

## 波生坦治疗成人肺动脉高压研究进展

刘冰洋, 熊长明\*

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

**【摘要】** 肺动脉高压是临床上常见的一种致残率和致死率较高的疾病, 内皮素受体拮抗剂是目前治疗肺动脉高压的常用靶向药物之一。波生坦作为第1个研发并应用于临床的内皮素受体拮抗剂, 目前广泛应用于肺动脉高压的治疗。单药治疗方面, 波生坦可以改善特发性肺动脉高压、结缔组织病相关性肺动脉高压患者的运动耐量、血流动力学状态和长期生存率; 但其应用于先心病相关肺动脉高压患者的长期生存获益及慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者的疗效仍缺乏证据。对于心功能Ⅲ~Ⅳ级的肺动脉高压患者, 初始应用波生坦联合另一种靶向药物治疗可能优于单药治疗, 而对于心功能Ⅱ~Ⅲ级的肺动脉高压患者, 目前仍缺少联合用药优于单药治疗的证据。

**【关键词】** 肺动脉高压; 波生坦; 靶向治疗

**【中图分类号】** R972

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)02-0013-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.02.004

### Research progress on bosentan in treating patients with pulmonary arterial hypertension

LIU Bing-yang, XIONG Chang-ming\*

(State Key Laboratory at Cardiovascular Disease, 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 a life-threatening disease which may cause right heart dysfunction and even death. As the first developed and clinically applied endothelin receptor antagonist, Bosentan has been widely used in patients with PAH. Monotherapy of bosentan may have short-time benefits associated with improved functional capacity and hemodynamic parameters in idiopathic PAH patients and patients with PAH secondary to connective tissue diseases (CTD) or congenital heart diseases (CHD). Long-time benefits of survival have been observed in all of the above-mentioned patients except CHD-PAH. In addition, the efficacy is not clear in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) at present. Furthermore, initial combination therapy of bosentan and other categories of targeted drugs may have better outcomes than monotherapy in PAH patients with World Health Organization (WHO) functional class Ⅲ-Ⅳ, yet there is a lack of evidence in patients with WHO functional class Ⅱ-Ⅲ.

**【Key words】** pulmonary arterial hypertension; bosentan; targeted therapy

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是由多种原因引起的肺血管功能和 (或) 结构改变, 肺循环阻力进行性增加, 最终导致右心衰竭, 甚至死亡的一类临床病理生理综合征。肺动脉高压在临床上较为常见, 但治疗棘手, 致残率和致死率较高, 据流行病学统计, 英国目前肺动脉高压患病率 97/100 万人群, 美国的肺动脉高压死亡率约为

4.5/10 万~12.3/10 万<sup>[1]</sup>。目前已经明确内皮素、一氧化氮 (NO) 和前列环素的失衡是肺动脉高压形成的重要原因, 针对上述 3 个因子合成和代谢途径开发的药物成为当今肺动脉高压治疗的靶向药物。内皮素受体拮抗剂是一类强有力的扩张血管和抗增殖的药物, 是目前治疗肺动脉高压的常用靶向药物。波生坦是第一个研发并用于临床的内皮素受体拮抗

〔收稿日期〕 2018-01-12

〔基金项目〕 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-I2M-3-006); 首都卫生发展科研专项课题 (2016-2-4036)

〔作者简介〕 刘冰洋, 女, 博士研究生; 研究方向: 肺血管疾病; Tel: (010) 88396509; E-mail: doctorliuby@qq.com

〔通讯作者〕 \*熊长明, 男, 主任医师; 研究方向: 肺血管疾病; Tel: (010) 88396525; E-mail: xiongcm2000@163.com

剂,其主要作用于内皮素 A 受体和 B 受体,目前已经广泛用于治疗动脉性肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH),可单独应用或与其他肺动脉高压靶向治疗药物联合应用,既往研究结果表明波生坦在改善患者运动耐量、心功能及血流动力学状态等方面有良好的疗效,现就波生坦在治疗肺动脉高压方面的研究进展做一简要综述。

## 1 波生坦作用机制

目前研究表明肺小动脉的增殖和重构导致肺血管壁增厚和顺应性减低是引起肺血管阻力增加和肺动脉高压的主要原因,而内皮素作为强烈的缩血管和促增殖的细胞因子参与了肺动脉高压的形成和发展。

