

## 肺动脉高压的药物治疗

车宁, 袁华, 孙雪林, 胡欣\*

(北京医院 国家老年医学研究中心 药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

**【摘要】** 肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是临床上常见的一种致残率和致死率较高的疾病, WHO 根据病因将 PH 分为 5 类。PH 治疗从病情严重程度的基线评估开始, 进行基础治疗。基础治疗针对 PH 的基础病因。部分 PH 患者会进展至需要针对 PH 本身而并非基础病因的高等级治疗。对于治疗 PH 的基础病因后仍持续存在 PH 且 WHO 分级为 II、III 或 IV 级的患者, 应转诊至专科医学中心进行高等级治疗的评估。高等治疗包括类前列腺素 (prostaglandin, PG)、内皮素受体拮抗剂 (endothelin receptor antagonist, ERA)、5 型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase 5, PDE5) 抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 激动剂和钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB)。

**【关键词】** 肺动脉高压; 药物; 治疗

**【中图分类号】** R972

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)02-0005-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.002

## Drug therapy for pulmonary hypertension

CHE Ning, YUAN Hua, SUN Xue-lin, HU Xin\*

(Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Pulmonary hypertension (PH) is one of the most common diseases with high morbidity and mortality. The WHO divides the PH into 5 categories according to the etiology. The PH treatment begins with baseline assessment of severity and basic treatment. Basic treatment is based on the underlying cause of PH. Some PH patients will progress to a higher level of treatment for PH itself rather than the underlying cause. For treating PH etiology continues to exist after the PH and the basis of the WHO classification for II, III or IV level of patients, shall be referred to specialist medical center for high grade treatment of evaluation. Advanced treatment includes prostaglandin (PG), endothelin receptor antagonist (ERA) and phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor, soluble guanylate cyclase acid (sGC) agonists and calcium channel blockers (CCB).

**【Key words】** pulmonary hypertension; drug; therapy

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是以肺动脉压力升高为特征的一种疾病, 常导致右心室衰竭。PH 可以呈特发性、家族性, 或者与其他多种疾病有关。PH 可以发生于任何种族或任何年龄的男性和女性。PH 可由肺动脉系统压力原发性升高 [动脉型肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)] 单独导致, 或继发于肺静脉及肺毛细血管系

统压力的升高 (静脉型肺动脉高压)<sup>[1]</sup>。PAH 导致肺血管阻力增加, 右侧心脏衰竭, 导致患者死亡。其血流动力学诊断标准为: 在静息状态下, 右心导管检测平均肺动脉压 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP)  $\geq 25$  mmHg, 右心导管检查是诊断的金标准。

根据病因学及发病机制, 世界卫生组织 (World

[收稿日期] 2018-02-02

[作者简介] 车宁, 女, 副主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 85132253; E-mail: chening6161@sina.com

[通讯作者] \* 胡欣, 男, 主任药师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 85133636; E-mail: huxinbjyy@126.com

Health Organization, WHO) 将 PH 分为 5 类<sup>[2-3]</sup>。

① 1 型: PAH; ② 2 型: 左心疾病 (left heart disease, LHD) 导致的 PH; ③ 3 型: 慢性肺疾病和 (或) 低氧血症导致的 PH; ④ 4 型: 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH); ⑤ 5 型: 不明的多因素机制所致的 PH。PAH 指的是 1 型 PH。PH 指的是 2~5 型 PH 的任何一类, 也用来指 5 个类型的总称。

PH 治疗从病情严重程度的基线评估开始, 进行基础治疗。基础治疗针对 PH 的基础病因。部分 PH 患者会进展至需要针对 PH 本身而并非基础病因的高等级治疗。这包括使用类前列腺素 (prostaglandin, PG)、内皮素受体拮抗剂 (endothelin receptor antagonist, ERA)、5 型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase 5, PDE5) 抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC) 激动剂, 或者在罕见情况下使用的某些钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB)。本文将对 PH 的基础治疗和高等级治疗药物进行总结。

