

贝前列素治疗肺动脉高压的临床应用

【作者】 赵勤华 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】 贝前列素钠是首个具有口服活性的前列环素类似物,目前已在日本和韩国等国家批准治疗肺动脉高压。多项临床研究显示,单用贝前列素治疗肺动脉高压的短期疗效肯定,但远期疗效可能随时间的延长而减弱。小规模临床研究显示,贝前列素联合西地那非或内皮素受体拮抗药治疗可能利用药物的不同作用机制使临床效益最大化,因此联合治疗有望成为有效、安全、经济的治疗方案。

【关键词】 贝前列素;肺动脉高压;联合治疗

【中图分类号】 R543.2; R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0031-04

前列环素类似物是靶向治疗肺动脉高压(PAH)的最早上市一类药物,里程碑式改变了肺动脉高压患者的预后差。包括静脉输注依前列醇(poprostenol)、皮下注射曲前列环素(treprostinil)、吸入性伊洛前列素(iloprost)以及口服贝前列素(beraprost)。

目前除贝前列素是通过口服给药之外,其他前列环素类药物都需要静脉注射或者皮下注射或者雾化吸入。就给药方式而言,口服最方便,虽然由于吸收,血药浓度稳态时间,半衰期等因素,贝前列素对血流动力学方面的影响不易控制,但贝前列素和其他类型靶向治疗药物联合使用,仍然有令人兴奋的表现。目前贝前列素已在日本和韩国等国家批准治疗肺动脉高压。

1 药理学特性

前列环素(PGI₂)是膜磷脂释放的花生四烯酸的代谢产物,主要由血管内皮细胞产生。PGI₂通过刺激环磷酸腺苷(cAMP)的生成引起肺血管平滑肌舒张并抑制平滑肌的生长,同时有强大的抗血小板聚集作用。PGI₂可以促使内皮细胞释放一氧化氮(NO),而NO促使PGI₂生成增加。PGI₂也有抑制血管平滑肌细胞和肺成纤维细胞合成胶原的作用。PGI₂在正常pH时水解成无活性的6-酮-PGF₁α,在人体中(37℃, pH7.4)半衰期约6min,动物实验证明PGI₂经静脉注射后具有血浆清除率高

(93mL·min⁻¹·kg⁻¹),分布容积小(357mL·kg⁻¹),血浆半衰期短(2min)的特点^[1]。

贝前列素钠是首个具有口服活性的前列环素类似物。空腹吸收迅速,30min后达峰浓度,清除半衰期为35~40min^[2]。

2 动物学实验

Tanonaka等^[3]将家兔的心脏置于低氧状态20min后再予恢复45min,观察缺氧状态下使用和不使用贝前列素两组家兔的心脏功能及代谢变化。结果显示,贝前列素显著抑制了心肌组织Ca²⁺的增加,并减少了低氧状态下肌酸激酶和ATP代谢产物的产生。贝前列素有益于缺氧后心肌功能和代谢恢复。

Tamaoki等^[4]研究狗的气管发现,贝前列素不仅通过增加cAMP生成以及刺激Na⁺-K⁺-ATP酶有效地舒张气管平滑肌,而且还可通过抑制胆碱能神经末梢乙酰胆碱的释放减少神经介导的收缩效应。

Saito等^[5]对慢性缺氧和正常氧含量的小鼠分别给予贝前列素治疗,结果显示贝前列素均能使两组小鼠的肺血管扩张,但低氧组血管扩张效应更持久。

Miyata等^[6]给予野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠口服贝前列素治疗,结果发现,贝前列素不仅具有扩张肺血管和抗血小板聚集作用,还能减少IL-1, IL-6和TNF等炎症因子的产生,有效缓解肺动脉高压大鼠的病程进展。Ueno等^[7]研究发现,

大剂量的贝前列素对于猪的心肌有正性肌力作用,此作用与血栓素 A₂(TXA₂)受体介导相关。

Kaneshige 等^[8]研究发现贝前列素可抑制心室肌内层的心肌纤维化从而减缓高血压所致的心肌肥厚。长期使用贝前列素可维持心肌舒张功能,防止心肌间质纤维化。

最新研究还发现贝前列素可诱导 NO 的产生和一氧化氮合成酶的磷酸化,由 cAMP/蛋白激酶 A 通路介导 1179 位丝氨酸磷酸化。同时还能上调包括血管新生、抗动脉粥样硬化及内皮功能这几种基因的表达,下调动脉粥样硬化基因的表达^[9]。

