

中国肺动脉高压药物治疗现状

文莉¹, 颜艺¹, 荆志成^{1,2*}

(1. 同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心, 上海 200433;

2. 中国医学科学院, 北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外心血管病医院, 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

摘要: 肺动脉高压 (PAH) 是一类以肺血管阻力进行性升高和血管重构为特征的心肺血管疾病, 最终可致右心衰竭甚至死亡。欧美有多种 PAH 治疗药物获得批准上市, 我国 PAH 靶向治疗时代始于 2006 年, 主要包括内皮素受体拮抗剂、5-型磷酸二酯酶抑制剂和前列环素类似物。本文综述中国 PAH 靶向药物治疗现状。

关键词: 肺动脉高压; 内皮素受体拮抗剂; 5-型磷酸二酯酶抑制剂; 前列环素类似物

中图分类号: R544.1⁺6; R974 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2013)05-0257-05

Medical management of pulmonary arterial hypertension in China

WEN Li¹, YAN Yi¹, JING Zhi-cheng^{1,2*}

(1. Department of Cardio-Pulmonary Circulation, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji university, School of Medicine, Shanghai 200433;

2. State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

Abstract: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by a progressive increase in pulmonary vascular resistance and remodeling, which ultimately can lead to right heart failure and death. In Europe and the United States a variety of drugs have already been approved for PAH treatment, whereas the era of PAH-active therapy in China was initiated since 2006. At present PAH-active drugs mainly consist of endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors and prostacyclin analogues. This review summarizes the current status of PAH-active therapy in China.

Key words: pulmonary arterial hypertension; endothelin receptor antagonist; phosphodiesterase-5 inhibitor; prostacyclin analogue

肺动脉高压 (PAH) 是一类以肺血管阻力进行性升高和血管重构为特征的心肺血管疾病, 最终可致右心衰竭和死亡^[1]。未经特异性靶向治疗的特发性肺动脉高压 (IPAH) 患者自然预后差, 中位生存时间仅为 2.8 年^[2]。我国 PAH 注册登记研究^[3]表明, 中国未经靶向治疗的 IPAH 及家族性 PAH 患者 1 年生存率仅为 68.0%, 但接受充分的靶向药物治疗后, 1 年生存率可升至 85.4%。

在欧美, PAH 的靶向药物治疗始于 1995 年依

前列醇的使用, 时至今日已有多种药物获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧盟医药管理局批准应用于 PAH 治疗。中国真正意义上的 PAH 靶向药物治疗时代始于 2006 年波生坦在我国上市。在此之前, 中国 PAH 患者基本处于“无药可救”的境遇。2007 年 *Chest* 发表的关于中国 PAH 患者生存预后研究^[4]显示, 中国 PAH 患者的 3 年生存率为 39%, 而 5 年生存率仅为 21%, 远远低于 1991 年美国国立卫生研究院 (NIH) 注册研究^[2]报道的 48% 和 34%。

