

## 肺动脉高压治疗药物5型磷酸二酯酶抑制剂的Mini卫生技术评估

方灵芝,邱学佳,关丽叶

河北省人民医院 药学部,石家庄 050051

**【摘要】目的** 对肺动脉高压治疗药物5型磷酸二酯酶抑制剂西地那非、伐地那非、他达拉非进行Mini卫生技术评估,为医疗机构的药品遴选提供依据。**方法** 通过检索中国知网、万方、维普数据库、PubMed、the Cochrane Library等中英文数据库及相关政府网站,获取药品适应证、价格、药理作用、指南推荐情况等信息,按照药理学特性、有效性、安全性、经济性、医保属性、基药属性、贮藏条件、有效期、药品使用情况及生产企业状况10项《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》评估细则对西地那非、伐地那非、他达拉非进行药品遴选量化评价,汇总得分并根据评分结果划分推荐级别。**结果** 最终得分西地那非77.3分,伐地那非69.6分,他达拉非71.8分。西地那非为原研药品,在儿童患者中的循证依据最为充分,为此类患者的首选用药;伐地那非和他达拉非日均治疗费用相当,但他达拉非给药频次较少,且在联合用药方面循证证据充足,较伐地那非有明显优势。**结论** 西地那非和他达拉非可作为强推荐,伐地那非可作为弱推荐药品进入医疗机构目录用于肺动脉高压的治疗。

**【关键词】** 技术评估;肺动脉高压;5型磷酸二酯酶抑制剂;西地那非;伐地那非;他达拉非

**【中图分类号】** R974

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)05-0057-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.05.011

### Mini health technology assessment of phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of pulmonary arterial hypertension

FANG Ling-zhi, QIU Xue-jia, GUAN Li-ye

Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

**【Abstract】 Objective** This study was designed to provide references for medical institutions to select phosphodiesterase-5 inhibitors Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension through mini health technology assessment. **Methods** Indications, pharmacological effects, guideline recommendations, prices of drugs and other information of drugs were selected by searching Chinese and foreign databases such as CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, the Cochrane Library and related government websites. Quantitative evaluation of drug selection for Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil according to the 10 medical institutions of a Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions based on pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economics, medical insurance attributes, base medicine attributes, original research attributes, storage conditions, drug validity, global usage status and status of the production enterprise. Then the scores were summarized and combined. The recommendation level was divided according to the scoring results. **Results** Sildenafil and Vardenafil and Tadalafil's final scores were 77.3 and 69.6 and 71.8 respectively. Sildenafil is the original research drug, which has the most sufficient evidence-based evidence in pediatric patients and could be the first choice for children. The average daily treatment cost of Vardenafil was similar to Tadalafil, but the frequency of Tadalafil administration was less, and there was sufficient evidence-based evidence in combination medication, showing obvious advantages over Vardenafil. **Conclusion** Sildenafil and Tadalafil are strongly recommended and Vardenafil is weakly recommended to enter the catalog of medical institutions for the treatment of pulmonary arterial hypertension.

基金项目:河北省2022年度医学科学研究课题计划(20220925)

第一作者:方灵芝,硕士研究生,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail:fanglingzhi99@163.com

**【Key words】** technology assessment; pulmonary arterial hypertension; phosphodiesterase-5 inhibitors; Sildenafil; Vardenafil; Tadalafil

Mini 卫生技术评估(mini health technology assessment)是一种运用循证医学和传统卫生技术评估的原理和方法,基于医院的实际需求,对相关卫生技术做出全面系统评价,为医院决策层引入药品、医疗设备等相关卫生技术提供决策参考的工具<sup>[1]</sup>。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种预后极差的进行性疾病,其特征是肺血管逐步重塑和变性导致肺血管阻力增加,最终导致右心衰竭和死亡<sup>[2]</sup>。PAH的靶向治疗药物有内皮素受体拮抗剂、可溶性鸟苷酸环化酶激动剂、5型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase-5 inhibitors, PDE5i)及前列环素受体激动剂等<sup>[3]</sup>。目前我国上市销售的PDE5i有西地那非、伐地那非、他达拉非3种药物,其中西地那非和他达拉非已被部分国外国家药品监督部门批准用于成人PAH的治疗。尽管我国目前暂无PDE5i治疗PAH的适应证,但由于其疗效可靠、相较于其他作用机制的靶向药价格便宜,已经成为我国PAH的一线治疗药物<sup>[4]</sup>。虽然3种药物的药理作用相近,但价格间差距较大,为医疗机构遴选采购和合理用药带来一定困难,现依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》<sup>[5]</sup>,对西地那非、伐地那非及他达拉非进行综合评价,为医疗决策者遴选、临床合理使用3种药物提供科学决策依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