3 临床研究

贝前列素 1995 年在日本开始用于治疗肺动脉高压。小样本量的开放性研究表明贝前列素可改善特发性肺动脉高压(IPAH)的血流动力学,经过 2 个月随访,大多数患者的心功能得到改善,肺血管阻力下降 26%^[10]。Nagaya 等^[11]进行的前瞻性、开放性研究显示,24 例服用贝前列素的 IPAH 患者与 34 例常规治疗组相比,3 年的生存率分别为 76% 和 44%。Vizza 等^[12]对 13 例口服贝前列素治疗重度肺动脉高压患者随访观察 12 个月。研究发现治疗 1 月后,心功能分级平均从 3.4 降至 2.9($P < 0.05$),6min 步行距离(6MWD)从 213m 提高至 276m($P < 0.05$),肺动脉收缩压没有显著差别。随访 12 个月发现,11 例患者的心功能,运动耐量以及肺动脉收缩压仍持续改善。

2002 年及 2003 年欧美分别进行了两项贝前列素治疗肺动脉高压的前瞻性、双盲、安慰剂对照、多中心临床研究,探讨贝前列素治疗肺动脉高压的疗效和安全性。2002 年 Galie 等^[13]进行了一项为期 12 周的前瞻性、双盲、随机、安慰剂对照研究,比较 130 例心功能 II ~ III 级肺动脉高压患者随机服用贝前列素或安慰剂治疗效果。贝前列素平均 80μg, qd 治疗组显示运动耐量显著增加,6MWD 增加 25m,其中 IPAH 患者增加更显著为 45m, Borg 呼吸评分明显下降。但两组间的血流动力学指标和生存率并无显著性差异。贝前列素所致的不良反应多与扩张体循环血管有关,通常发生在用药起始

阶段,可逐渐减弱并消失。

2003 年 Barst 等^[14]再次研究了口服贝前列素对肺动脉高压的治疗作用,116 例肺动脉高压患者随机接受最大耐受剂量的贝前列素和安慰剂治疗,为期 12 个月。结果显示,同安慰剂组相比,治疗组患者在 3 个月和 6 个月时 6MWD 分别较基线值提高了 22m 和 31m,但在 9 个月或 12 个月时无改变。1 年的生存率两组间也无显著性差异。此项研究结果提示贝前列素治疗肺动脉高压的疗效可能随时间的延长而减弱。基于此项研究结果,欧美均未批准贝前列素用于治疗肺动脉高压。

2003 年 Ono 等^[15]完成的一项对照研究显示,与传统治疗组相比,口服贝前列素能够有效降低慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)患者的肺动脉压力和全肺阻力,但未显示能增加心排血量,贝前列素治疗的患者约 50% 心功能状态得到改善。与传统治疗组相比,贝前列素能够显著改善患者 1 年和 5 年生存率。2006 年 Vizza 等^[16]对 8 例 CTEPH 和 8 例 IPAH 患者口服贝前列素治疗,6 个月后患者的心功能分级得到改善,CTEPH 组从(2.7 ± 0.6)下降至(2.0 ± 0.24),IPAH 组从(3.0 ± 0.26)下降至(2.1 ± 0.25)。6MWD 显著增加,CTEPH 组从(312 ± 31)m 增加至(373 ± 29)m,IPAH 组从(303 ± 31)m 增加至(347 ± 39)m。

贝前列素钠由于半衰期短,需多次给药,可能导致血药浓度不稳定,同时影响患者服药的依从性。目前长效制剂的口服贝前列素(TRK-100STP)已在进行相关临床研究^[17-18]。Kunieda 等^[18]进行了一项 TRK-100STP 治疗肺动脉高压的开放性、多中心研究,46 例肺动脉高压患者予以口服 TRK-100STP 治疗 12 周,结果发现 6MWD 显著增加(33.4 ± 66.0)m,肺动脉平均压以及肺阻力分别下降(2.8 ± 5.5)mmHg, (0.89 ± 2.81) mmHg · L⁻¹ · min⁻¹。TRK-100STP 有望成为新的口服前列环素类代表药物。