随着近年来 PAH 研究在国内的蓬勃兴起和发展, 我国 PAH 治疗现状得到了极大的改善。经典的 PAH 靶向治疗药物 (如波生坦、西地那非和伊洛前

收稿日期: 2013-03-22; 修回日期: 2013-04-16

作者简介: 文莉, 博士研究生, 专业方向为肺高压。

通信作者: 荆志成, 主任医师, 教授, 长期从事肺高压和肺栓塞研究。

列素等)逐渐被临床所熟识,我国的临床医生摸索出适合我国患者的用药经验,且以更为积极的态度投身到 PAH 新药研究和应用中。

1 内皮素受体拮抗剂

目前,国内应用比较成熟的 PAH 靶向治疗药物主要为内皮素受体拮抗剂、5-型磷酸二酯酶(PDE 5)抑制剂和前列环素类似物。其中,内皮素受体拮抗剂波生坦于 2006 年在我国上市。而早在 2002 年, Rubin 等^[5]报道了波生坦治疗 WHO 肺动脉高压功能分级为 或 级的原发性 PAH 和硬皮病相关性 PAH 的双盲安慰剂对照研究,结果肯定了波生坦可提高 PAH 患者的运动耐量和延缓病情恶化,且耐受性良好。我国多中心 期临床研究^[6-7]共入选 79 例经右心导管等技术确诊的新发 IPAH 患者,口服波生坦一日 2 次、每次 62.5 mg,治疗 4 周后增至一日 2 次、每次 125 mg 直至 16 周研究结束。分别在基线及治疗 16 周时记录 6 min 步行距离(6MWD)、WHO 肺动脉高压功能分级、Borg 呼吸困难评分及超声心动图评价资料。结果显示,波生坦治疗 16 周后,患者 6MWD 从 (343.7 ± 93.7) m 增至 (397.5 ± 104.4) m,具有显著的统计学意义($P < 0.01$);WHO 肺动脉高压功能分级显著改善($P < 0.01$);Borg 呼吸困难评分由 (3.0 ± 1.5) 降低至 (2.5 ± 1.5) ,具有显著的统计学意义($P < 0.01$);超声心动图估测肺动脉压从 (97.8 ± 25.2) mmHg 下降至 (92.8 ± 29.5) mmHg,具有统计学意义($P < 0.05$)。无患者因无法耐受的不良反应退出研究。表明,波生坦能显著改善中国 IPAH 患者运动耐量、血流动力学参数和右室功能,具有良好安全性和耐受性。此外,上海儿童医学中心评价了波生坦治疗儿童先天性心脏病(CHD)相关 PAH 的疗效^[8]。32 例 CHD 患儿口服波生坦治疗,其中 18 例为左向右分流,男 10 例,女 8 例,年龄 2 个月~15 岁;14 例为功能性单心室(FSV),男 8 例,女 6 例,年龄 5 个月~15 岁。术前 90 d~术后 8 年口服波生坦治疗,定期随访,评估临床疗效和不良反应。结

果显示,左向右分流患儿口服波生坦后 1、2、3 个月肺动脉压分别为 (57 ± 26) 、 (52 ± 31) 和 (46 ± 22) mmHg,明显低于用药前的 (74 ± 15) mmHg,差异显著($P < 0.05$);用药 3 个月后心功能分级明显改善(、 、 级构成比分别为 55.6%、33.3% 和 11.1% 对 0、16.7% 和 83.3%, $P < 0.01$)。其中 7 例 8~15 岁患儿用药 3 个月后 6MWD [(497 ± 56) m] 较用药前 [(424 ± 31) m] 明显增加($P < 0.01$)。FSV 组患儿用药 2~5 个月经皮血氧饱和度 [$(86 \pm 5)\%$] 比用药前 [$(78 \pm 6)\%$] 明显提高($P < 0.01$);心功能分级明显改善(、 、 级构成比分别为 0、21.4% 和 71.5% 对 35.7%、42.9% 和 21.4%, $P < 0.01$);面部水肿和胸腔积液发生率降低显著(7.1% 对 57.1%, $P < 0.05$),未见波生坦相关不良反应事件。研究表明,波生坦用于治疗儿童 CHD 相关 PAH 是安全的。对左向右分流患儿可有效降低术后肺动脉压,改善心功能分级和活动耐量;对 FSV 患儿可改善血氧饱和度和心功能,降低肺血管阻力增高所致并发症的发生率。2011 年 7 月,选择性内皮素 A 型受体拮抗剂——安立生坦在我国上市。目前同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心初步研究结果表明,连续口服安立生坦(2.5 或 5 mg/d)12 周可显著改善 PAH 患者的运动耐量和 WHO 肺高压功能分级,降低肺动脉收缩压和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP),且耐受性良好。

2 5-型磷酸二酯酶(PDE 5)抑制剂

PDE 5 抑制剂由于起效快、价格相对低廉,临床应用前景看好。西地那非是目前循证医学证据最多的 PDE 5 抑制剂,国内相关证据也较多。中国阜外心血管病医院牵头的全国 14 个中心、前瞻性开放研究^[9-10]探讨西地那非治疗对 PAH 患者的疗效及耐受性,为西地那非治疗 PAH 提供依据。研究入选 2007 年 5 月至 2009 年 4 月收治的 PAH 患者 56 例,其中男 11 例,女 45 例,年龄 (31 ± 11) 岁。口服西地那非,一日 3 次,每次 25 mg,记录治疗前和治疗 12 周患者心功能和肺动脉高压功能

