

5 型磷酸二酯酶抑制药治疗肺动脉高压进展

【作者】 姜蓉 荆志成*

同济大学附属上海市肺科医院肺循环中心 (上海 200433)

【摘要】 5 型磷酸二酯酶 (cGMP 降解酶) 抑制药通过 NO/cGMP 通路扩张血管。由于肺血管系统表达大量的 5 型磷酸二酯酶, 5 型磷酸二酯酶抑制药在肺动脉高压中的临床疗效受到重视。西地那非、伐地那非、他达拉非是口服的、强效选择性 5 型磷酸二酯酶抑制药。多项临床试验证实 5 型磷酸二酯酶抑制药治疗肺动脉高压疗效显著, 目前有关西地那非、伐地那非、他达拉非远期疗效及联合应用等仍需更多循证医学研究证实。

【关键词】 肺动脉高压; 5 型磷酸二酯酶抑制药

【中图分类号】 R543.2;R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2011)-01-0001-05

目前在哺乳动物中已克隆出 21 种磷酸二酯酶 (PDE) 基因, 归纳为 11 大类磷酸二酯酶基因家族 (PDE family), 这些基因家族结构相似, 但功能各异 (见表 1)。由于来源于多种基因的转录和翻译, 加上转录后的剪接不同, 因此可产生众多不同的 PDE 蛋白异构体, 目前已知的 PDE 超过 50 种。PDE 主要功能在于切割水解细胞内的第二信使 cAMP 和 (或) cGMP, 导致其水平下降, 继而使其下游蛋白激酶 G (PKG) 活性减弱, 从而调控各种生物学效应。多数细胞内含有多数不同的 PDE 酶亚型, 但各种 PDE 表达的量以及在亚细胞空间分布不同, 因此造成其功能也各异。目前作用于 PDE 的药物如磷酸二酯酶抑制药已在临床上应用, 用于治疗心血管疾病、哮喘、勃起功能障碍和肺动脉高压等。

1 磷酸二酯酶抑制药的分类

磷酸二酯酶抑制药根据其作用于 PDE 的特性可分为相对非选择性的和选择性的两大类。非选择性抑制药有兴奋药咖啡碱 (caffeine) 和支气管扩张药茶碱 (theophylline), 它们能同时抑制多种 PDE 的催化活性, 因此特异性不强。选择性抑制药又可分为 PDE-3、PDE-4、PDE-5 抑制药等, 如米力农 (milrinone) 可特异性阻抑 PDE-3, 曾用于治疗高血压和心功能衰竭, 但因其可能诱发致命性的心律失

常, 目前临床已很少应用; 还有 PDE-4 抑制药 rolipram, PDE-4A 抑制药 roflumilast 和 cliomilast, 3 者都是潜在的有待开发的非甾体气道消炎药; PDE-5 抑制药, 主要用于勃起功能障碍和肺动脉高压的治疗, 目前已经上市的有西地那非 (sildenafil, Viagra, Pfizer, 1998)、他达拉非 (tadalafil, Cialis, Lilly, 2003) 和伐地那非 (vardenafil, Levitra, Bayer, 2003) 等。

表 1 11 类磷酸二酯酶基因家族 (PDE family)

PDE 家族	PDE 亚家族 (转录剪接数)	主要作用机制	作用底物
1	A(4), B(1), C(5)	脉管平滑肌细胞增生和嗅觉的 Ca^{2+} 调控过程	cAMP/cGMP
2	A(3)	Ca^{2+} 通道、嗅觉、血小板聚集和醛固酮分泌的调节	cAMP/cGMP
3	A(1), B(1)	心肌收缩性、胰岛素分泌和脂解作用的调节	cAMP/cGMP
4	A(8), B(3), C(4), D(5)	调节免疫炎症信号传导、平滑肌张力	cAMP
5	A(3)	阴茎勃起、气管和胃肠道脉管平滑肌张力调控	cGMP
6	A(1), B(1), C(1)	视觉调控	cGMP
7	A(3), B(1)	T 淋巴细胞激活和增殖、骨骼肌代谢调控	cAMP
8	A(5), B(1)	T 淋巴细胞激活	cAMP
9	A(6)	可能维持胞内 cGMP 水平和脉管张力	cGMP
10	A(2)	未知	cAMP/cGMP
11	A(4)	精子获能, 其他功能未知	cAMP/cGMP