收集西地那非、伐地那非、他达拉非3种药物药理学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性的资料。

### 1.2 方法

**1.2.1 研究方法** 药品有效性通过查阅医脉通、药智数据、Up To Date、MCDEX等指南检索工具获得。药理学特性、安全性的相关内容通过检索药品说明书、万方医学数据、中国知网、维普网及PubMed、Embase、The Cochrane Library等数据库获得,检索时限为建库至2021年2月。药品是否通过一致性评价通过查询中国上市药品目录集及国家药品监督管理局药品

评审中心政府网站公示公告获得。药品价格通过查询河北省医疗机构药品交易采购平台挂网价格获得。国家医保和基本药物情况通过2019年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》<sup>[6]</sup>及2018年版《国家基本药物目录》<sup>[7]</sup>获得。药品的市场信息及生产企业的相关信息通过查阅欧洲药品管理局、美国食品药品监督管理局、日本药品数据库及国家药品监督管理局网站发布的药品信息及美国《制药经理人》公布的2020年全球制药企业50强目录获得。

**1.2.2 评估细则** 依据《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》<sup>[5]</sup>,采用百分制的评分体系对西地那非、伐地那非及他达拉非进行评价。评价内容共10项,评价内容及分数分配如下<sup>[8]</sup>:①药理学特性(20分);②有效性(20分);③安全性(20分);④经济性(20分);⑤其他属性(20分)。①②③④可体现药品的核心优势,为药品的核心属性,是药品遴选的基础,分值共80分。其他属性分值为20分,其中医保及基本药物情况为政策属性,反映药品的可获得性及政策支持力度,分值共8分;药品的贮藏条件、有效期、全球使用情况、生产企业状况,在一定程度上反映了药品的质量,共12分。每个评估项目细则,均由2名临床药师独立完成,如遇分歧则通过讨论或咨询第3名临床药师解决。

**1.2.3 判定标准** 评分结果为70分以上为强推荐;60~70分,为弱推荐或不推荐;60分以下为不推荐。

## 2 结果

根据上述评估细则,分别从药理学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性5个方面对有关西地那非、伐地那非、他达拉非3种药物进行评估。

### 2.1 药理学特性

**2.1.1 适应证** 2019年Barnes等<sup>[9]</sup>的系统评价显示,目前尚无对PDE5i类药物头对头的研究。指南推荐WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级的患者单药治疗西地那非为Ⅰa级推荐,他达拉非为Ⅰb级推荐,伐地那非为Ⅱb级推荐<sup>[10]</sup>,因此西地那非和他达拉非为临床首选品

种,均得3分,伐地那非得1分。

**2.1.2 药理作用** 肺血管中含有大量的5型磷酸二酯酶,5型磷酸二酯酶是环磷酸鸟苷的降解酶,PDE5i可通过一氧化氮/环磷酸鸟苷通路发挥血管舒张作用<sup>[11]</sup>,起到对PAH的靶向治疗作用<sup>[12]</sup>,西地那非、伐地那非、他达拉非均是有效的PDE5i<sup>[13-16]</sup>,3种药物的药理作用明确,药理作用项下得分均为3分。