分级、6MWD、Borg 呼吸困难指数、血流动力学改变及临床症状,同时监测患者血液循环、实验室检测指标及不良反应。结果显示,治疗12周患者心功能和肺动脉高压功能分级明显改善($P < 0.01$),其中2例级改善为级;8例级改善为级,2例改善为I级;5例级改善为I级。无纽约心功能分级及世界卫生组织PAH功能分级恶化病例;6MWD由 $(352 \pm 80)\text{m}$ 增加至 $(396 \pm 78)\text{m}$,差值为 $(44 \pm 70)\text{m}$;平均肺动脉压(mPAP)降低 $(6 \pm 14)\text{mmHg}$,肺血管阻力降低 $(490 \pm 832)\text{Dys}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$,心输出量增加 $(1.1 \pm 2.0)\text{L}/\text{min}$,心指数增加 $(0.7 \pm 1.1)\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$,均具有显著的统计学意义($P < 0.01$)。患者无恶化情况,耐受性良好,无严重不良反应。表明,西地那非可显著改善PAH患者运动耐量、降低肺动脉压力及提高生存质量,且耐受性良好。此外,国内长期研究^[11-12]显示,艾森曼格综合征患儿和成年PAH患者口服西地那非1年疗效显著,6MWD、WHO肺动脉高压功能分级、血流动力学参数及血氧饱和度明显改善,且未见严重不良反应,生存率(94.7%)明显高于预期(63.3%)。伐地那非是目前起效最快的PDE5抑制剂,2009年^[13]和2011年^[14]分别进行了伐地那非治疗PAH患者的开放性研究和随机双盲安慰剂对照临床研究,结果显示,伐地那非可显著改善PAH患者的运动耐量、WHO肺动脉高压功能分级和肺血流动力学参数。他达拉非是一种长效的选择性PDE5抑制剂,其半衰期较长,依从性更好。2012年,国际多中心随机双盲安慰剂对照扩展研究^[15]显示,PAH患者长期应用他达拉非耐受性良好,能持续改善6MWD。目前,国内多中心联合研究正在观察他达拉非对中国PAH患者的疗效和安全性,预期2013年年底会获得初步结果。

3 前列环素类似物

依前列醇是美国FDA批准的首个用于治疗PAH的前列环素类药物,也是惟一证实可改善IPAH患者生存率的药物,遗憾的是其尚未在中国

大陆上市。2003年,第2个前列环素类似物伊洛前列素上市,目前已成为PAH靶向治疗药物中的重要成员。在中国,WHO肺动脉高压功能级或重症右心衰竭的PAH患者治疗首选伊洛前列素。国内多个小规模研究证实吸入伊洛前列素对PAH安全有效。一项研究^[16]评价了雾化吸入伊洛前列素对重度成人CHD相关性PAH血液动力学的影响。165例经超声心动图诊断CHD合并重度PAH的患者进行左右心导管检查获得基线血液动力学参数后雾化吸入伊洛前列素 $20\mu\text{g}$,10min后再记录血液动力学资料,对比吸入伊洛前列素前后血液动力学变化,结果显示,伊洛前列素吸入后患者主动脉和肺动脉压力略有下降,肺循环血量明显增加 $[(7.2 \pm 4.8)\text{L}/\text{min}$ 对 $(9.9 \pm 7.2)\text{L}/\text{min}]$,肺血管阻力明显下降,左向右分流量明显增加 $[(3.2 \pm 4.4)\text{L}/\text{min}$ 对 $(5.5 \pm 7.0)\text{L}/\text{min}]$ 且右向左分流量明显减少 $[(1.0 \pm 1.0)\text{L}/\text{min}$ 对 $(0.7 \pm 0.7)\text{L}/\text{min}]$,差异具有显著的统计学意义($P < 0.01$)。但不是所有CHD合并重度PAH患者的血液动力学均有类似的变换趋势,存在动脉导管未闭和心室间隔缺损患者的肺动脉压明显高于继发心房间隔缺损患者,且更易出现艾森曼格综合征($P < 0.05$)。表明,伊洛前列素雾化吸入可快速降低CHD相关PAH的肺血管阻力,明显增加右心排血量,对体循环压力及心率影响较小,可作为评估急性肺血管反应的肺血管扩张剂。另一项研究^[17]评价了吸入伊洛前列素的急性肺血管扩张试验(AVT)在CHD相关PAH患者心脏外科手术适应证中的作用。对2006年6月至2008年12月46例CHD合并重度PAH患者的临床资料回顾性分析,男性15例,女性31例,平均年龄 (12 ± 9) 岁。所有患者术前均接受心导管检查和吸入伊洛前列素AVT筛查,mPAP为 $(80 \pm 13)\text{mmHg}$,平均肺小动脉阻力指数(PVRI)为 $(17 \pm 10)\text{wood}\cdot\text{m}^2$ 。吸入伊洛前列素AVT阳性定义为:在体循环压力不变或上升的情况下PVRI下降20%,并作为手术适应证的重要条件。AVT阳性患者在心脏外科修补术后

