

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)注册登记研究报告原发性肺高血压(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] Fargue 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.

guanosine 3',5'-monophosphate, cGMP) 生成,使钾离子通道开放,钙离子通道抑制,从而舒张肺血管,诱导肺动脉壁内的细胞凋亡,抑制细胞增殖和肺动脉重构^[9-10]。此外,NO 作用于右室心肌,刺激 cGMP 生成,抑制 3 型磷酸二酯酶,增加环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的表达及活性,增强右室心肌收缩力。

PDE-5 主要在肺内表达,可降解 cGMP 和 cAMP 等为无活性物质,阻止细胞内信号传递,影响肺血管及右室心肌的结构及功能^[11]。

西地那非能选择性抑制 PDE-5,增强 NO/cGMP 信号通路,松弛肺动脉平滑肌,舒张肺动脉,抑制肺血管平滑肌细胞增生及肺血管重构,同时增强右室心肌收缩力,从而改善肺循环(如图 1)^[9-12]。

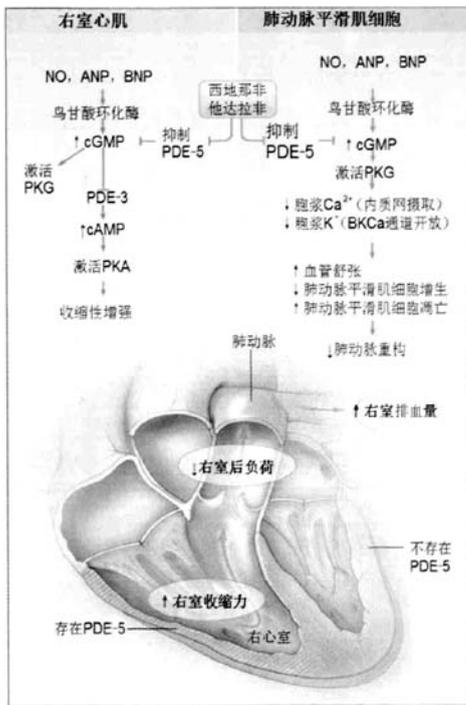


图 1 5 型磷酸二酯酶抑制药治疗肺动脉高压机制

2 药代动力学

2.1 健康志愿者

健康成人口服西地那非吸收快,达峰时间约为 1h,血浆蛋白结合率约为 96%。西地那非主要通

过细胞色素酶 P₄₅₀3A4 代谢,少部分通过 CYP2C9 代谢。代谢产物 N-去甲基化物对 5 型磷酸二酯酶的作用强度约为西地那非的一半。西地那非体内半衰期为 3~5h,总清除率为 41L·h⁻¹,80% 通过消化道排泄,13% 通过肾脏排泄。由于首过效应,西地那非的生物利用度仅有 41%,食物可以减慢西地那非的吸收,延迟达峰时间并降低峰浓度^[13-14]。

2.2 肺动脉高压患者

肺动脉高压患者每日 3 次口服 80mg 西地那非,生物利用度为 43%,较低剂量利用度高。每日 3 次,口服 20mg 西地那非,平均峰浓度约等于 113ng·mL⁻¹。肺动脉高压患者口服西地那非(20~80mg, tid)平均稳态浓度较健康志愿者高 20%~50%^[14]。

2.3 特殊人群

老年人(>65 岁)对西地那非的清除率降低,峰浓度升高,半衰期延长,但游离西地那非浓度仅增加 40%。轻中度肾功能不全(Ccr30~80mL·min⁻¹)对西地那非的药代动力学影响不大,重度肾功能不全(Ccr≤30mL·min⁻¹)者西地那非清除率降低,峰浓度加倍。轻中度肝硬化(Child-Pugh 分级 A 级和 B 级)西地那非血浆浓度时间曲线下面积和峰浓度增加^[14-15]。