**2.1.3 体内过程** 西地那非口服后吸收迅速,平均生物利用度为41%,空腹时口服30~120 min后达到血浆峰浓度,血浆蛋白结合率为96%,平均稳态分布容积为105 L,经细胞色素P450 3A4(CYP3A4)和CYP2C9代谢,主要经粪便排泄,小部分经尿液排泄,终末半衰期3~5 h;伐地那非口服吸收迅速,口服最快可15 min达血浆峰浓度,平均分布容积为208 L,血浆蛋白结合率为95%,主要经肝脏酶系CYP3A4代谢,大部分经粪便排泄,小部分经尿液排泄,终末半衰期为4~5 h;他达拉非单次口服后平均2 h达峰浓度,平均表观分布容积为63 L,主要经CYP3A4代谢,主要经粪便排泄,平均半衰期为17.5 h。3种药物代谢动力学参数完整,得分均为3分。

**2.1.4 药剂学和使用方法** 3种药物说明书均未列

出辅料,主要成分及辅料项下均得0.8分;3种药物均是片剂,不需要他人辅助给药,使用方便项下均得1分,剂型项下均得2分;治疗PAH时西地那非每日3次给药,他达拉非每日1次给药,伐地那非每日2次给药<sup>[10]</sup>,给药频次项下西地那非0.5分,他达拉非1分,伐地那非0.8分。西地那非给药剂量20 mg/次,伐地那非5 mg/次,他达拉非2.5~40 mg/次<sup>[10]</sup>,剂量便于掌握,得分均为1分。

**2.1.5 一致性评价** 西地那非和伐地那非均为进口原研药品,均得5分,他达拉非通过一致性评价,得3分。

## 2.2 有效性

指南及专家共识对3种药物的推荐内容、推荐级别及证据强度见表1。《2015年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会肺动脉高压诊断与治疗指南》<sup>[10]</sup>在用药推荐内容、推荐级别及证据水平最为详细,参考该指南<sup>[10]</sup>对于3种药物的推荐情况,WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级PAH患者的单药治疗中西地那非为推荐等级Ⅰ、证据强度A,评分为18分,他达拉非为推荐等级Ⅰ、证据强度B,评分为17分,伐地那非推荐级别相对较低,为推荐强度Ⅱb、证据等级B,评分为13分。

表1 指南、专家共识中西地那非、伐地那非、他达拉非治疗肺动脉高压的推荐情况

指南及专家共识	推荐药品	推荐内容	推荐级别及证据强度
2018年中国肺高血压诊断和治疗指南 <sup>[4]</sup>	西地那非	多项临床试验证实西地那非可改善我国PAH患者症状和心功能,安全性和耐受性均较好	PAH患者初始单药治疗推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅰ,证据强度A
	伐地那非	伐地那非可显著改善PAH患者的运动耐量、心功能分级和血流动力学参数,且耐受性良好	PAH患者初始单药治疗推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅱb,证据强度B
	他达拉非	多项随机对照临床试验证实他达拉非可改善PAH患者的运动耐量、症状、血流动力学参数并延缓临床恶化时间;AMBITION研究已证实了他达拉非和安立生坦联合治疗的有效性和安全性	PAH患者初始单药治疗推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅰ,证据强度B;PAH患者初始联合他达拉非和安立生坦推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅰ,证据强度B
2015年欧洲心脏病学会/欧洲呼吸学会肺动脉高压诊断与治疗指南 <sup>[10]</sup>	西地那非	可较好地改善PAH患者运动能力、症状和/或血流动力学	PAH患者初始单药治疗推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅰ,证据强度A
	伐地那非	对改善PAH患者的血流动力学和临床恶化时间均有良好的疗效	PAH患者初始单药治疗推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅱb,证据强度B