* 作者简介: 同济大学医学院内科学教授, 主任医师, 博士研究生导师; 同济大学附属上海市肺科医院心内科主任, 肺循环科及肺循环实验室主任, 心导管室主任, ICU 主任, 医院学术委员会委员; 同济大学医学院青年学者联合会会长。

PDE-5 专一性作用于 cGMP, 主要产生于血管的平滑肌细胞和血小板中。Corbin 等研究显示: PDE-5 呈二聚体结构, 单体分为调节结构域和催化结构域两部分, 其中调节结构域的氨基末端含有一磷酸化位点(丝氨酸 92)和两个变构性的 cGMP 接合位点 a 和 b, 理论上与 cGMP 结合后参与负反馈调节。催化结构域位于羧基末端, 含有两个与 Zn^{2+} 结合的基序 A 和 B, 以及一个 cGMP 接合位点。1986 年辉瑞(Pfizer)公司科学家首先致力于 PDE-5 抑制物的研究, 并在全球首次成功合成一种新的化合物——吡唑啉(pyrazolopyrimidines), 对 PDE-5 有相对高度专一的抑制作用。该化合物的结构式为 $1\{[3-(6,7\text{-二氢-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑}[4,3-d]\text{啉-5-羟基})-4\text{-乙氧苯基}]\text{硫酰}\}-4\text{-甲基哌嗪}$, 当时命名为 UK-92480, 也就是现在众所周知的西地那非。临床前期研究显示该化合物有扩张血管和抑制血小板聚集作用。不久其枸橼酸盐上市, 商品名伟哥(Viagra)。

体外试验显示西地那非对 PDE-5 具有选择性。西地那非对 PDE-5 的选择性大约是 PDE-3 的 4000 倍, 由于后者参与对心肌收缩力的控制, 因此该特点有重要的临床意义。西地那非对 PDE-5 的作用约是对 PDE-6 作用的 10 倍。PDE-6 是存在于视网膜中的一种酶。西地那非对 PDE-6 的选择性相对较低, 但是它在高剂量或高浓度时会导致视觉异常。除人海绵体平滑肌外, 在血小板、血管和内脏平滑肌以及骨骼肌内均有 PDE-5 存在。西地那非对这些组织中 PDE-5 的抑制, 可能是其增强 NO 的抗血小板聚集作用(体外试验)、抑制血小板血栓形成(体内试验)以及舒张外周动静脉(体内试验)的基础。

2 PDE-5 在肺血管中的作用——NO/cGMP 信号通路

组织中 NO(nitric oxide), 又称内皮舒张因子(EDRF), 主要通过 NO 合成酶(NOS)衍生而来。生成的 NO 激活可溶性的鸟嘌呤环化酶, 再使 GTP 转化为 cGMP, cGMP 又激活蛋白激酶 G(PKG), 继

而钾离子通道开放以及细胞内 Ca^{2+} 水平降低, 导致平滑肌舒张; 而 PDE-5 可使 cGMP 水解为 GMP, 从而降低胞内 cGMP 水平, 使平滑肌舒张作用减弱, 这就是 NO/cGMP 信号通路。该通路在肺组织中表现有以下特点: ①肺组织中的 NOS 衍生的 NO 来源于肺血管内皮细胞和气管上皮细胞, 其最显著的刺激为吸气期肺泡的扩张所引起的牵拉作用, 这有利于使有效通气的部位血管扩张和血流增多, 从而维持相对正常的通气/血流比值。②与其他组织如心肌相比, PDE-5 在肺组织中的表达和活性明显增高。因此针对 PDE-5 药物治疗将有助于改善肺循环阻力, 同时对心肌影响较小。③与体循环血管相比, 肺循环血管 PDE-5 表达显著增高, 因此 PDE-5 抑制药西地那非能选择性作用于肺循环血管。

3 PDE-5 抑制药临床应用举例

3.1 西地那非

3.1.1 西地那非发展史 1986 年辉瑞公司开始组建研究小组致力于选择性的 PDE-5 抑制物的研发, 1989 年该小组成功研制出 UK-92480(即西地那非), 并开始了应用 UK-92480 治疗心血管疾病如心绞痛的研究。1993 年, 研究结果显示 UK-92480 的半衰期相对较短(4h)且与硝酸酯类有潜在的相互作用, 因此西地那非在治疗心血管疾病中的适应证没有得到肯定。期间还证实该药主要不良反应为暂时性的头痛、面红、消化不良、肌肉痛、颜色视觉障碍以及阴茎异常勃起等。1994 年有两个临床报道显示单剂西地那非治疗勃起功能障碍的患者获得理想效果。到 1998 年已有 21 个不同的临床试验和 4500 例患者证实口服西地那非治疗勃起功能障碍有效。辉瑞公司因此将材料提交给美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(European Medicine Evaluation Agency, EMEA)审批并很快获得批准, 商品名为伟哥。尽管在勃起功能障碍患者中应用西地那非有引起心肌梗死、卒中和猝死的个例报道, 但后期多中心的临床研究并未证实, 因此这类不良事件可能与应用西地那非无关。同年, Sanchez 发现肺动脉高压患者的肺内存在 PDE-5 基因表达上调, Pfizer 公司为进一步拓展西