3 临床应用

3.1 单独用于治疗肺动脉高压

2005 年 Galie 等完成口服西地那非治疗肺动脉高压的多中心随机对照临床研究(Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension, SUPER)。此研究入选 278 例有症状的肺动脉高压患者(包括特发性、结缔组织病相关性肺动脉高压和先天性体肺分流修补术后肺动脉高压)。结果显示西地那非治疗组(口服 20,40 或 80mg)治疗 12 周后 6min 步行距离(6-minute walking distance, 6MWD)较对照组增加[分别增加 45m(+13%),46m(+13.3%)及 50m(+14.3%)]。3 种剂量均可以降低肺动脉平均压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)(P=0.04, P=0.01, 和 P<0.001)及肺血管阻力(PVR)(P=0.01, P=0.01, 和 P<0.001)。其中

222 例患者继续口服西地那非 80mg 治疗 9 个月, 6MWD 较基线又增加 51m。该研究表明西地那非可提高患者运动耐量、改善肺循环血流动力学, 且与剂量增加无明显相关性。该研究也提示长期服用西地那非可改善患者纽约心功能分级(New York Heart Function Assessment, NYHA)或世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肺动脉高压功能分级, 且不良反应小^[5]。

许多小型临床研究也得出相似结论, 并指出西地那非治疗可以增加心排血指数(cardio index, CI), 改善心肌重构及右心射血分数, 改善患者的 Borg 呼吸困难评分, 降低血浆脑钠肽(BNP)水平, 增加心室偏心排血指数, 减轻右心室质量^[6-7, 16-22]等, 长期服用西地那非还可以提高患者生存率(survival rate, SR)^[7, 20]。

2005 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准西地那非治疗轻中度肺动脉高压^[23], 目前已有许多研究显示西地那非治疗重度肺动脉高压同样有效, 且耐受性好^[17, 24-26]。2007 年 Naveen Garg 等为评估口服西地那非治疗重度肺动脉高压的有效性和安全性, 对 44 例重度肺动脉高压患者(PAP > 70mmHg, 51.7% 为 IPAH 和 48.3% 为艾森曼格综合征)给予西地那非口服治疗(从初始剂量 12.5mg tid 逐渐增加至靶剂量 300mg·d⁻¹)。结果患者的 NYHA、6MWD 显著改善, 血流动力学参数 mPAP、PVR 及 PVR/体循环阻力(SVR)显著降低, CI 显著增加, 主动脉及肺动脉氧饱和度也显著改善, 同时发现西地那非治疗肺动脉高压存在剂量依赖性量效关系, 理想的治疗剂量为 150mg·d⁻¹^[25]。Singh 等^[26]对 20 例肺动脉高压患者(10 例 IPAH 患者和 10 例艾森曼格综合征患者)进行的随机、对照、双盲及交叉研究也得出了相似的结论。

我国也有相关的多中心、非对照、开放性研究报道^[7]。入选的 60 例肺动脉高压患者经口服西地那非 20mg, tid 治疗 16 周后, 6MWD 增加[从 (392.13 ± 91.35) m 至 (467.22 ± 80.38) m; $P < 0.001$], mPVR 显著下降[从 (15.28 ± 8.12) 至

(14.99 ± 7.88) mmHg·min·L⁻¹ (Wood Unit); $P = 0.02$], 平均心排血量(mCO)显著增加[从 (2.39 ± 0.90) 到 (2.75 ± 0.92) L·min⁻¹·m⁻², $P = 0.006$], 体循环平均氧饱和度显著增加[从 (91.44 ± 7.54)% 到 (94.11 ± 4.28)%; $P = 0.002$], 且患者 1 年生存率显著提高(治疗前后生存率分别为 63.3% 和 94.7%, $P = 0.03$)。该结果表明西地那非治疗中国肺动脉高压患者同样有效^[7]。

然而目前仍缺乏西地那非治疗肺动脉高压更长时间(>1 年)的大规模临床研究报道。

3.2 联合治疗

肺动脉高压的发生与多个病理生理学机制有关, 因而针对不同的发病机制联合药物靶向治疗肺动脉高压已经成为治疗领域的热点。目前已有多项以 5 型磷酸二酯酶抑制药联合 NO、依前列醇等的研究报道。