均放置肺动脉漂浮导管,监测术后肺动脉压及心功能状况。结果显示,46例患者中AVT筛查阳性29例(63.1%),吸药后PVRI由 (15 ± 6) wood·m²降至 (9 ± 4) wood·m²,肺循环体循环阻力比由 (0.7 ± 0.2) 降至 (0.4 ± 0.2) ,具有显著的统计学意义($P < 0.05$)。AVT筛查阴性17例(36.9%),吸药后PVRI由 (21 ± 10) wood·m²降至 (19 ± 9) wood·m²,差异有统计学意义($P < 0.05$)。23例患者接受了心脏外科手术,AVT筛查阳性21例,术后mPAP降至 (27 ± 10) mmHg,AVT筛查阴性2例,术后mPAP > 45 mmHg。表明,吸入伊洛前列素AVT阳性患者术后肺动脉压和PVRI明显降低,可作为评价合并PAH的CHD手术适应证的一种重要手段。近期,国内多中心前瞻性研究^[18]进一步证实吸入低剂量伊洛前列素(一日6次,每次2.5 μg)能显著改善PAH患者的运动耐量和心功能分级,并能改善WHO心功能分级Ⅱ级患者的血流动力学参数。不仅如此,由于伊洛前列素吸入剂半衰期短,安全性和耐受性好,目前已成为AVT筛查阳性的理想用药。2009年,欧洲呼吸杂志发表了同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心关于吸入伊洛前列素作为AVT筛查药物的述评^[19],此研究不仅在国际PAH学界引起了较大反响,且该方法在中国得到了广泛应用,纠正了中国PAH患者盲目应用钙拮抗剂的临床误区。

除伊洛前列素外,目前,很多新型前列环素类似物正在中国开展临床研究或即将进入中国市场。由于依前列醇半衰期很短,不能口服给药,只能经中心静脉导管持续给药,且存在潜在并发症,为此寻找半衰期较长的前列环素类似物依然迫切。其中,曲前列环素是一种稳定的前列环素类似物,可口服、皮下注射、静脉泵入和雾化吸入,具有广泛的应用前景。荆志成等^[20]在*Circulation*发表的研究显示,口服曲前列环素可改善PAH患者的6MWD,其可作为PAH的一线前列环素类似物治疗药物。皮下注射和静脉输注曲前列环素的安全性和有效性已获

得国际多中心研究证实,在美国及欧盟已获准用于PAH治疗。可喜的是,曲前列环素也即将进入中国内地市场,为重症PAH患者治疗带来新的希望。单药应用贝前列素钠的远期疗效尚难以令人满意,但和其他靶向药物合用有望成为有效、安全和经济的治疗方案。近期,同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心正在开展BEST研究(贝前列素钠联合PDE 5抑制剂),结果值得期待。

4 新型靶向药物

近年来,除传统PAH靶向药物外,新型PAH治疗药物的发展日新月异。Riociguat是一种新型口服可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂,其通过增加sGC对NO的敏感性起效。目前,中国也积极参与到该药针对PAH和慢性血栓栓塞性肺高压患者的两项随机对照期临床研究(PATENT和CHEST),前期结果即将揭晓。此外,近期IMPRES研究^[21]显示酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼作为PAH辅助治疗药物,能改善进展期PAH患者的运动耐量和血流动力学。20%的PAH患者对传统靶向药物治疗无效,此部分患者有望从酪氨酸激酶抑制剂中获益^[22]。