内皮素-1(ET-1)是由21个氨基酸组成的多肽,由内皮细胞的内皮素转化酶催化产生,具有强大的收缩血管和促有丝分裂作用。研究表明,PH患者ET水平增加,而肺血管ET清除下降;PH动物模型及PH患者体内均存在ET系统激活,且血浆ET的浓度与疾病严重程度密切相关<sup>[2]</sup>。此外,Migneault等<sup>[3]</sup>研究发现,长期向大鼠体内注射ET-1并不会导致PH,但会导致肺血管对一氧化氮(NO)反应性降低。ET作用于2个不同的受体:位于肺血管平滑肌细胞的ETA受体和位于血管平滑肌细胞与肺血管内皮细胞的ETB受体。ETA受体介导血管平滑肌细胞增生和血管收缩;ETB受体介导血管平滑肌细胞增生,还通过释放血管扩张物质(NO,前列环素)和血管收缩物质(血栓素)以及清除ET-1,调节血管扩张和收缩。ET-1除了有强烈的收缩血管和促进细胞分裂作用外,还可促进血管内皮纤维化、刺激各种生长因子的生成、加强生长因子的作用。

波生坦是首个以肺动脉高压ET发病通路为靶点研发的药物,为非选择性内皮素受体拮抗剂,不可逆地阻断ET-1与内皮素受体ETA和ETB的结合,从而扩张肺血管,降低肺动脉阻力,此外,波生坦不仅能抑制ET-1对肺动脉小细胞增殖的调节,而且也可能通过影响其他途径发挥作用,包括血小板起源的生长因子途径<sup>[4]</sup>,或经抑制瞬时受体电位通道表达而发挥作用<sup>[5]</sup>。

## 2 波生坦的药物代谢动力学

波生坦生物利用度约为50%,且不受食物影响,饭前饭后均可服用。波生坦血浆蛋白结合率高,95%以上是以血浆蛋白结合形式存在,绝大多数是与白蛋白结合。长期连续治疗时,服药后3h达最大血药浓度,药物半衰期约为7h。主要经肝脏细胞色素CYP450系统代谢,90%以上的药物由胆汁消除,只有不到3%的原形药物随尿液排出,因此肾功能不全者无须调整剂量<sup>[6]</sup>。

波生坦既是CYP450酶系的底物,又是该酶系的诱导剂。因此波生坦可能与CYP450酶系的底物、诱导物和抑制剂产生相互影响。CYP3A4抑制剂如酮康唑,以及CYP2C9及CYP3A4抑制剂如氟伐他汀和伊曲康唑等均可增加波生坦的血药浓度,因此联用时需谨慎。波生坦与华法林联用时,可使R型和S型华法林异构体的血药浓度降低30%左右。然而临床试验发现小剂量波生坦( $\leq 250$  mg、1日2次)对凝血时间没有显著影响,无需调整华法林剂量,仅需严密监测国际化标准比值(INR)即可。

## 3 波生坦在肺动脉高压的应用

### 3.1 波生坦单药治疗

2001年,Channick等<sup>[7]</sup>首次报道了PAH患者口服波生坦的随机、双盲、安慰剂对照试验结果。入选32例特发性肺动脉高压(IPAH)和硬皮病相关性肺动脉高压(SSc-PH)患者,随机给予安慰剂和波生坦62.5 mg bid,维持4周后剂量调整为125 mg bid,维持8周,结果显示波生坦治疗组6 min步行距离(6 MWD)增加70 m,而安慰剂组没有明显增加。此外,波生坦还可以改善血流动力学,使心脏指数(CI)平均增加( $0.5 \pm 0.1$ ) L $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ m<sup>-2</sup>,而安慰剂组患者的CI反而降低( $0.5 \pm 0.1$ ) L $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ m<sup>-2</sup>。随后,一项大型随机双盲安慰剂对照试验(BREATHE-1研究)<sup>[8]</sup>再次证实波生坦可改善PAH患者的运动耐量,入选213例PAH患者,其中IPAH患者150例,SSc-PH患者47例,系统性红斑狼疮(SLE)相关性PAH患者16例,随机给予安慰剂(69例)或者波生坦62.5 mg bid,4周后调整为125 mg bid(74例)或250 mg bid(70例),持续12周。治疗16周后,波生坦治疗组6 MWD增加36 m,但安慰剂组降低8 m。同时,研究发现波生坦还能改善Borg呼吸困难指数和心功能,并明显抑制病情恶化。然而,Koller等<sup>[9]</sup>的BADDHY研究得出了不同的结

