

扩血管药物治疗原发性肺动脉高压

张隽 王辰 (首都医科大学附属北京朝阳医院 北京 100020)

中图分类号:R544.11

文献标识码:B

文章编号:1672-3384(2003)-04-0039-03

原发性肺动脉高压(primary pulmonary hypertension, PPH)是一种恶性肺血管疾病,其基本病理特点为肌型小动脉丛样病变,血管腔逐渐闭塞,肺动脉压进行性升高^[1]。PPH在普通人群中的发病率大约为1/100万~2/100万。如果诊断后未经治疗,平均存活时间为2.8年,经过治疗的患者存活时间可超过10年。肺血管收缩是原发性肺动脉高压(PPH)时肺循环阻力增高的因素之一,因此,早在1951年就有人尝试用扩血管药物治疗PPH。目前在大多数研究中心,临床可供选择的用于治疗PPH的扩血管药物主要包括以下4类:腺苷(静脉注射)、一氧化氮(吸入)、钙拮抗剂(口服)、前列腺素(静脉注射)。长期治疗仅推荐使用钙拮抗剂和前列腺素,本文简述这方面的研究状况。

1 钙拮抗剂

1.1 急性扩血管药物反应性试验

所有PPH患者均应行右心导管检查以明确诊断,同时进行急性扩血管药物反应性试验,后者的目的是评价对扩血管药物的反应,从而选择对扩血管药物有反应的患者,应用扩血管药物进行长期治疗^[2]。

试验前尽可能停用所有对心血管系统有影响的药物,停药时间至少为药物半衰期的5倍。行右心导管检查,获得患者的基础血流动力学参数,观察应用扩血管药物后血流动力学参数的改变。具体用药如下:硝苯吡啶口服首剂20mg,每1h递增20mg,最大剂量(累积量)为200mg。硫氮草酮首剂口服60mg,每1h递增60mg,最大剂量(累积量)为600mg。当血流动力学参数改变达阳性结果或体循环收缩压<90mmHg或出现不良反应时终止实验。

根据应用扩血管药物后血流动力学参数的改变,可将患者分为以下4种^[3]:①有反应者:肺血管阻力(PVR)下降>20%,伴平均肺动脉压(mPAP)下降>20%;②阻力反应者:PVR下降>20%,不伴mPAP下降(阻力反应者与有反应者同样评估和治疗);③无反应者:PVR无明显改变;④不良反应者:PVR无明显改变,并出现症状性体循环低血压伴平均体循环压

下降>20%,心脏指数不变或降低。

1.2 应用指征

钙拮抗剂治疗肺动脉高压,能够改善患者的症状和血流动力学异常,提高患者的存活率。有报道说钙拮抗剂对肺动脉高压患者的血流动力学效应可持续至5年。由于钙拮抗剂能够导致肺循环和体循环的血管舒张,因此,只有那些存在肺血管收缩,即急性扩血管药物反应性试验阳性的PPH患者,才有可能从中受益。

应用指征:急性扩血管药物反应性试验阳性,同时具有下列三者之一:①心脏指数>2.1L/(min·m²);②肺动脉血氧饱和度>63%;③右房压<10mmHg的患者推荐长期应用钙拮抗剂。

因钙拮抗剂能够扩张体循环且具有负性肌力作用,若患者已存在右心功能障碍,则有可能加重损害,有报道仅右房压<10mmHg的患者使用才有可能提高生存率。而对于有明显左心功能障碍的患者,使用钙拮抗剂后可能加重心衰而增加死亡率。

对于急性扩血管药物无明显反应,同时心脏指数>2.1L/(min·m²)和(或)肺动脉血氧饱和度>63%和(或)右房压<10mmHg的患者,钙拮抗剂可能并无益处而且可能产生副作用,故不推荐使用。若患者的心脏指数≤2.1L/(min·m²)和(或)肺动脉血氧饱和度≤63%和(或)右房压≥10mmHg,应避免使用钙拮抗剂。

1.3 剂量

在无右心室功能损害的情况下,使用硫氮草酮和硝苯地平较为适宜。存在右心室功能损害时可考虑应用氨氯地平,有报道该药对于慢性心衰患者不增加死亡率^[4],短期应用能够舒张肺血管,但长期疗效有待于进一步研究。

使用钙拮抗剂时宜从小剂量开始,根据患者的临床症状、血压、血氧饱和度和运动耐力逐渐增加剂量。硝苯吡啶和硫氮草酮的最大剂量分别为240mg/d和900mg/d。Rich等^[5]给PPH患者口服硝苯地平,自20mg、q8h开始,在6周内逐渐增至急性扩血管药物

反应性试验所确定的总剂量。将总剂量分次口服, q6~8h。若出现明显的副作用则减少单次给药剂量并增加给药次数。如 80mg、q8h 的给药方案出现明显的副作用时, 则调整为 60mg、q6h 或 40mg、q4h, 每日用药总剂量保持不变。长期使用过程中勿突然减量或停药。有 1 例患者曾在短期内将硝苯地平由 160mg 减量至 40mg, 2 周后患者因出现右心衰竭而死亡。