## 1 基础治疗

基础治疗是指针对 PH 基础病因的治疗, 几乎所有 PH 患者都有必要接受此项治疗。基础治疗后应再次评估疾病的严重程度, 以确定是否需要高等级治疗。

### 1.1 不同类型 PH 的基础疗法

**1.1.1 1 型 PH (PAH)** PAH 包括特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH, 旧称原发性 PH)、遗传性 PAH 或由位于肺小动脉的病变所致的 PAH, 例如结缔组织病 (connective tissue disease, CTD)、HIV 感染、门静脉高压、先天性心脏病、血吸虫病和使用某些药物等。对于大多数类型的 PAH 尚无有效的基础治疗, 因此往往需要行高等级治疗。

**1.1.2 2 型 PH** 2 型 PH 继发于伴慢性左心房和肺静脉高压的左心疾病, 包括收缩功能障碍、舒张功能障碍和心脏瓣膜病。2 型 PH 的基础治疗包括基础心脏疾病的治疗, 此处暂不详述。

**1.1.3 3 型 PH** 3 型 PH 继发于各种原因的低氧血症, 例如慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、具有限制性和阻塞性混合特征的其他肺病、睡眠呼吸障碍或肺泡低通气障碍。第 3 型 PH 的基础治疗包括低氧血

症基础病因的治疗, 以及通过辅助供氧纠正低氧血症。

**1.1.4 4 型 PH** 第 4 类 PH 由近端或远端肺脉管系统血栓栓塞性闭塞 (如慢性血栓栓塞性疾病) 所导致。抗凝为第 4 类 PH 患者的基础药物治疗措施。抗凝治疗对第 4 类 PH 患者具有价值这一观点是从抗凝治疗可防止复发性肺栓塞的临床证据外推而来。目前缺乏提示抗凝对第 4 类 PH 患者有益的数据。血栓动脉内膜切除术是特定近端肺动脉血栓栓塞患者的外科基础治疗<sup>[4]</sup>。在特定医疗中心, 该手术的围手术期死亡率低于 10%, 且血液动力学可获得持续的显著改善。

**1.1.5 5 型 PH** 第 5 类 PH 少见, 包括不明多因素机制引起的 PH。例如血液系统疾病 (如骨髓增生性疾病和慢性溶血性贫血)、系统性疾病 (如结节病)、代谢性疾病 (如糖原累积病) 以及混杂原因引起的 PH。

### 1.2 PH 基础治疗的药物选择

所有类型的 PH 患者应考虑包括利尿、抗凝、地高辛治疗以及锻炼在内的多种疗法。实施这些疗法时应考虑到基础病因和每种疗法的风险及益处。

**1.2.1 利尿剂** 利尿剂用于治疗 PH 引起的液体潴留, 因其可以减轻肝淤血及外周性水肿。不过给药时应小心避免心输出量降低 [左和 (或) 右心室前负荷降低引起]、低钾血症引起的心律失常, 以及代谢性碱中毒。必要时也可行透析或超滤去除液体。

**1.2.2 抗凝药物** 4 型 PH 患者 (例如慢性血栓栓塞性肺高压) 需要抗凝治疗, 而 2 型、3 型和 5 型 PH 患者通常不需要。而抗凝治疗在 PAH 患者中存在争议。PAH 患者中抗凝相关结局的研究存在方法学上的局限, 包括回顾性设计、高脱落率以及不同医疗中心之间不同的实践方法。反映不同医疗中心间实践差异的报告表明, 实际上最多只有 50% 的 PAH 患者在诊断后接受了抗凝治疗。专家对 IPAH、遗传性 PAH、HIV 诱导性 PAH 和药物诱导性 PAH 患者是否应行抗凝治疗持有不同意见, 建议根据具体情况来决定是否应对这些患者采用抗凝治疗, 即以临床医生实施的风险和益处评估为依据。门脉性肺高压导致 PAH 的患者一般不使用抗凝。