论, BADDHY 研究是针对合并射血分数保留的心力衰竭 (PH-HFpEF) 的 PAH 患者的一项多中心随机对照研究, 结果表明患者在使用波生坦 12 周后, 6 MWD 的结果较前无明显改善, 可能是由于此研究的样本量较小 (20 例)。此外, Legros 等<sup>[10]</sup> 研究证实波生坦应用于门脉高压相关 PAH 患者的安全性, 并表明波生坦可以改善此类患者的血流动力学状态, 以更好的适应肝移植。

上述临床试验的研究对象多数是心功能Ⅲ级和Ⅳ级的患者, 且多为短期应用波生坦的疗效观察。此后, 多项临床研究对波生坦的长期疗效以及对生存率的影响进行了进一步的评估。EARLY<sup>[11]</sup> 研究入选了 168 例心功能Ⅱ级和Ⅲ级 PAH 患者, 经波生坦治疗 6 个月后肺血管阻力降至治疗前的 83.2%, 其中 13% 患者在治疗过程中出现晕厥等严重不良事件。Mc Laughlin 等<sup>[12]</sup> 报道了波生坦治疗对 169 例 IPAH 患者长期存活率的影响, 研究发现波生坦治疗的患者 1 年存活率为 96%, 2 年存活率为 89%, 而 2 年的期望生存率仅仅是 57%, 表明波生坦或可改善 PAH 的长期预后。2014 年, Simonneau 等<sup>[13]</sup> 在 EARLY 研究中再次分析了波生坦的长期安全性、有效性和对预后的影响, 波生坦平均治疗时间为 51 个月, 其中 77.8% 的患者心功能分级保持在Ⅰ/Ⅱ级; 4 年的无事件生存率和生存率分别为 79.5% 和 84.8%, 但有 20.2% 患者因不良事件而停用波生坦。2017 年, Tanaka 等<sup>[14]</sup> 报道了一项针对特发性肺间质纤维化继发的 PAH 患者的前瞻性随机性研究, 长达 2 年的随访发现, 与对照组相比, 波生坦治疗组患者的无住院生存和全因生存率均明显高于对照组, 且其接受波生坦治疗后 6 个月、12 个月的日常生活能力、肺循环状态、肺弥散功能预计值百分比 (DLCO%) 较基线水平均有改善。Rotondo 等<sup>[15]</sup> 研究也证实, 长期 (2 年) 使用波生坦可以明显改善 SSc-PAH 患者的 6MWT 和心功能分级, 但其血 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平较基线水平无明显变化。Giuseppe 等<sup>[16]</sup> 的研究也得到类似结果。

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 在新生儿的发病率为 1%; 而 6.1% 的先心病间隔缺损的患者可发展至 PAH, 部分存在艾森曼格综合征 (ES)<sup>[17]</sup>。2006 年的 BREATHE-5 研究是首次针对波生坦应用于 CHD-PAH 患者的多中心双盲随机

对照研究, 45 名心功能Ⅲ级的 CHD-PAH 患者接受波生坦或安慰剂治疗 16 周, Galie 等<sup>[18]</sup> 报道其研究结果, 证实波生坦治疗组患者的 6 MWD 和肺血管阻力 (PVR)、平均肺动脉压力 (mPAP) 等指标均较前改善, 且血氧饱和度未降低, 耐受性良好; 2008 年 Gatzoulis 等<sup>[19]</sup> 对 BREATHE-5 研究的扩展研究结果进行报道, 证实长期口服波生坦可改善 CHD-PAH 患者的心功能分级和运动耐量。Negoi 等<sup>[20]</sup> 的一项前瞻性研究对西地那非和波生坦在 CHD-PAH 患者中的作用进行比较, 结果发现治疗 6 个月后波生坦组患者的心功能分级改善最为明显 ( $P=0.025$ ), 且 6 MWD 前后的血氧饱和度改善均较西地那非组患者明显; 服药 12 个月后, 波生坦组患者的肺动脉收缩压 (PASP) 下降 20 mmHg, 西地那非组患者的 PASP 下降 5 mmHg, 而未服药组患者的 PASP 下降 3 mmHg ( $P=0.002$ )。此外, Grant 等<sup>[21]</sup> 也报道了波生坦在法洛四联症等复杂先心病患者中使用的安全性和有效性, 但对其长期生存的影响仍不明确。多项研究均得到类似结果<sup>[22-24]</sup>, 证实波生坦可以改善 CHD-PAH 患者的运动耐力、生活质量及血流动力学指标, 但生存获益方面尚缺乏证据, 因此指南中虽未明确推荐, 但波生坦在临床上被用作 CHD-PAH 患者降肺动脉压力的一线治疗药物<sup>[25]</sup>。既往关于波生坦应用于不能手术的慢性血栓栓塞性肺动脉高压 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) 患者的疗效, 研究结果存在争议, 且这些研究均为小样本非随机对照研究, 因此 2015 年欧洲心脏病学会 / 欧洲呼吸病学会 (ESC/ERS) 肺动脉高压诊治指南并未推荐波生坦用于治疗 CTEPH<sup>[1]</sup>。