地那非的适应证,率先展开静脉应用西地那非治疗肺动脉高压患者对照研究(即 Pfizer study 1024),其间有 80 多例肺动脉高压患者受益,其肺动脉压力和肺循环阻力均显著下降。1998—2002 年,各种研究报道显示口服西地那非治疗肺动脉高压有效,因此促使了一大型、随机对照的多中心的Ⅲ期临床试验,即 SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension)研究,目的是评价西地那非在治疗肺动脉高压中是否存在合法地位。该研究中期结果显示西地那非可以提高肺动脉高压患者运动耐量和改善肺循环血流动力学参数,长期结果显示西地那非长期应用可以维持并提高患者的 6min 步行距离、改善患者心功能分级(NYHA 或)WHO 心功能分级。在此基础之上,FDA 和 EMEA 于 2005 年分别批准西地那非用于肺动脉高压患者的治疗,商品名为 Revatio。

3.1.2 西地那非在 PAH 中的治疗地位 美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)治疗指南指出,确诊肺动脉高压患者首先要做急性血管反应试验以评价其对血管舒张药的反应。急性血管反应试验阳性的患者,一线治疗首选应用钙离子拮抗药(CCB),如果 CCB 反应不理想,对于 NYHA 心功能分级为Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ者,推荐应用其他血管扩张药。NYHA 心功能分级Ⅱ患者目前尚无推荐特异性治疗方案。NYHA 心功能分级Ⅲ患者,依前列醇和波生坦首选,伊洛前列素和 treprostinil 次选。NYHA 心功能分级Ⅳ患者,依前列醇首选,其他血管扩张药也可供选择。目前认为在上述治疗失败或由于各种原因不适宜于上述治疗的患者中,可以考虑选择西地那非治疗。治疗起始剂量推荐 50mg, bid 或 25mg, tid, 如果患者能耐受且效果不理想,可建议在此基础上增加剂量。另外,目前尚不推荐西地那非与其他血管扩张药联合应用。对于血栓栓塞性的肺动脉高压患者首选肺动脉栓子取出术,如果患者没有指征进行此手术,推荐血管扩张药如依前列醇联合华法林治疗,如果上述治疗仍不能获得满意效果,则建议选择应用西地那非治疗。对于其他类型的肺动脉高压尚无确

切的证据推荐应用西地那非治疗。

3.2 伐地那非

伐地那非(vardenafil)商品名为艾力达,是一种新型高选择性的 5 型磷酸二酯酶(phosphodiesterase-5, PDE-5)抑制药,对于男性功能障碍的治疗作用已经广为人知,近年来的研究表明它还可以用于治疗肺动脉高压。临床观察和研究表明伐地那非单独或与其他肺动脉高压靶向治疗药物联合应用对于各种类型肺动脉高压具有一定疗效,而且因其价格比前列环素类药物及内皮素受体拮抗药甚至西地那非便宜,因此其临床应用前景尤为引人注目。但是伐地那非治疗肺动脉高压的临床应用仍处在开放性、前瞻性阶段,尚缺乏多中心大样本的研究资料。

3.3 他达拉非

3.3.1 他达拉非的药代动力学 西地那非半衰期短,每天 3 次服药,且需要联合应用其他药物,患者依从性较差。长效的他达拉非可使患者依从性增加,以使治疗效果最大化。

他达拉非是一种强大长效可逆的 PDE-5 抑制药,可以显著增加 NO 水平和扩张肺血管^[1]。虽然他达拉非自 2003 年起广泛用于治疗勃起功能障碍,但它在治疗肺动脉高压的应用的研究始于近期。有研究证明,他达拉非每次服用 10mg 和 20mg 是安全和耐受的,无严重的负性事件^[1]。FDA 于 2009 年 6 月批准长效 PDE-5 抑制药他达拉非用于肺动脉高压患者的治疗。