续表1 指南、专家共识中西地那非、伐地那非、他达拉非治疗肺动脉高压的推荐情况

指南及专家共识	推荐药品	推荐内容	推荐级别及证据强度
	他达拉非	对改善PAH患者运动能力、症状、血流动力学和临床恶化时间均显示良好的效果;他达拉非可联合安立生坦治疗	PAH患者初始单药治疗推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅰ,证据强度B。PAH患者初始联合用药推荐:WHO功能分级Ⅱ~Ⅲ级患者推荐等级Ⅰ,证据强度B
2018年美国胸科医师学院成人肺动脉高压治疗指南 <sup>[17]</sup>	西地那非	对于未经治疗的WHO功能分级Ⅱ级成人PAH患者,可改善6分钟步行距离	强烈推荐、低质量证据
	他达拉非	对于未经治疗的WHO功能Ⅱ级成人PAH患者,可改善6分钟步行距离	未分级的共识声明
2019年欧洲小儿肺血管病网络儿童肺动脉高压的诊断与治疗共识 <sup>[18]</sup>	西地那非	静脉或皮下使用曲前列环素联合1种或2种口服PAH药物(如波生坦、西地那非)可使患者更好地长期生存	推荐级别Ⅱb,证据强度C
	他达拉非	小儿ICU中急性PAH患者,对于平均肺动脉压具有升高迹象的婴儿和儿童,口服他达拉非可作为西地那非的替代治疗方法	推荐级别Ⅱb,证据强度B
2016年欧洲儿童肺高压诊断治疗专家共识 <sup>[19]</sup>	西地那非	静脉或皮下使用去前列环素联合1种或2种口服PAH药物(如波生坦、西地那非)可使患者更好地长期生存	推荐级别Ⅱb,证据强度C
2015年美国心脏协会/美国胸科学会小儿肺动脉高压指南 <sup>[20]</sup>	西地那非	剂量推荐:年龄<1岁者0.5~1 mg/kg tid po;体质量<20 kg者10 mg tid po;体质量>20 kg者20 mg tid po;极早产儿需推迟至视网膜血管形成时使用	推荐级别Ⅰ,证据强度B
	他达拉非	剂量推荐:初始剂量每日0.5~1 mg/kg;最大剂量40 mg/d。仅在>3岁儿童中进行了评估	推荐级别Ⅱa,证据强度B
2015年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识 <sup>[21]</sup>	西地那非、他达拉非	多个研究显示西地那非治疗先天性相关PAH安全有效;他达拉非治疗先天性相关PAH效果良好,且对儿童患者同样安全有效	共识并未对证据级别予以说明
2016年国际肝移植学会实践指南:肝肺综合征与门脉性肺动脉高压的诊断与管理 <sup>[22]</sup>	西地那非	西地那非可改善门静脉PAH患者肺血管阻力、平均肺动脉压,增加心出血量。尽管有显著的血流动力学改善,但大多数报道中门静脉PAH患者的6分钟的步行距离未改变	指南并未对证据级别予以说明
2015年中国成人系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识 <sup>[23]</sup>	西地那非、伐地那非、他达拉非	靶向治疗显著改善了此类患者的预后,除作用于肺血管平滑肌细胞抑制收缩外,也有拮抗平滑肌细胞增殖的作用,可单独或联合治疗未达标的系统性红斑狼疮相关PAH患者	共识并未对证据级别予以说明
2015年中国儿童肺高血压诊断与治疗专家共识 <sup>[24]</sup>	西地那非	2011年欧洲药品管理局批准西地那非用于1~17岁儿童PAH患者,但不推荐儿童使用高剂量的西地那非	共识并未对证据级别予以说明

注:PAH表示肺动脉高压;WHO表示世界卫生组织;ICU表示重症监护病房;tid表示每日3次;po表示口服

## 2.3 安全性

**2.3.1 不良反应** 西地那非、伐地那非及他达拉非的耐受性良好,不良反应相近,常见的不良反应均有头痛、潮红、消化不良和鼻出血<sup>[11,25]</sup>,西地那非常见的不良反应还有视物模糊、视觉异常,严重不良反应有癫痫发作、晕厥,发生率0.01%~0.1%;伐地那非少见视觉障碍的不良反应,罕见严重不良反应有心肌梗死、癫痫发作、心绞痛;他达拉非常见背痛和肌痛的报道,严重不良反应有心肌梗死、听力突然减退或丧失,发生率<2%。不良反应项下西地那非4分,伐地那非4分,他达拉非2分。