### 3.2 波生坦与其他靶向药物联合治疗

尽管目前 3 类靶向药物 (内皮素受体拮抗剂、5 型磷酸二酯酶抑制剂、前列环素类药物) 在 PAH 的治疗效果毋庸置疑, 但是单个靶向药物的治疗效果仍不理想, 药物的联合应用以及新型药物的研发势在必行。联用针对肺动脉高压不同发病机制的药物或许可以更好地减轻症状, 改善预后, 降低药物不良反应。

目前有研究表明波生坦联合治疗较单药治疗可明显改善患者的活动耐量、血流动力学指标、临床恶化时间及生活质量。COMPASS-1 研究<sup>[26]</sup> 是一项前瞻性、开放非对照的小样本研究, 45 例 PAH 患



者在波生坦治疗的基础上应用西地那非 60 min 后, 右心导管测量的 PVR 降低 15%, 此研究显示波生坦和西地那非在药物代谢动力学上互不影响, 而且联合应用能增强药效。随后, COMPASS-2 研究<sup>[27]</sup>纳入 334 例 PAH 患者, 随机双盲分为西地那非联合波生坦组和西地那非联合安慰剂组, 16 周后前者 6 MWD 的平均改善量较后者高 21.8 m (95%CI: 5.9~37.8,  $P=0.0106$ ), 但在死亡、住院、病情恶化等终点事件方面, 两组患者差异无统计学意义。COMPASS-3 研究中<sup>[28]</sup>, 100 名 PAH 患者服用波生坦 16 周后复查 6 MWD, 达到 380 m 以上者继续服用波生坦单药治疗, 未达标者在波生坦基础上加用西地那非联合治疗, 在试验开始 28 周时, 两组患者的 6 MWD、WHO 心功能分级和平均肺动脉平均压 (mPAP) 等指标均较基线有所改善, 继续随访至 52 周, 结果发现 13% 的单药治疗患者和 20% 的联合治疗患者出现病情恶化, 但在首次发生病情恶化的时间方面, 两组患者差异无统计学意义 ( $P=0.475$ )。STEP-1 研究<sup>[29]</sup>发现, 67 例 PAH 患者给予波生坦联合吸入伊洛前列环素治疗后, 不仅 6 MWD 及心功能分级较基线水平有所提高, 在血流动力学方面, 联合治疗组 mPAP 降低了 8 mmHg, 肺血管阻力 (PVR) 降低 3.18 wood 单位。TRIUMPH 研究<sup>[30]</sup>为一项随机、安慰剂对照、双盲、多中心临床研究, 旨在研究口服波生坦或西地那非治疗的基础上吸入长效曲前列环素的有效性及安全性。入选患者为 IPAH 或家族性、结缔组织病相关的、HIV 感染或减肥药相关的 PAH 患者, 入组前已接受波生坦 125 mg bid 或西地那非 20 mg tid 口服治疗 12 周, 在此基础上联合吸入曲前列环素或安慰剂, 试验 12 周后, 联合治疗组患者 6 MWD 较安慰剂组延长 20 m, 且差异有显著的统计学意义, 提示双药联合可提高患者的活动耐量。Han 等<sup>[31]</sup>将 27 例未治疗的心功能 III~IV 级的 PAH 患者随机分为 3 组: 波生坦单药组 (125 mg bid), 伊洛前列素单药组 (10 u, 每天 4~6 次), 波生坦、伊洛前列素联用组 (剂量同上), 结果表明, 在 6 周和 3 个月时, 药物联用组患者的 6 MWD、mPAP、CI、心功能分级、NT-proBNP 和氧饱和度较单药治疗组均有更显著改善。然而在另一项多中心、开放、随机对照试验 COMBI 研究<sup>[32]</sup>中, 已经接受波生坦口服治疗的 IPAH 患者, 临床情况稳定, 在此基