他达拉非吸收迅速,健康成年人服用 20mg 他达拉非后,最大中位时间是 2h, $t_{1/2}$ 为 17.5h。健康成年人中,他达拉非与时间和剂量似乎成线性关系,其血浆浓度基本上与剂量成正比。不同于西地那非,他达拉非似乎没有任何食物效应。同波生坦和安贝生坦一样,他达拉非主要在肝脏经 CYP3A4 途径代谢。分布容积为中度(63L),有 94% 与血浆蛋白结合。

有关肺动脉高压药物之间的相互作用,波生坦与他达拉非联用,可导致他达拉非血浆浓度下降 42%,但是他达拉非并不明显改变波生坦的血浆浓

度。已知西地那非和波生坦之间的相互作用,可使波生坦的生物利用度升高 50%,而西地那非的生物利用度下降 63%。然而,在健康志愿者中未见他达拉非和安贝生坦之间药代动力学相互作用的报道。其他与他达拉非作用的药物包括 α 阻滞药、降压药、避孕药、HIV 蛋白酶抑制药、酮康唑和硝酸酯类。

3.3.2 他达拉非治疗肺动脉高压的临床研究 他达拉非临床前的数据非常有限。有一项研究表明,在 7 个低氧诱发的肺动脉高压豚鼠中,给予他达拉非($1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[2], PAP 平均下降 54%,心排血量增加(48 ± 21)% ($P < 0.01$),肺动脉氧分压差下降(74 ± 13)% ($P < 0.01$)。Tsai^[3]用离体大鼠肺动脉研究 3 种类型 PDE-5 抑制药对缺氧性肺血管收缩和肺动脉细胞因子表达的影响,结果显示,西地那非、伐地那非和他达拉非均可引起肺动脉舒张,抑制去甲肾上腺素诱导的肺动脉收缩,呈剂量依赖性,但只有他达拉非抑制低氧相关性肺动脉收缩和减弱低氧诱导的肺动脉 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,其作用机制仍待于进一步研究。

PHIRST 试验^[4]是第一个大规模地研究他达拉非的临床试验,是一为期 16 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究。入选年龄在 12 岁以上,包括特发性、家族性、减肥药相关性、结缔组织病相关性、HIV 感染和先天性心脏病(包括房间隔缺失、静息动脉血氧饱和度 $> 88\%$ 或室间隔缺损/动脉导管未闭手术修补术后至少 1 年)相关性肺动脉高压的肺动脉高压。405 例未服用靶向治疗或服用波生坦基础治疗的患者随机接受口服他达拉非 2.5mg, 10mg, 20mg, 或 40mg, qd 或安慰剂的治疗 16 周。约有 53% 的患者服用过波生坦基础治疗。研究表明:①他达拉非每天 1 次口服 40mg 组提高 6min 步行距离具有统计学意义。②每天 1 次口服 40mg 他达拉非可延迟临床恶化时间、降低临床恶化发生率、改善生活质量($P = 0.04$), WHO 功能分级并无显著改善。然而,在未治疗组,服用他达拉非 40mg 每天 1 次组,37.8% 心功能改善,10.8% 心功能恶化($P = 0.03$),然而,在基础服用波生坦组,心功能改变无统计学意义。这就提出联合临床试验的问

题。③在亚组 93 例患者中,服用他达拉非 20mg 和 40mg 组肺动脉平均压(mPAP)和肺循环阻力(PVR)较安慰剂组改善,但血压改变无意义,服用他达拉非 40mg 组心排血指数(CI)改善具有统计学意义。

同 SUPER 研究一样,PHIRST 试验是在 WHO II 级和 III 级病变的患者中,对他达拉非的使用进行了研究,目前尚未明确这些药物是否对 I 级和 IV 级病变的患者有益。EMA 仅批准西地那非用于有 III 级病变的患者,而 FDA 没有按照 WHO 的分级来限制批准使用的范围。

3.3.3 他达拉非的不良反 在 SUPER 试验中,剂量为 20mg 的西地那非的最常见的不良反应为头痛(46% 对安慰剂的 39%)、消化不良(13% 对 7%)、潮红(10% 对 4%)和鼻出血(9% 对 3%)。在 PHIRST 试验中,剂量为 40mg 的他达拉非的最常见不良反应,与剂量为 20mg 西地那非的不良反 应相似。他达拉非所有的试验剂量(2.5mg, 10mg, 20mg, 40mg)均耐受良好。主要不良反应包括恶心、呕吐、视网膜动脉闭塞、呼吸困难、阴茎勃起异常、食管静脉曲张破裂、低血压、组织细胞增生症、头痛和药物过敏。