**2.3.2 特殊人群用药** 西地那非儿童<sup>[18-20]</sup>、老年人、肝功能异常、肾功能异常患者可用;伐地那非老年人、肾功能异常患者可用;他达拉非儿童、老年人、肾功能异常患者可用。《2021年中国肺动脉高压诊断与治疗指南》<sup>[26]</sup>指出,妊娠PAH患者死亡率高,若妊娠期间被确诊为PAH,最好在孕22周前终止妊娠,选择继续妊娠者,可考虑给予前列环素类似物或PDE5i治疗,可知3种药物可用于妊娠期妇女。综上,是否可在儿童、老年人、妊娠期妇女、哺乳期妇女、肝功能异常、肾功能异常患者中应用项下的得分,西地那非为2、1、1、0、1、1分,伐地那非为0、1、1、0、0、1分,他达拉非为2、1、1、0、0、1分。

**2.3.3 药物相互作用** 3种药物均可增强硝酸酯的降压作用,服用硝酸酯类药物的患者禁止服用3种药物,因此,相互作用项下,得分均为1分。

**2.3.4 其他** 3种药物均有不可逆不良反应的报道,均无致畸致癌报道,均有使患者出现非动脉炎性前部神经缺血性病风险增加的用药警示,因此其他项下得分均为1分。

## 2.4 经济性

**2.4.1 与相同通用名药品比较** 药品日均治疗费用根据河北省医疗机构药品交易采购平台中药品的挂网价格计算获得,药品日均治疗费用=每片药品的价格×每日治疗所需药品的平均片数。西地那非仅辉瑞制药有限公司生产(日均治疗费用123.26元),伐地那非仅德国拜耳保健有限公司生产(日均治疗费用47.59元),与相同通用名药品经济性比较,视为日均治疗费用最低,西地那非和伐地那非得分均为5分;他达拉非(江苏天士力帝益药业有限公司)日均治疗

费用45.05元,河北省网采平台挂网销售的还有美国礼来公司生产的他达拉非,日均治疗费用112.84元,他达拉非(江苏天士力帝益药业有限公司)日均治疗费用在相同通用名药品经济性比较项下最低,得5分。

**2.4.2 与主要适应证可替代药品比较** 河北省网采平台在售的PAH靶向药还有内皮素受体抑制剂波生坦、安立生坦、马昔腾坦,可溶性鸟苷酸环化酶激动剂利奥西呱,通过计算所有PAH靶向治疗药物的日均治疗费用范围为30.00~151.94元,中位数为114.21元,西地那非日均治疗费用高于中位数,得9分,伐地那非、他达拉非日均治疗费用均低于中位数,且他达拉非日均治疗费略低于伐地那非,因此他达拉非13分,伐地那非12分。

## 2.5 政策属性及个性评估

西地那非、伐地那非、他达拉非均不在国家医保及基本药物目录中,均得1分。西地那非常温下保存,有效期60个月,美国、欧洲及日本均上市,均得3分;伐地那非常温下保存,有效期为36个月,美国、欧洲上市,得分分别为3、3、2分;他达拉非常温下保存,有效期为24个月,仅国内上市,得分分别为3、2、1分。辉瑞制药有限公司(西地那非)、德国拜耳保健有限公司(伐地那非)为世界销量前50制药企业,江苏天士力帝益药业有限公司(他达拉非)为工信部2019年度中国医药工业百强榜企业,3种药物分别得3、3、2分。

## 2.6 评估结果及应用推荐

汇总评分结果,最终得分西地那非77.3分,伐地那非69.6分,他达拉非71.8分。根据评分结果应用的推荐<sup>[5]</sup>,医疗机构在新品种引进时,西地那非和他达拉非可作为强推荐、伐地那非可作为弱推荐药品进入医疗机构用药目录用于PAH治疗。

## 3 讨论

经本次药品遴选量化评估结果可知,西地那非、伐地那非、他达拉非有着明显差别:西地那非和他达拉非循证证据较充足,可作为PAH患者靶向治疗的首选,伐地那非循证证据欠充分,可作为PAH治疗的备选药品;西地那非需每日3次给药,伐地那非每日2次给药,患者依从性较差,他达拉非仅需每日1次给药即可,可提高患者依从性;3种药物在特殊人群用药方

面差异较大,医师可根据患者自身情况为患者制定个体化用药方案,如为儿童患者,首选西地那非,次选他达拉非。肝功能异常患者首选西地那非。有眼部基础疾病的患者,为避免西地那非及伐地那非可能诱发的视觉异常的不良反应,可将他达拉非作为首选。