础上联合吸入伊洛前列素, 在试验第 12 周时, 因 3 名试验组患者临床状态出现显著恶化, 最终试验不得不提前终止, 当时试验组较对照组临床指标有改善趋势但未达统计学显著性差异。此外, Vizza 等<sup>[33]</sup>将 103 例心功能 II~III 级的 IPAH 和结缔组织病相关 PAH 患者随机分为波生坦单药组和波生坦、西地那非联合治疗组, 结果发现两者在 12 周时的 6 MWD 改善情况差异无统计学意义。因此, 对于心功能 III~IV 级的 PAH 患者, 初始联合用药可能优于单药治疗, 而对于心功能 II~III 级的 PAH 患者, 目前仍缺少联合用药优于单药治疗的证据; 且药物联合治疗关注疗效增加的同时也需要警惕副作用的增加。

目前针对 3 种靶向药物联合治疗方面的研究较少, Sitbon 等<sup>[34]</sup>入选 19 位心功能分级 III/IV 级的重度 PAH 患者, 给予静脉依前列醇、波生坦和西地那非 3 药联合应用 4 月后, 17 名患者心功能分级提高至 I/II 级, 6 MWD 及血流动力学指标也有明显改善。

2015 年 ECS/ERS 肺动脉高压诊断和治疗指南<sup>[1]</sup>基于多个循证医学证据对肺动脉高压靶向药物联合治疗进行了重点推荐, 根据心功能分级明确提出了不同的联合治疗方案, 对心功能 II~III 级患者, 建议起始单药治疗或联合口服药物治疗, 对心功能 IV 级患者应初始联合治疗, 若治疗效果不佳, 可考虑序贯双联或三联治疗。

#### 4 波生坦的安全性

肝功能损害是波生坦治疗 PAH 的主要不良反应。短期治疗时的耐受性较好, 主要在长期治疗的患者中发现有肝酶升高的病例。因此对于应用波生坦治疗的 PAH 患者, 有必要每月复查 1 次肝功能。欧洲一项大型上市后监测研究项目报道, 波生坦治疗平均用药 >30 周的患者肝酶升高占 7.4%, 升高值多数 (55%) 低于正常值上限的 5 倍, 肝功能异常的患者绝大多数没有症状, 处理原则是降低用量或者停药, 尚未发现有严重的或者持久的肝功能损害; Ruibn 等<sup>[8]</sup>的研究表明, 与低剂量组相比, 波生坦高剂量组患者的转氨酶升高明显, 因此可根据转氨酶水平适当调整波生坦的剂量。此外, 波生坦在动物实验中表现出与剂量相关的致畸性作用, 因此禁用于妊娠期妇女, 对于正在服用波生坦的育

龄期女性,应该采取避孕措施。

综上,波生坦可以提高 IPAH、结缔组织病相关性、先天性心脏病艾森曼格综合征相关性、门脉高压相关性 PAH 患者的运动耐力,改善血流动力学状态,抑制病情的进一步恶化;且波生坦口服吸收好,安全性和可耐受性高。但在多药联合治疗方面,未来仍需要更多的研究,提供更有力的证据以指导临床实践。

