的研发日益活跃,越来越多的新药逐步完成了临床研究准备进入生产上市阶段。对于上市前的研究,我们已经在法规框架之下,建立了较为完整的监管执行体系,并取得了良好的效果。上市后研究对于药品的动态评估和全生命周

期管理同样起着至关重要的作用。但面对上市后研究,管理者会遇到要求提出后如何跟踪监管,如何落实提出的要求,如何取得上市后研究结果并结合上市前研究结果对药品进行上市后再评价;持证人会遇到研究应该怎么做,应何时做完递交结果,递交结果的途径,以及如何结合研究结果提出药品上市管理建议等问题。提示我们亟待建立起完善的上市后研究管理规范和技术指南,以更好地为药品的上市后研究和评价服务。

[参 考 文 献]

- [1] Food and Drug Administration. Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials-Implementation of Section 505 (o) (3) of the Federal Food , Drug , and Cosmetic Act [EB/OL]. (2012 - 02 - 21) . <http://www.fda.gov>.
- [2] Food and Drug Administration. Federal Register/Vol. 79 ,No. 32 [EB/OL]. (2014 - 02 - 18) . <http://www.fda.gov>.
- [3] Food And Drug Administration. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 [EB/OL]. (2007 - 09 - 27) . <http://www.fda.gov>.
- [4] Food And Drug Administration. Federal Food , Drug , and Cosmetic Act [EB/OL]. (2010 - 01 - 05) . <http://www.fda.gov>.
- [5] European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Annex I-Definitions [EB/OL]. (2012 - 06 - 25) . <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- [6] European Medicines Agency. Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP) Module VIII-Post-authorisation Safety Studies [EB/OL]. (2012 - 06 - 25) . <http://www.ema.europa.eu/ema>.
- [7] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Good Post-Marketing Surveillance Practices [EB/OL]. (2004 - 12 - 04) . <http://www.pmda.go.jp>.
- [8] 国家食品药品监督管理局.《药品注册管理办法》(局令第 28 号) [EB/OL]. (2007 - 07 - 10) . <http://www.sfda.gov.cn>.

编辑:王宇梅/接受日期:2014-07-07

(上接第 2588 页)

- [25] RUBIN LJ , PARIKH K , PULIDO T *et al.* FREEDOM-M: efficacy and safety of oral tadalafil diethanolamine as monotherapy in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest* , 2011: Abstract 1044A.
- [26] TAPSON V , JING ZC , XU K *et al.* Oral tadalafil 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 [J]. *Chest* 2013 , 144 (3) : 952 - 958.
- [27] JING ZC , PARIKH K , PULIDO T , *et al.* Efficacy and safety of oral tadalafil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled trial [J]. *Circulation* , 2013 , 127 (5) : 624 - 633.
- [28] Centers for Disease Control and Prevention. Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous tadalafil for pulmonary arterial hypertension-seven sites ,

- United States , 2003-2006 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* , 2007 , 56 (8) : 170 - 172.
- [29] RICH JD , GLASSNER C , WADE M , *et al.* The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV tadalafil for pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest* , 2012 , 141 (1) : 36 - 42.
- [30] LEVIN Y , FRUTIGER K , HEININGER A *et al.* Assessing an established method for subcutaneous tadalafil: a formal study of aggressive pain management and infrequent site changes [J]. *Chest* 2010 , 138 (4) : 368A.
- [31] SKORO-SAJER N , LANG IM , HARJA E *et al.* A clinical comparison of slow- and rapid-escalation tadalafil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension [J]. *Clin Pharmacokinet* , 2008 , 47 (9) : 611 - 618.

编辑:王宇梅/接受日期:2014-09-09