4 不确定领域

对 5 型磷酸二酯酶抑制药没有充分疗效反应的患者,可换用另一种药物或者尝试药物联合治疗。有关联合治疗的现有资料有限。短期试验显示,西地那非加用吸入性依洛前列素的联合疗法,在肺血管扩张方面有相加作用。小规模的非双盲研究表明,西地那非(50mg, 口服, tid)联合曲罗尼尔、依前列醇或吸入性依洛前列素是安全的,而且似乎具有相加作用。西地那非与内皮素受体拮抗药联合使用目前没有相关数据的支持。

迄今为止的临床试验都为时较短,并且大多数研究的终点未包括生存指标。将非双盲研究中的生存资料与存档历史数据中的生存资料进行比较,不能代替真正的生存研究。美国心脏病学会 2009 年结合专家意见共识建议,将西地那非或内皮素受体拮抗药作为肺动脉高压的一线疗法,其中肺动脉

西地那非治疗肺动脉高压的研究

【作者】 吴文汇 荆志成

同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心 (上海 200433)

【摘要】 肺动脉高压是一种严重威胁人类身体健康的临床综合征,以肺血管阻力进行性升高为特征,最终发展至右心功能衰竭甚至死亡。5 型磷酸二酯酶抑制药西地那非能选择性抑制 5 型磷酸二酯酶,可有效治疗肺动脉高压。目前已有大型临床研究证实西地那非可改善肺动脉高压患者症状,提高运动能力、生活质量和生存率;也有研究表明西地那非联合伊洛前列素或依前列醇治疗肺动脉高压优于单药治疗。西地那非安全性、耐受性好,最常见不良反应为头痛、腹泻、脸红、鼻衄等。目前有关西地那非治疗剂量、远期疗效及联合应用等仍需更多循证医学研究证实。

【关键词】 西地那非;肺动脉高压;5 型磷酸二酯酶抑制药

【中图分类号】 R543.2;R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0005-07

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种严重威胁人类身体健康的临床综合征,以肺血管阻力(pulmonary vessel resistance, PVR)进行性升高为特征,最终导致右心功能衰竭甚至死亡^[1]。其早期临床表现不明显,多以活动后气促、眩晕或晕厥、胸痛、咯血等为首发症状,如果未经正规治疗,平均生存时间 <5 年^[2]。美国国立卫生研究院(NIH)注册登记研究报道原发性肺高血压(primary pulmonary hypertension, PPH)患者 1、3、5 年的生存率分别为 68%、48% 及 34%^[3]。我国特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)和家族性肺动脉高压(familial pulmonary arterial hypertension, FPAH)患者 1、2、3、5 年的生存率分别为 68%、56.9%、38.9% 及 20.8%^[4]。已有许多研究指出 5 型磷酸二酯酶抑

制药(phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDEI-5)西地那非可有效缓解 PAH 患者症状,增加活动耐量,改善血流动力学参数等^[5-7],且与波生坦、依前列醇等其他治疗肺动脉高压特殊药物相比,西地那非口服方便、价格便宜、对肝脏影响也较小^[8]。目前,西地那非已成为临床治疗肺动脉高压主要药物之一。本文主要综述西地那非的药理、药代学,临床应用现状及进展等。

1 西地那非药理学

肺动脉高压主要病理生理特征包括内皮一氧化氮(nitric oxide, NO)产生减少和肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)及右室心肌 5 型磷酸二酯酶(phosphodiesterase type 5, PDE-5)表达及活性增加^[8]。

NO 可作用于 PASMCs,刺激环磷酸鸟苷(cyclic

高压为 WHO I 级,有功能 II 级或早期 III 级病变。对于患 WHO IV 级病变的患者,应启用肠外类前列素治疗,因其可改善患者的不良短期转归。

【参考文献】

[1] Forge ST, Patterson BE, Bedding AW, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects[J]. British Journal of Clinical Pharmacology. 2005, 61:280-288.

[2] Tessier RB, Azdinello M, Fiori H, et al. Tadalafil improves oxygenation in a model of newborn pulmonary hypertension[J]. Pediatr Crit Care Med, 2008, 9:330-2.

[3] Tsai BM, Turrentine MW, Sheridan BC, et al. Differential effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on hypoxic pulmonary vasoconstriction and pulmonary artery cytokine expression[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81:272-278.

[4] Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2009, 119:2894-903.