#### 【参考文献】

- [1] Galie N, Humbert M, Vachiery J L, 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)[J]. *Eur Respir J*, 2015,46(4):903-975.
- [2] Dupuis J, Hoeper M M. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2008,31(2):407-415.
- [3] Migneault A, Sauvageau S, Villeneuve L, et al. Chronically elevated endothelin levels reduce pulmonary vascular reactivity to nitric oxide[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005,171(5):506-513.
- [4] Yang Z, Krasnici N, Luscher T F. Endothelin-1 potentiates human smooth muscle cell growth to PDGF: effects of ETA and ETB receptor blockade[J]. *Circulation*, 1999,100(1):5-8.
- [5] Kunichika N, Landsberg J W, Yu Y, et al. Bosentan inhibits transient receptor potential channel expression in pulmonary vascular myocytes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004,170(10):1101-1107.
- [6] Dingemans J, van Giersbergen P L. Clinical pharmacology of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004,43(15):1089-1115.
- [7] Channick R N, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2001,358(9288):1119-1123.
- [8] Rubin L J, Badesch D B, Barst R J, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2002,346(12):896-903.
- [9] Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner C H, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-Trial)[J]. *Heart Lung Circ*, 2017,26(5):433-441.
- [10] Legros L, Chabanne C, Camus C, et al. Oral pulmonary vasoactive drugs achieve hemodynamic eligibility for liver transplantation in portopulmonary hypertension[J]. *Dig Liver Dis*, 2017,49(3):301-307.
- [11] Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008,371(9630):2093-2100.
- [12] McLaughlin V V, Sitbon O, Badesch D B, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2005,25(2):244-249.
- [13] Simonneau G, Galie N, Jansa P, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Int J Cardiol*, 2014,172(2):332-339.
- [14] Tanaka Y, Hino M, Gemma A. Potential benefit of bosentan therapy in borderline or less severe pulmonary hypertension secondary to idiopathic pulmonary fibrosis-an interim analysis of results from a prospective, single-center, randomized, parallel-group study[J]. *BMC Pulm Med*, 2017,17(1):200.
- [15] Rotondo C, Praino E, Nivuori M, et al. No changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a longitudinal cohort of patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension on therapy with bosentan[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017,20(1):90-96.
- [16] Murdaca G, Lantieri F, Puppo F, et al. Beneficial effects of long-term treatment with bosentan on the development of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis[J]. *J Int Med Res*, 2016,44(Suppl.):S85-S89.
- [17] Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome[J]. *Drugs*, 2008,68(8):1049-1066.
- [18] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis M A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Circulation*, 2006,114(1):48-54.
- [19] Gatzoulis M A, Beghetti M, Galie N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study[J]. *Int J Cardiol*, 2008,127(1):27-32.
- [20] Negoï R I, Ghiorgiu I, Filipoiu F, et al. Severe pulmonary arterial hypertension associated with congenital cardiac shunts: evolution under specific treatment[J]. *J Med Life*, 2017,10(2):131-138.
- [21] Grant E K, Berger J T. Use of pulmonary hypertension medications in patients with tetralogy of fallot with pulmonary atresia and multiple aortopulmonary collaterals[J]. *Pediatr Cardiol*, 2016,37(2):304-312.
- [22] Van Loon R L, Hoendermis E S, Duffels M G, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist?[J]. *Am Heart J*, 2007,154(4):776-782.
- [23] Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first

(下转 26 页)

(上接 17 页)

- open prospective multicenter study of bosentan therapy[J]. Am Heart J, 2005,150(4):716.
- [24] Kotlyar E, Sy R, Keogh A M, et al. Bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with congenital cardiac disease[J]. Cardiol Young, 2006,16(3):268-274.
- [25] Varela D L, Teleb M, El-Mallah W. Advanced therapies for the management of adults with pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease: a systematic review[J]. Open Heart, 2018,5(1):e744.
- [26] Gruenig E, Michelakis E, Vachieri J L, et al. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study[J]. J Clin Pharmacol, 2009,49(11):1343-1352.
- [27] McLaughlin V, Channick R N, Ghofrani H A, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2015,46(2):405-413.
- [28] Benza R L, Raina A, Gupta H, et al. Bosentan-based, treat-to-target therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results from the COMPASS-3 study[J]. Pulm Circ, 2018,8(1):1568806232.
- [29] McLaughlin V V, Oudiz R J, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006,174(11):1257-1263.
- [30] McLaughlin V V, Benza R L, Rubin L J, 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.
- [31] Han X, Zhang Y, Dong L, et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension Using Initial Combination Therapy of Bosentan and Iloprost[J]. Respir Care, 2017,62(4):489-496.
- [32] Hoeper M M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J, 2006,28(4):691-694.
- [33] Vizza C D, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017,17(1):239.
- [34] Sitbon O, Jais X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study[J]. Eur Respir J, 2014,43(6):1691-1697.