5 结语

从2007年中国发布首个《肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识》^[23]到《2010年中国肺高血压诊治指南》^[24],中国PAH治疗正在逐步规范中。由于诊治水平不断提高,靶向药物的规范使用,PAH患者预后明显改善。2011年,全国9家中心共同参与的前瞻性研究^[3]结果显示,引入PAH靶向治疗后,IPAH和结缔组织疾病相关PAH患者的3年生存率分别达到78%和54%。但是,这些都是来自PAH专科中心的数据,国内尚有广大患者未得到充分的靶向治疗。PAH社会经济学调查研究^[25]发现,我国PAH患者的生存预后与临床特点、治疗方案和社会经济学密切相关。如何减轻PAH患者的社会经济负担和改善中国PAH患者的治疗现状,值得深思。

参考文献:

- [1] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1997, 336(2): 111-117.
- [2] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry[J]. Ann Intern Med, 1991, 115(5): 343-349.
- [3] Zhang R, Dai LZ, Xie WP, *et al.* Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era[J]. Chest, 2011, 140(2): 301-309.
- [4] Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, *et al.* Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2007, 132(3): 373-379.
- [5] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 346(12): 896-903.
- [6] Jing ZC, Strange G, Zhu XY, *et al.* Efficacy, safety and tolerability of bosentan in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(2): 150-156.
- [7] 代立志, 蒋鑫, 王勇, 等. 波生坦治疗特发性肺动脉高压患者的疗效及安全性 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(5): 500-503.
- [8] 徐卓明, 朱丽敏, 蔡小满, 等. 波生坦治疗儿童先天性心脏病相关肺动脉高压的疗效观察 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(30): 2106-2109.
- [9] 卢献灵, 熊长明, 单广良, 等. 西地那非治疗肺动脉高压疗效和安全性的初步观察 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(6): 419-423.
- [10] Zeng WJ, Lu XL, Xiong CM, *et al.* The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(8): 513-518.
- [11] Xu XQ, Jing ZC, Zhang JH, *et al.* The efficacy and safety of sildenafil in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Hypertens Res, 2009, 32(10): 911-915.
- [12] Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, *et al.* Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study[J]. Heart, 2011, 97(22): 1876-1881.
- [13] Jing ZC, Jiang X, Wu BX, *et al.* Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study[J]. Heart, 2009, 95(18): 1531-1536.
- [14] Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, *et al.* Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(12): 1723-1729.
- [15] Oudiz RJ, Brundage BH, Galle N, *et al.* Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a double-blind 52-week uncontrolled extension study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(8): 768-774.
- [16] 张曹进, 黄奕高, 申俊君, 等. 先天性心脏病并重度肺动脉高压患者雾化吸入伊诺前列素的即刻效应 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(1): 65-68.
- [17] 顾虹, 李强强, 张陈, 等. 吸入伊洛前列素行急性肺血管扩张试验在先天性心脏病合并重度肺动脉高压术前评估中的作用 [J]. 中华外科杂志, 2010, 48(10): 727-730.
- [18] Sun YJ, Xiong CM, Shan GL, *et al.* Inhaled low-dose iloprost for pulmonary hypertension: a prospective, multicenter, open-label study[J]. Clin Cardiol, 2012, 35(6): 365-370.
- [19] Jing ZC, Jiang X, Han ZY, *et al.* Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2009, 33(6): 1354-1360.
- [20] 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[J]. Circulation, 2013, 127(5): 624-633.
- [21] Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, *et al.* Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study[J]. Circulation, 2013, 127(10): 1128-1138.
- [22] Archer SL, Weir EK, Wilkins MR, *et al.* Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians: new concepts and experimental therapies[J]. Circulation, 2010, 121(18): 2045-2066.
- [23] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(11): 979-987.
- [24] 荆志成. 2010年中国肺高血压诊治指南 [J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(2): 62-81.
- [25] Wu WH, Yang L, Peng FH, *et al.* Lower socioeconomic status is associated with worse outcomes in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 187(3): 303-310.

(责任编辑: 李琨)