4 联合治疗

上述多项研究综合显示,单用贝前列素治疗肺动脉高压的短期疗效肯定,远期疗效没有更多的研究。联合治疗可以利用药物的不同作用机制使来

使临床效益最大化。

Ueno 等^[19]报道了一组小鼠给予贝前列素联合内皮素 A 受体拮抗药 TA-0201 治疗肺动脉高压的疗效。研究将野百合碱诱导的肺高压小鼠 (PH) 分为 5 组: 正常对照组、安慰剂治疗的 PH 组、TA-0201 治疗组、贝前列素治疗组以及联合治疗组。结果显示: 贝前列素治疗组及 ET-A 受体拮抗药组的右室收缩压及右室重量指数低于安慰剂治疗组, 联合治疗组中降低更明显。PH 小鼠右室 β 肌球蛋白重链 mRNA 表达显著增加、肺动脉中层显著增厚, 联合治疗组对上述变化的抑制程度最大, 由此看出联合治疗优于单药治疗。

Itoh 等^[20]报道了一组小鼠给予贝前列素联合西地那非治疗肺动脉高压的效果。研究将小鼠随机分为对照组、贝前列素治疗组、西地那非治疗组以及贝前列素联合西地那非治疗组, 每组 10 只小鼠, 治疗 3 周。结果显示, 联合治疗组的右室收缩压、右室质量指数、室壁增厚率显著低于单药治疗组; 6 周后的存活率分析, 西地那非、贝前列素、联合治疗组的小鼠存活率显著增高, 对照组为 30%, 西地那非组为 90%, 贝前列素组为 80%, 联合治疗组为 100%。西地那非通过增加内皮细胞 cGMP 使肺血管扩张, 而贝前列素通过增加 cAMP 扩张肺血管。又有研究发现, 两者合用比单用西地那非更能提高细胞内 cGMP 水平, 比单用贝前列素更加提高细胞内 cAMP 水平, 两药联用治疗肺动脉高压具有协同作用。

Ikeda 等^[21]对 6 例中重度肺动脉高压患者口服贝前列素、口服贝前列素及西地那非, 观察用药后即刻血流动力学变化。血流动力学指标表明: 与单独使用贝前列素组相比, 联合治疗组平均肺动脉压、肺血管阻力显著降低, 并且联合治疗时这些参数的降低较单独使用贝前列素持续时间更长。

贝前列素联合西地那非成功治疗重度肺动脉高压的病例报道不少见^[22-24], 但目前尚缺乏大规模的临床试验证实其长期的有效性和安全性。

5 结语

贝前列素是口服具有活性的前列环素类似物,

短期使用可提高运动耐量, 但远期疗效有待于进一步证实。对于 CTEPH 患者可改善预后。联合治疗有望成为有效、安全、经济的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Moncada S. Prostacyclin, from discovery to clinical application[J]. J Pharmacol, 1985, 16: 71.
- [2] Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, et al. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension[J]. Lancet, 1997, 349: 1365.
- [3] Tanonaka K, Maruyama Y, Takeo S, et al. Beneficial effect of beraprost, a prostacyclin - mimetic agent, on post - hypoxic recovery of cardiac function and metabolism in rabbit isolated hearts[J]. Br J Pharmacol, 1991, 104: 779 - 786.
- [4] Tamaoki J, Chiyotani A, Takeyama K, et al. Relaxation and inhibition of contractile response to electrical field stimulation by Beraprost sodium in canine airway smooth muscle[J]. Prostaglandins, 1993, 45: 363 - 373.
- [5] Saito M, Tatsumi K, Kasahara Y, et al. Effects of beraprost sodium (a PGI₂ derivative) on chronic hypoxic pulmonary hypertension in the rat[J]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995, 33: 497 - 504.
- [6] Miyata M, Ueno Y, Sekine H, et al. Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, in development of monocrotaline - induced pulmonary hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1996, 27: 20 - 26.
- [7] Ueno Y, Okazaki S, Isogaya M, et al. Positive inotropic and chronotropic effects of beraprost sodium, a stable analogue of prostacyclin, in isolated guinea pig myocardium[J]. Gen Pharmacol, 1996, 27: 101 - 103.
- [8] Kaneshige T, Saida Y, Tanaka R, et al. Effect of long - term administration of a prostacyclin analogue (beraprost sodium) on myocardial fibrosis in Dahl rats[J]. J Vet Med Sci, 2007, 69: 1271 - 1276.
- [9] Sugawara A, Kudo M, Saito A, et al. Novel effects of beraprost sodium on vasculatures[J]. Int Angiol, 2010, 29: S28 - S32.
- [10] Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, et al. Short - term hemodynamic effect of a new oral PGI₂ analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension[J]. Am J Cardiol, 1996, 78: 244 - 247.
- [11] Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34: 188 - 192.
- [12] Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue[J]. Heart, 2001, 86: 661 - 665.