本研究采用的量化评分系统可快速、客观、全面地汇总药品信息,可为新药入院遴选及优化医院药品目录提供客观的参考<sup>[27]</sup>,但该评估方法部分条目的评分标准不够细化,如轻中度肾功能异常可用与重度肾功能异常可用的分值是否相同?使用方法/依从性评价中给药频次每日1次或每日多次应该如何给分?儿童用药的不同年龄段分值是否应该不同?(如新生儿可用与12岁以上儿童可用应该如何评价?)这是该评估方法在后续工作中需要优化和改进的地方。

#### 【参考文献】

- [1] Govender M, Mueller DB, Basu D. Purchasing of medical equipment in public hospitals: the mini-HTA tool [J]. *S Afr Med J*, 2011, 101(11): 807-808.
- [2] 刘娜,胡欣,史爱欣.肺动脉高压新型靶向治疗药物的临床研究进展[J].*中国药房*,2017,28(32):4589-4592.
- [3] Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here[J]. *Eur Respir Rev*,2012,21:321-327.
- [4] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中华心血管病杂志编辑委员会.中国肺高血压诊断和治疗指南2018[J].*中华心血管病杂志*,2018,46(12):933-964.
- [5] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J].*医药导报*,2020,39(11):1457-1465.
- [6] 国家医疗保障局.国家医保局人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知[EB/OL].(2019-08-20)[2021-01-21].[http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art\\_37\\_1666.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html).
- [7] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL].(2018-10-25)[2021-01-21].<http://www.nhc.gov.cn/yaos/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>.
- [8] 吴惠珍,邱学佳,曹格溪.依洛尤单抗和阿利西尤单抗的Mini卫生技术评估[J].*临床药物治疗杂志*,2021,19(11):47-53.
- [9] Barnes H, Brown Z, Burns A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension [J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2019,1(1):CD012621.
- [10] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, 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 Heart J*, 2016,37(1):67-119.
- [11] Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management [J]. *BMJ*, 2018,360:j5492.
- [12] Bhogal S, Khraisha O, Al Madani M, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Ther*. 2019, 26(4): e520-e526.
- [13] Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): update on clinical experience[J]. *Int J Impot Res*, 2002,14 (Suppl):S57-S64.
- [14] Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005,45:987-1003.
- [15] Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil—review of the literature [J]. *Eur J Med Res*, 2002, 7(10):435-446.
- [16] 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*, 2011,183:1723-1729.
- [17] Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline And Expert Panel Report [J]. *Chest*, 2019, 155(3): 565-586.
- [18] Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension: the European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), Endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2019,38(9):879-901.
- [19] Hansmann G, Apitz C, Abdul-Khaliq H, et al. Executive Summary. Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Paediatric Pulmonary Hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK [J]. *Heart*, 2016, 102(Suppl 2):ii86-ii102.
- [20] Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society [J]. *Circulation*, 2015, 132(21):2037-2099.
- [21] 高伟,顾红,胡大一,等.2015年先天性心脏病相关性肺动脉高压诊治中国专家共识[J].*中国介入心脏病学杂志*,2015,23(2):61-69.
- [22] Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension [J]. *Transplantation*, 2016,100(7):1440-1452.
- [23] 国家风湿病数据中心,中国系统性红斑狼疮研究协作组.中国人系统性红斑狼疮相关肺动脉高压诊治共识[J].*中华内科杂志*, 2015,54(1):81-86.
- [24] 周爱卿,傅立军,沈捷,等.儿童肺高血压诊断与治疗专家共识 [J].*中华儿科杂志*,2015,53(1):6-16.
- [25] Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD. Drug treatment of pulmonary hypertension in children [J]. *Paediatr Drugs*, 2020,22(2): 123-147.
- [26] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)[J].*中华医学杂志*,2021,101(1):11-51.
- [27] 薛朝军,赵越,杜雨晗,等.量化评分在医院药品评价中的应用与探索[J].*中国现代应用药学*, 2019, 36(24): 3094-3096.

收稿日期:2021-06-21 本文编辑:李君肇