3.2.1 西地那非与前列环素及类似物联合治疗

Wilkins 等^[27]有关 5 例 IPAH 患者联合应用伊洛前列素和西地那非的研究表明: 西地那非联合伊洛前列素治疗较单独西地那非或伊洛前列素治疗降低 mPAP 的效果显著[分别为 (9.4 ± 1.3) mmHg 比 (6.4 ± 1.1) mmHg, $P < 0.05$ 及 (13.8 ± 1.4) mmHg 比 (9.4 ± 1.3) mmHg, $P < 0.009$], 心率和体循环血压变化不大, 且耐受性好, 无明显药物不良反应。Ghofrani 等^[28]对临床恶化的肺动脉高压患者进行联合治疗评估, 在吸入伊洛前列素治疗的同时加用西地那非辅助治疗, 结果显示患者病情稳定, 血流动力学参数和 NYHA 均有显著改善。治疗 3 个月后基础 PVR 进一步下降, 且 6MWD 持续改善 1 年以上。

长期依前列醇基础上合用西地那非治疗肺动脉高压可以显著改善患者运动能力, 血流动力学参数, 推迟病情恶化时间和提高生活质量, 只是不能改善 Borg 呼吸困难评分且增加不良反应发生率^[29]。一项为期 16 周的多中心随机双盲对照试验, 纳入 267 例稳定静注依前列醇治疗的肺动脉高压患者(包括 IPAH, 减肥药、结缔组织病或先天性心脏病相关的肺动脉高压, 并将其随机分为两组, 试验组联合西

地那非(20mg, tid 口服,若能耐受每间隔 4 周加量 1 次,从 20mg 到 40mg,最终至 80mg, tid), 对照组服用相同剂量的安慰剂。97% 患者完成了试验。经过 16 周治疗, 试验组较对照组 6MWD 增加 28.8m (95% CI, 13.9 ~ 43.8m, $P < 0.001$), mPAP 改变 -3.8mmHg (95% CI, $-5.6 \sim -2.1\text{mmHg}$), CO 增加了 $0.9\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ (95% CI, $0.5 \sim 1.2\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$), 临床恶化时间推迟, 发生临床恶化事件的比例相对较少(0.062 与 0.195, $P = 0.002$), 且试验组较对照组健康相关生活质量明显改善, 只是两组的 Borg 呼吸困难评分未见明显差异, 西地那非组不良反应相对较多²⁹。

Stiebellehner 等报道了 3 例对长期静脉输注依前列醇反应不敏感的肺动脉高压患者, 联合应用西地那非治疗后 6MWD 获得改善, mPAP 及 PVR 降低, 且没有严重的不良反应发生³⁰。

有报道指出西地那非联合贝前列素治疗相关性肺动脉高压可以降低肺动脉压和 PVR (31%), 显著改善患者 3MWD 和 NYHA, 且没有不良反应³¹。

TRIUMPH (Double Blind Placebo Controlled Clinical Investigation Into the Efficacy and Tolerability of Inhaled Treprostinil Sodium in Patients With Severe Pulmonary Arterial Hypertension) 随机对照双盲多中心临床试验研究了波生坦或西地那非联合曲前列素吸入治疗肺动脉高压的效果, 入选 235 例至少已持续应用波生坦或西地那非治疗 3 个月的肺动脉高压患者 [NYHA III 级 (98%) 或 IV 级, 6MWD 200 ~ 450m], 并令其随机吸入曲前列素 (最大剂量 $54\mu\text{g}$) 或安慰剂每天 4 次, 持续 12 周。结果表明已应用波生坦或西地那非治疗的患者联合曲前列素治疗肺动脉高压可以改善患者的运动耐量和生活质量, 且安全、耐受性好, 但未推迟患者的临床恶化时间, 未改善 Borg 呼吸困难评分³²。

3.2.2 西地那非与内皮素受体拮抗药 (endothelin receptor antagonists, ERA) 的联合治疗 一项有关波生坦联合西地那非治疗艾森曼格综合征的随机