在传统的疗法中, 许多 PAH 患者都接受了抗凝治疗, 尤其是 IPAH、遗传性 PAH、CTD 相关 PAH 和药物诱导性 PAH 患者。这种做法的依据是

肺血管内血栓形成和静脉血栓栓塞的风险增加,小血栓也可导致肺血管床血流不足的患者发生血流动力学衰竭,以及早期研究表明该疗法可改善死亡率。

直接口服抗凝药的应用经验有限,因此华法林是首选抗凝药,治疗目标为将国际标准化比值(international normalized ratio, INR)调整到2.0左右。许多美国医疗中心的治疗目标为1.5~2.5,暂时中断治疗时不进行桥接抗凝治疗;而许多欧洲医疗中心的目标为2.0~3.0,而且中断治疗时会进行桥接抗凝治疗。

不同类型的PH患者接受抗凝治疗时的出血风险可能不同。PH患者常存在其他可能需要抗凝治疗的血栓栓塞危险因素,如心房颤动、严重左心衰竭。这些情况下的抗凝治疗应该单独评估,相关内容将单独讨论。

**1.2.3 地高辛** 研究已发现地高辛治疗既有优点也有缺点:对于COPD导致3型PH的双心室衰竭患者,地高辛可提高其右心室射血分数<sup>[5]</sup>。但此类患者可能比大多数患者更易发生洋地黄中毒,需要密切监护。对于伴有右心室功能障碍的室上性心动过速患者,地高辛有助于控制心率。多源性房性心动过速患者首选维拉帕米,除非其同时存在左心室衰竭。尚无有关地高辛对第一类PAH患者远期疗效的数据。

## 2 高等级治疗

高等级治疗常被称为肺血管扩张治疗,主要针对PH本身,而非其基础病因。这包括应用前列环素通路激动剂、ERA、一氧化氮-环磷酸鸟苷(nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate, NO-cGMP)增强剂,或少数情况下使用某些CCB。对于治疗基础病因后仍持续存在PH且WHO功能分级为Ⅱ、Ⅲ或Ⅳ级的患者,应转诊到专科中心行高等级治疗评估。

### 2.1 不同类型PH的高等级疗法

高等级治疗已广泛用于许多1型PAH患者。而对于3型、4型和5型PH患者,高等级治疗应根据个体情况在仔细权衡利弊之后实施。大多数2型PH患者不应采用高等级治疗。开始治疗后,之后多数患者在4~6周内随访,以评估临床效果和血液动力学反应。难治性PAH患者可能需要接受替代药物或者联合治疗。

**2.1.1 1型PH(PAH)** 第1类PAH患者并无有效的基础治疗方法,因此常需要高等级治疗。随机试验显示该类患者行高等级治疗的结局较好[如,生存率提高、6分钟步行距离(six minute walking distance, 6 MWD)增加、功能分级改善、肺血流动力学改善,并且至疾病进展时间延缓]。

**2.1.2 2型PH** 对于多数第2类PH(继发于左心疾病的PH)患者,高等级治疗可能有害,应避免使用。然而在少数情况下可能需要考虑对第2类PH患者行高等级治疗(患者已接受二尖瓣置换术且左房压力恢复正常但因二尖瓣疾病而持续存在PH)。

**2.1.3 3型PH** 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)并未批准对第3类PH(继发于慢性肺病或低氧血症的PH)患者进行高等级治疗,部分指南委员会也推荐不在临床试验外对此类患者进行高等级治疗。尽管如此,对于纠正了低血氧症和并对基础病因行最佳治疗后WHO功能分级仍为Ⅲ或Ⅳ级的患者,尤其是在其PH严重程度与肺实质疾病的严重程度不成比例的情况下,偶尔也可考虑该治疗。