伐地那非治疗肺动脉高压研究

【作者】 刘倩倩 刘崇 荆志成

同济大学附属上海市肺科医院心血管中心 (上海 200433)

【摘要】 肺动脉高压是一种以肺小动脉血管重构为特征的恶性肺血管疾病,往往由于肺血管阻力进行性升高并最终导致患者右心力衰竭而死亡。5 型磷酸二酯酶在肺组织中高表达为 5 型磷酸二酯酶抑制药治疗肺动脉高压提供了理论基础。伐地那非是一种新型选择性的磷酸二酯酶抑制药,通过减少环鸟苷酸(cGMP)的降解而舒张肺血管平滑肌,降低肺血管阻力。本文通过对伐地那非的药代动力学、伐地那非治疗肺动脉高压的临床研究及其在肺动脉高压危象的应用方面阐述伐地那非治疗肺动脉高压的研究。

【关键词】 肺动脉高压; 5 型磷酸二酯酶抑制药; 伐地那非

【中图分类号】 R543.2; R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0034-04

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种以肺小动脉血管重构为特征的恶性肺血管疾病,往往由于肺血管阻力进行性升高并最终导致患者右心力衰竭而死亡^[1]。

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 5 型磷酸二酯酶存在。Corbin 等^[2]曾进行了一项研究,将结合有³H 的伐地那非或他达那非用于大鼠肺组织及心肌组织的 5 型磷酸二酯酶的定量测定,结果发现 5 型磷酸二酯酶在肺组织提取物中的表达中比在心肌组织中

[13] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 1496-1502.

[14] Barst RJ, McGoan M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41: 2119-2125.

[15] Ono F, Nagaya N, Okumura H, et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction[J]. Chest, 2003, 123: 1583-1588.

[16] Vizza CD, Badagliacca R, Sciomer S, et al. Mid-term efficacy of beraprost, an oral prostacyclin analog, in the treatment of distal CTEPH: a case control study[J]. Cardiology, 2006, 106: 168-173.

[17] Daisuke Ikeda, Ichizo Tsujino, Shinji Sakaue, et al. Pilot Study of Short-Term Effects of a Novel Long-Acting Oral Beraprost in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Circ J, 2007, 71: 1829-1831.

[18] Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Int Heart J, 2009, 50: 513-529.

[19] Ueno M, Miyauchi T, Sakai S, et al. Combination of oral endothelin-A receptor antagonist and oral prostacyclin analogue is superior to each drug alone in ameliorating pulmonary hypertension in rats[J]. J Cardiol, 2003, 41: 45-46.

[20] Itoh T, Nagaya N, Fujii T, et al. A combination of oral sildenafil and beraprost ameliorates pulmonary hypertension in rats[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169: 34-38.

[21] Ikeda D, Tsujino I, Ohira H, et al. Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45: 286-289.

[22] Ueno M, Murakami T, Takeda A, Kubota M. Efficacy of oral sildenafil in a beraprost-treated patient with severe pulmonary hypertension secondary to type I glycogen storage disease[J]. Circ J, 2009, 73: 1965-1968.

[23] 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.

[24] Shimokawa M, Sakamaki F, Aoki T, et al. Unexplained pulmonary arterial hypertension in a patient with lung resection, treated with sildenafil and beraprost[J]. Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi, 2006, 44: 817-822.