对照双盲交叉设计的研究, 对 21 例艾森曼格综合征患者应用波生坦治疗 9 个月。治疗 3 个月时, 随机联合西地那非或安慰剂治疗 3 个月, 之后 3 个月行交叉试验, 记录基线及 3、6、9 个月时患者的 6MWD, 氧饱和度, NT-ProBNP, NYHA, 右心导管和磁共振检查结果。结果显示波生坦联合西地那非治疗不能明显改善患者 6MWD (21m 对 8m, $P = 0.48$), 但可以增加静息氧饱和度 (2.9% 对 -1.8% , $P < 0.01$)³³。

一项开放性, 多中心, II 期临床研究对波生坦治疗至少 3 个月的患者行右心导管检查评估吸入 NO 和口服单剂西地那非 (25mg) 所致急性血流动力学影响, 结果发现波生坦联合西地那非可以诱导出额外的血流动力学改善³⁴。也有研究对 IPAH 等 10 例波生坦治疗效果不明显的患者联合西地那非治疗 6 个月, 发现波生坦单药及联合西地那非治疗肺动脉高压 6MWD 无显著性差异³⁵。

3.2.3 其他联合治疗 Lepore 等对 9 例 IPAH 患者单用西地那非 50mg 和联用 NO 后血流动力学变化情况的研究结果显示, 联合治疗可以使 PAP 和 PVR 下降, 并且下降程度和心排血指数的改善程度相一致³⁶。

1 例 40 岁女性特发性肺动脉高压患者, NYHA III 到 IV 级, 因右向左分流导致的严重血流动力学异常及严重低氧血症入院, 联合应用西地那非和伊洛前列素治疗, 之后联用内皮素受体拮抗药西他生坦, 导致右向左分流逆转, 氧合能力增加, 心功能改善³⁷。

有研究评估西地那非联合硝酸盐治疗 3 例患有肺动脉高压和体循环低血压心力衰竭患者的效果。结果表明西地那非联合硝酸盐类可以选择性扩张肺血管, 且不会引起低血压、晕厥和头晕等不良反应³⁸。

3.3 西地那非在小儿科中应用

目前已经有一些有关于西地那非治疗儿童肺动脉高压的研究报道³⁹⁻⁴³, 指出西地那非可以有效改善儿童肺动脉高压患者的运动耐量, 氧合指

数,氧饱和度,并显著降低儿童患者术后肺动脉收缩压(sPAP)。其中有研究指出先天性心脏病术后有中重度肺动脉高压的患者应用西地那非可以有效控制 PAP,减少肺高压危象的发生率,且停药后无 PAP 反跳现象⁴⁰。Raposo - Sonnenfeld 等⁴¹进行的一项开放性研究指出长期口服西地那非可以显著改善肺动脉高压患儿的 6MWD 及患儿的 WHO 心功能分级,早期应用还可以提高患儿生存率,但该研究并未观察到长期应用西地那非对患儿血流动力学的显著影响。

一项波生坦联合西地那非治疗肺动脉高压(患者平均年龄 12.9 岁)的开放性研究指出两药物联用可以有效改善患者 6MWD, NYHA, 经皮氧饱和度,最大携氧能力及 mPAP,且无明显肝功能损害,血压异常等不良事件发生⁴²。

为评价不同剂量西地那非对因先天性心脏病所致肺动脉高压的患儿血流动力学和换气功能的影响,Raja 等进行了一项前瞻性研究,给予儿科重症监护病房(intensive care unit, ICU)中 10 例因先天性心脏病所致肺动脉高压患儿 NO 的同时通过胃管每隔 4h 给予西地那非 1 次(剂量递增,为 $0.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $2.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),直到拔管。所有患儿分别于给药前和给药 60min 后进行血流动力学和动脉血气测量。结果显示:各剂量西地那非均可显著降低 PAP,且对全身动脉压及中心静脉压无明显影响;使用 $2.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的西地那非可以降低动脉血氧分压,但降低程度不明显;4 种剂量的西地那非之间没有显著差别。因此研究者认为,对于因先天性心脏病所致肺动脉高压患儿,每隔 4h 使用西地那非 $0.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗和每隔 4h 使用西地那非 $2.0\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗效果相当⁴³。