**2.1.4 4型PH** 肺血栓动脉内膜切除术是唯一可能治愈第4类PH的方法。WHO功能分级为Ⅱ~Ⅳ级的患者在不进行肺血栓动脉内膜切除术或在手术后血流动力学结局不够理想时,可以考虑应用利奥西呱(一种可溶性鸟苷酸环化酶激动剂)行高等级治疗。该治疗也可作为术前过渡治疗。

**2.1.5 5型PH** 该类PH是由尚不明确的多因素机制所致,高等级治疗在该类患者中的作用尚不确定。

### 2.2 PH高等级治疗的药物选择

目前尚无选择高等级治疗药物的最佳方法。主要根据多个因素进行药物选择,包括WHO功能分级、右心室功能、血液动力学情况、血管反应试验,以及患者特点和偏好。有治疗晚期PH患者专业知识的临床医生或许也可以基于其临床经验给予患者个体化治疗。

血管反应试验是指应用短效血管扩张剂后通过RHC测量患者的血流动力学反应。常用于血管反应试验的药物包括吸入性一氧化氮、依前列醇和腺苷。血管反应试验阳性依据为:平均肺动脉压下降至少10 mmHg并降至40 mmHg以下,同时心输出量增加或不变、体循环血压不变或仅轻微降低。血管反应试验阳性的患者可使用二氢吡啶或地尔硫草



行试验性 CCB 治疗。相比之下, 血管反应试验阴性的患者应选择其他药物, 因为 CCB 治疗在此类患者中不但无益, 而且可能有害。

**2.2.1 钙通道阻滞剂** 一些存在血管反应并应用二氢吡啶或地尔硫草行 CCB 治疗的患者可获得延长的生存期、持续的功能改善以及血液动力学改善<sup>[6-7]</sup>。目前尚无仅在血管反应阳性患者中比较 CCB 治疗和无治疗的随机试验, 故支持该治疗对生存有益的证据有限。

CCB 治疗可以长效硝苯地平 (30 mg·d<sup>-1</sup>) 或者地尔硫草 (120 mg·d<sup>-1</sup>) 开始, 随后增加到最大耐受量, 不建议使用短效硝苯地平。在剂量调整过程中, 应密切监测体循环血压、心率和血氧饱和度。硝苯地平 and 地尔硫草都有缓释剂型。缓释制剂最大程度地降低了治疗的不良反应, 特别是体循环低血压。

**2.2.2 前列环素通路激动剂** 用于治疗 PAH 的药物包括静脉用前列环素 (依前列醇)、前列环素的合成类似物 (静脉用曲前列尼尔、皮下曲前列尼尔、吸入性曲前列尼尔和吸入性伊洛前列素), 以及非类前列腺素前列环素受体激动剂 (赛乐西帕)。

静脉用依前列醇 (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>) 是研究最深入的高等级治疗药物。它可改善 IPAH 患者的血液动力学参数、功能能力和生存情况<sup>[8-9]</sup>。对于其他第 1 类 PAH 患者, 静脉用依前列醇可改善其血液动力学参数和功能能力。依前列醇通过便携式输液泵经永久置入的中心静脉导管持续给药, 初始剂量通常为 1~2 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, 根据耐受情况每 1~2 d 增加 1~2 ng·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>。剂量递增速率存在个体差异, 很大程度上取决于药物耐受情况。依前列醇的不良反应包括颌部疼痛、腹泻、潮红和关节痛。曲前列尼尔是一种前列环素类似物, 可静脉或皮下给药, 但皮下给药会使注射部位发生严重疼痛, 因此使用率不如以前。伊洛前列素是一种前列环素类似物。吸入性伊洛前列素具有靶向作用于肺血管系统的理论优势且无需静脉给药。主要缺点是需要频繁给药 (每天 6~9 次)。赛乐西帕是一种口服选择性非类前列腺素前列环素受体 [前列腺素 I (prostaglandin I, IP) 受体] 激动剂, 可引起肺血管床血管扩张。