1.4 不良反应

钙拮抗剂的不良反应主要包括: 体循环低血压、低氧血症、肺动脉高压恶化、心律失常及右心室功能不全加重等。

2 前列腺素

2.1 应用指征

前列腺素是花生四烯酸的代谢产物, 主要由血管内皮细胞产生, 可使细胞内 cAMP 的浓度增高, 产生强烈的血管舒张作用。长期应用能够抑制血小板聚集、肺血栓形成及肺血管床的重建, 减轻内皮细胞的损伤和高凝状态, 改善血液动力学状况, 降低肺血管阻力^[6], 从而减轻症状, 提高功能分级, 提高生存率。

PPH 患者符合下列条件应考虑长期应用前列腺素进行治疗: 修改的肺动脉高压 NYHA (纽约心脏病协会) 功能分级为 NYHA III / IV, 同时 $CI \leq 2.1 L / (min \cdot m^2)$, 和(或) $SvO_2 \leq 63\%$, 和(或)右房压 $\geq 10mmHg$ 。应用前列腺素时不必考虑患者在右心导管检查时是否对扩血管药物有反应, 因为即使缺乏急性扩血管反应, 长期应用前列腺素亦可降低肺动脉高压, 其机制可能与抑制肺血管重建有关。对于所有常规药物治疗无效的患者, 在进行肺移植前均要先考虑该种治疗。

2.2 剂量

在英国临床常用的前列腺素有 2 种, 即依前列醇 (Epoprostenol) (已批准用于严重 PPH 的治疗) 及伊洛前列素 (Iloprost)。依前列醇通常保存于甘氨酸缓冲液中 ($pH = 10.5$), 其进入血液循环后 5min 内即可失活^[7]。伊洛前列素的 $pH = 8.3$, 半衰期大于 13min, 它具有与依前列醇相似的分子结构, 通过依前列醇的血管内皮受体发挥作用^[8]。由于前列腺素的半衰期很短, 仅有数分钟, 用药需使用便携式注射泵持续静脉注射。

依前列醇的起始剂量为 $2ng / (kg \cdot min)$, 伊洛前列素的起始剂量为 $1ng / (kg \cdot min)$, 然后每周增加剂量, 直至最大耐受剂量。应用前列腺素期间, 其他常规治疗继续进行。若开始应用前列腺素之前即有临床恶化的依据, 应停用钙拮抗剂。用药期间无论

任何时候, 只要患者因肺动脉高压而重新出现症状, 则前列腺素应增加剂量。

2.3 不良反应

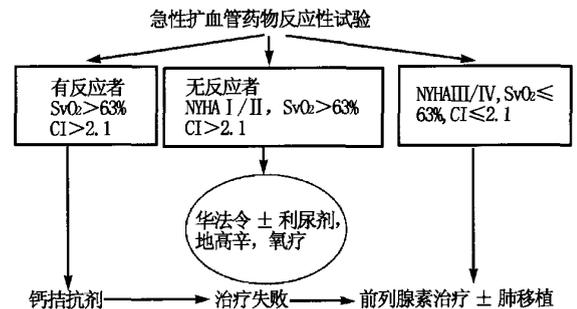
不良反应包括头痛、面红、腹痛、腹泻、关节痛和肌肉痛等。由于血管通透性增高, 可能导致腹水和肺水肿。并发症主要与药物输注系统相关, 如导管感染、血栓形成。一旦发生感染, 则会加重 PPH 并有可能导致死亡。另外, 前列腺素价格昂贵。据英国 1999 年的统计显示, 每位应用前列环素和伊洛前列素治疗的肺动脉高压患者, 第一年的费用分别高达 45 000 和 37 000 英镑。上述两种原因在一定程度上限制了前列腺素的广泛应用。

3 其他药物治疗

PPH 是一种严重的进行性发展的疾病, 近年来其治疗逐渐规范化, 目前在英国已制定了肺动脉高压的临床治疗指南 (治疗方案见图 1)。虽然 PPH 的药物治疗方法尚有限, 但一些新型药物的应用, 如内皮素受体拮抗剂及磷酸二酯酶 5 抑制剂等, 给 PPH 的治疗带来了新的曙光 (见表 1)。

表 1 肺动脉高压的药物治疗

药物分类	实验结果	药物	剂量和用法
抗凝剂	对于对钙拮抗剂有反应和无反应的 PPH 患者均可提高生存率 ^[9]	华法林	使国际标准化比值 (INR) 维持在 2.5 ~ 3
内皮素受体拮抗剂	提高患者的步行距离及使血液动力学状况改善, 延缓临床恶化 ^[10]	Bosentan	吸入: $20\mu g / 次, 5 \sim 12 次 / d$
磷酸二酯酶 5 抑制剂	提高功能分级, 增加步行距离, 降低肺动脉压 ^[11]	Sildenafil	口服: 起始剂量 $62.5mg, bid$; 靶剂量为 $125mg, bid$
医学食物	急性降低肺血管阻力 ^[12]	L-精氨酸	口服 (粉末、胶囊): $62.5mg, bid$