4 治疗方法

根据 SUPER 试验结果,美国 FDA 及欧洲药品评价局(European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, EMEA)均推荐西地那非的使用剂量为 $20\text{mg}, \text{tid}, \text{po}$ ⁵。但是西地那非对血流动力学的影响

是呈剂量依赖性的,随着口服西地那非剂量的增加($40\sim 80\text{mg}, \text{tid}$)疗效也随着增加,且剂量滴定研究指出西地那非口服剂量在 $225\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 以上才可以增加体能的改善程度²⁴。因此实践中推荐西地那非初始剂量为 $20\text{mg}, \text{tid}, \text{po}$,之后每 2 周增加 1 次,直到最大剂量($80\text{mg}, \text{tid}$)或出现剂量依赖性不良反应(如头痛,鼻充血或消化不良)后维持治疗。

有关儿童肺动脉高压患者应用西地那非的剂量, Huddleston 等通过既往的临床研究总结为 $0.3\sim 8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。有研究提示西地那非治疗儿童肺动脉高压患者并不存在明显的剂量相关性量效关系,但此结果仍需大型试验加以证明³⁹。

5 不良反应

众多西地那非治疗肺动脉高压患者的临床试验均显示其耐受性较好,少见严重不良反应。SUPER 临床试验表明口服 20mg 西地那非最常见的不良反应有头痛(46%, 对照组为 39%)、消化不良(13% 对 7%)、面红(10% 对 4%)、鼻衄(9% 对 1%)⁵。

西地那非用于治疗勃起功能障碍(ED)时,有患者出现视觉问题(如色觉异常,光敏感性增加,事物模糊等),甚至突发单侧或双侧视力减弱或丧失,即非动脉缺血性视网膜病(nonarteritic ischemic optic neuropathy, NAION),导致部分患者永久性失明⁵。这很可能由于西地那非作用于视网膜中 PDE6 所致^{8,14}。

既往应用西地那非过程中有出现阴茎解剖变形(如成角,纤维空洞形成或 Peyronie 病)及阴茎异常勃起等不良反应,尤其患镰刀细胞贫血,多发骨髓瘤或白血病等疾病的患者,此不良反应发生率增高,若治疗不及时,可导致阴茎组织损伤及永久性障碍¹⁴。

此外,目前还有报道 PDEI-5 治疗 ED 时造成突发性感觉神经性耳聋⁴⁴。

6 注意事项

西地那非与酮康唑、利托那韦、沙奎那韦、红霉素、葡萄柚、西咪替丁、氟伏沙明、他克莫司等共同

经细胞色素 P₄₅₀ CYP3A4 和 2C9 代谢途径,故这些药物与西地那非合用可以导致其代谢下降、血浆浓度升高。

有研究指出波生坦及西地那非联合应用可以增加肝脏损害风险,西地那非可使波生坦的血浆浓度升高,波生坦诱导 CYP3A4 系统降低西地那非的血浆浓度,因此联合应用时建议检测血药浓度^[14]。

总之口服 PDEI-5 西地那非可以有效治疗肺动脉高压,不仅可改善血流动力学,也可改善症状,提高运动能力,生活质量和生存率。西地那非与伊洛前列素、依前列醇、波生坦联用治疗效果增加,但与波生坦联用时需监测血药浓度。西地那非治疗肺动脉高压安全性、耐受性好,但仍需警惕低血压、视觉及生殖器相关严重不良反应。有关于西地那非治疗剂量、疗效及联合应用等方面仍需更多的循证医学研究以支持。

【参考文献】

[1] Melaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association; developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc, and the Pulmonary Hypertension Association[J]. *Circulation*, 2009, 119: 2250-2294.

[2] Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation[J]. *Circulation*, 1994, 89: 1733-1744.

[3] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1991, 115: 343-349.

[4] Jing Z C, Xu X Q, Han Z Y, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2007, 132: 373-379.

[5] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2148-2157.

[6] Wong RC, Koh GM, Choong PH, et al. Oral sildenafil therapy improves health-related quality of life and functional status in pulmonary arterial hypertension[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 119: 400-402.

[7] 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: 911-915.

[8] Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1864-1871.

[9] Crosswhite P, Sun Z. Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Hypertens*, 2010, 28: 201-212.