**2.2.3 内皮素受体拮抗剂 (ERA)** ERA 在 20 世纪 90 年代晚期成为了第 1 类 PAH 患者的初始治疗药

物。ERA 结合的受体有 2 个 (内皮素受体 A 和 B)。已在临床试验中研究过的 ERA 包括: ①非选择性内皮素双受体拮抗剂: 波生坦和马西替坦; ②内皮素受体 A 选择性拮抗剂: 安立生坦和西他生坦。目前只有波生坦、马西替坦和安立生坦目前在临床应用。ERA 的主要不良反应是肝毒性和外周性水肿<sup>[10-11]</sup>。

**2.2.4 PDE5 抑制剂** 西地那非、他达拉非和伐地那非是口服环磷酸鸟苷 PDE5 抑制剂, 可延长一氧化氮的血管舒张效果, 也用于治疗阴茎勃起功能障碍。

西地那非可改善 PAH 患者的肺血液动力学和运动耐力<sup>[12-13]</sup>。但其对死亡率的影响尚未得到充分评估。他达拉非同样能改善 PAH 患者的结局。

**2.2.5 可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 激动剂** sGC 是一氧化氮受体刺激因子, 其有两种作用模式: 它能够增加 sGC 对内源性一氧化氮 (一种肺血管扩张剂) 的敏感性, 还能够直接刺激受体来模拟一氧化氮的作用。利奥西呱是一种口服 sGC 兴奋剂, 据报道它有益于不能手术的持续性第 4 型 PH 患者<sup>[14]</sup>。PAH 患者使用利奥西呱可能也有获益。利奥西呱有良好的安全性和可耐受性, 最常报道的副作用为晕厥 (4% vs 1%)。

综上, WHO 根据病因将 PH 分为 5 类。第 1 类为 PAH, 其余 4 类为 PH。初始治疗 (基础治疗) 应针对 PH 的基础病因。此外, 应评估是否需要利尿剂和抗凝治疗。对于治疗 PH 的基础病因后仍持续存在 PH 且 WHO 分级为 II、III 或 IV 级的患者, 应转诊至专科医学中心进行高等级治疗的评估。高等级治疗治疗针对 PH 本身而非其基础病因。高等级治疗应该在诊断性右心导管术 (RHC) 及广泛调查 PH 病因后实施。此外, 大多数 PAH 患者, 尤其是特发性肺动脉高压、遗传性肺动脉高压和食欲抑制剂所致肺动脉高压患者, 应在右心导管检查的同时行肺血管反应试验, 以便指导药物的选择。

#### 【参考文献】

- [1] Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options[J]. Clin Res Cardiol, 2015, 104(3):197-207.
- [2] Shankar O, Lohiya B V. Cardiovascular syndrome——a rare presentation of primary pulmonary hypertension[J]. Indian Heart J, 2014, 66(3):375-377.

(下转 12 页)

（上接 8 页）

- [3] Galiè N, Humbert M, Vachiery J L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(2):177.
- [4] Keogh A M, Mayer E, Benza R L, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(Suppl.):S67-S77.
- [5] Mathur P N, Powles P, Pugsley S O, et al. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial[J]. Ann Intern Med, 1981, 95(3):283-288.
- [6] Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2004, 351(14):1425-1436.
- [7] Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2010, 31(15):1898-1907.
- [8] Higenbottam T, Butt A Y, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension[J]. Heart, 1998, 80(2):151-155.
- [9] Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(4):780-788.
- [10] Gabler N B, French B, Strom B L, et al. Race and sex differences in response to endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2012, 141(1):20-26.
- [11] Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(3):529-535.
- [12] Hoeper M M, Welte T. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10):1091-1093.
- [13] Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, et al. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2008, 133(1):183-189.
- [14] Ghofrani H A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2013, 369(4):330-340.