注: CI: 心脏指数; SvO_2 : 肺动脉血氧饱和度

图 1 肺动脉高压的治疗方案

参考文献

- [1] IAbenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite - suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group. *N Engl J Med*, 1996, 335:609 ~ 616
- [2] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1997, 336:111 ~ 117
- [3] Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 1985, 110:1200 ~ 1204
- [4] Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. *N Engl J Med*, 1996, 335:1107 ~ 1114
- [5] Rich S, Brundage BH. High - dose calcium channel - blocking therapy for primary pulmonary hypertension; evidence for long - term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*, 1987, 76:135 ~ 141
- [6] McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002, 106: 1477 ~ 1482
- [7] Haslam RJ, McClenaghan MD. Measurement of circulating prostaglandin. *Nature*, 1981, 292:364 ~ 367
- [8] Bugiardini R, Galvani M, Ferrini D. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1986, 58:453 ~ 459
- [9] Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992, 327: 76 ~ 81
- [10] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002, 346: 896 ~ 903
- [11] Wilkens H, Guth A, Konig J, et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001, 104: 1218 ~ 1222
- [12] Mehta S, Stewart DJ, Langleben D, et al. Short - term pulmonary vasodilation with L - arginine in pulmonary hypertension. *Circulation*, 1995, 92: 1539 ~ 1545

兰索拉唑 (Lansoprazole)

1 概述

兰索拉唑的化学式为 $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, 原料药为白色或呈白褐色的无味晶体粉末。本品一般为缓释制剂, 两种规格: 15mg/粒和 30mg/粒, 内含药物的肠溶颗粒。

2 药理学资料

2.1 药物代谢动力学

兰索拉唑的缓释胶囊含药物的肠溶包衣颗粒, 进入肠道后开始释放药物且吸收迅速, 口服该药 1.7h 后血中药物达到峰浓度。单剂量口服该药 15 ~ 60mg 后其血浆药物峰浓度 (C_{max}) 与药 - 时曲线下面积 (AUC) 约成正比关系; 多剂量口服该药其药代动力学特性无改变且无药物蓄积。

2.1.1 吸收 兰索拉唑吸收迅速, 口服 1.7h 后血中药物达到峰浓度, 相对生物利用度约为 80%。在健康者体内该药的平均血浆半衰期 (\pm SD) 为 (1.5 \pm 1.0)h。饭前服用, 食物对药物吸收无显著影响; 非禁食条件下进餐 30min 后服用本品其 C_{max} 及 AUC 可降低约 50%。

2.1.2 分布 兰索拉唑的血浆蛋白结合率为 97%, 且血药浓度在 0.05 ~ 5.0 μ g/mL 范围内该值为恒量。

2.1.3 代谢 兰索拉唑绝大部分在肝脏代谢。其最终代谢途径主要为亚磺酰基羟基化和转化为砒类衍生物, 这些代谢物几乎无抗酸分泌活性。研究认

为, 兰索拉唑是通过转化为作用于胃壁细胞微管 (而非体循环) 中 $H^+ - K^+ - ATP$ 转运酶的两种有抑制胃酸分泌作用的活性成分而起作用的。由于本品的血浆消除半衰期并不能直接反应其体内抑制胃酸分泌的持续时间, 因此, 尽管兰索拉唑的半衰期小于 2h, 但其抑酸作用可持续 24h 以上。

2.1.4 消除 单剂量口服兰索拉唑, 药物经肾脏完全以代谢物形式排泄。以 ^{14}C 标记的兰索拉唑经单剂量口服给药实验表明, 该药的代谢产物主要有两种消除途径: 约 1/3 经肾脏排泄, 约 2/3 经粪便排泄。

2.1.5 特殊人群 ①老年人: 兰索拉唑在老年人体内清除率降低, 其消除半衰期约延长 50% ~ 100%, 尽管如此, 该药在老年人体内的平均消除半衰期只有 1.9 ~ 2.9h, 故每日一次多剂量给药并不会造成药物蓄积, 该药在老年人体内的血浆峰浓度亦不提高。②儿童: 目前尚无 18 岁以下人群的兰索拉唑药代动力学资料。③性别: 本品的药代动力学参数和抑酸效果不存在性别差异。④肾功能不全: 肾功能不全患者的兰索拉唑消除半衰期缩短, 游离和结合药物的总 AUC 降低, 血中游离药物的 AUC 与肾损害的程度无关, C_{max} 和半衰期与肾功能正常者无差异。严重肾功能不全的患者单剂量口服 60mg 本品, 其血浆蛋白结合率将降低 1.0% ~ 1.5%。⑤肝功能不全: 不同程度慢性肝病患者的本品平均血浆半衰期最低可延长