[10] Michelakis ED. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension[J]. *Heart Fail Rev*, 2003, 8: 5-21.

[11] Wharton J, Strange JW, Moller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172: 105-113.

[12] Li B, Yang L, Shen J, et al. The antiproliferative effect of sildenafil on pulmonary artery smooth muscle cells is mediated via upregulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and degradation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation[J]. *Anesth Analg*, 2007, 105: 1034-1041.

[13] Nichols D J, Muirhead G J, Harness J A. Pharmacokinetics of sildenafil after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53: 5S-12S.

[14] Pfizer Ltd. REVATIO U. S. Physician Prescribing Information. 2007[online]. Available from URL: http://media.pfizer.com/files/products/uspi_revatio.pdf [Revised: 11/2009].

[15] Muirhead GJ, Wilner K, Colburn W, et al. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2002, 53: 21S-30S.

[16] Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2003, 108: 2066-2069.

[17] Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension[J]. *Am Heart J*, 2006, 151: 851.

[18] Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, et al. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2004, 125: 580-586.

[19] Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 1292-

1297.

- [20] Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, et al. One – year follow – up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno – occlusive disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2005, 38:185-195.
- [21] Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension; a randomized, placebo – controlled, double – blind, crossover study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43:1149-1153.
- [22] Bharani A, Mathew V, Sahu A, et al. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate – to – severe pulmonary hypertension[J]. *Indian Heart J*, 2003, 55:55-59.
- [23] FDA updates labeling for erectile dysfunction drugs[J]. *FDA Consum*, 2005, 39:3.
- [24] Oliveira EC, Amaral CF. [Sildenafil in the management of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children and adolescents][J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2005, 81:390-394.
- [25] Garg N, Sharma M K, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension; clinical efficacy and dose response relationship[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 120:306-313.
- [26] Singh T P, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo – controlled, double – blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension[J]. *Am Heart J*, 2006, 151:851.
- [27] Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2001, 104:1218-1222.
- [28] Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 136:515-522.
- [29] Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long – term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension; a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149:521-530.
- [30] Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, et al. Long – term treatment with oral sildenafil in addition to continuous IV epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2003, 123:1293-1295.
- [31] Miwa K, Matsubara T, Uno Y, et al. Combination therapy with oral sildenafil and beraprost for pulmonary arterial hypertension associated with CREST syndrome[J]. *Int Heart J*, 2007, 48:417-422.
- [32] McLaughlin VV, Benza RL, Rubin LJ, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension; a randomized controlled clinical trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55:1915-1922.
- [33] Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo – controlled, double – blinded trial [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31:1124-1131.
- [34] Gruenig E, Michelakis E, Vachiery JL, 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 – I study[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49:1343-1352.
- [35] Porhownik NR, Al – Sharif H, Bshouty Z. Addition of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension with inadequate response to bosentan monotherapy[J]. *Can Respir J*, 2008, 15:427-430.
- [36] Lepore JJ, Dec GW, Zapol WM, et al. Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24:1950-1956.
- [37] Pitsiou GG, Chavouzis N, Nakou C, et al. Successful up – front combination therapy in a patient with idiopathic pulmonary hypertension and patent foramen ovale: an alternative to epoprostenol therapy[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28:651-653.
- [38] Stehlik J, Movsesian MA. Combined use of PDE-5 inhibitors and nitrates in the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2009, 15:31-34.
- [39] Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, et al. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients[J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30:871-882.
- [40] Peiravian F, Amirghofran AA, Borzouee M, et al. Oral sildenafil to control pulmonary hypertension after congenital heart surgery[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2007, 15:113-117.
- [41] Raposo – Sonnenfeld I, Otero – Gonzalez I, Blanco – Aparicio M, et al. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 60:366-372.
- [42] Lunze K, Gilbert N, Mebus S, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, 36:32-38.
- [43] Raja SG, Danton MD, Macarthur KJ, et al. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007, 21:203-207.
- [44] Mukherjee B, Shivakumar T. A case of sensorineural deafness following ingestion of sildenafil[J]. *J Laryngol Otol*, 2007, 121:395-397.