

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 Kogyaku Gakkai Zasshi, 2006, 44: 817-822.

高 15 倍。肺组织中 5 型磷酸二酯酶与阴茎海绵体中 PDE-5 高水平表达类似。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。

Tsai^[3] 用离体大鼠肺动脉研究 3 种类型 5 型磷酸二酯酶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、伐地那非和他达那非均可引起肺动脉舒张和抑制去氧肾上腺素诱导的肺动脉收缩,呈剂量依赖性,但只有他达那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-1b 的表达,其作用机制仍待进一步研究。

目前,治疗肺动脉高压的药物主要包括前列环素类药物^[4-6]、内皮素受体拮抗药^[5-7]和 5 型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制药^[10-11]等。西地那非(sildenafil,商品名伟哥)是一种被广泛应用的 5 型磷酸二酯酶抑制药^[10-13],2005 年美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(EMA)先后批准西地那非用于治疗肺动脉高压。Corbin 等^[14]研究发现,另一种 5 型磷酸二酯酶抑制药—伐地那非在抑制 5 型磷酸二酯酶方面比西地那非更强效,可能会有更乐观的临床应用前景。本文就伐地那非治疗肺动脉高压的研究作一综述。

1 药代动力学^[15]

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^[16]。

1.1 吸收

伐地那非口服给药后迅速吸收,禁食状态下 15min 达到最大血药浓度(C_{max}),达峰时间(T_{max})90% 为 30~120min(平均为 60min)。由于显著的首过效应,口服伐地那非的平均生物利用度(AUC)大约是 15%。在推荐剂量范围内(5~20mg)AUC 和 C_{max} 的增加几乎与剂量增加成正比。伐地那非与高脂饮食(脂含量 57%)同时摄入时,吸收速率降低, T_{max} 延长 60min, C_{max} 值平均降低 20%,但 AUC 不受影响。伐地那非与普通饮食(脂含量 30%)同时摄入时,其药代动力学参数(C_{max} , T_{max} 和

AUC)不受影响。因此,伐地那非与食物同服或单独服用均可。

1.2 分布

伐地那非达到稳态时平均分布容积为 208L。伐地那非及其主要活性代谢物 M1 与人血浆蛋白高度结合(约为 95%),这种结合和药物总浓度无关且可逆。健康志愿者服用伐地那非 90min 后精液中药物浓度不超过服用剂量的 0.00012%。

1.3 代谢

伐地那非主要通过肝脏酶系 CYP3A4 型代谢,小部分通过 CYP3A5 和 CYP2C9 同工酶代谢。伐地那非半衰期为 4~5h。体内伐地那非主要的循环代谢物(M1)来自哌嗪枸橼酸盐脱乙基,然后 M1 继续代谢。M1 的半衰期与原形药相似,约为 4h。体循环中部分 M1 为结合型葡萄糖醛酸苷,血浆中非葡萄糖醛酸苷的 M1 约占原形药成分的 26%。代谢物 M1 具有与伐地那非相似的磷酸二酯酶选择性,在体外试验中,M1 抑制 PDE-5 的作用约为伐地那非的 28%,占药效的 7%。

1.4 排泄

伐地那非在体内的总清除率为 $56L \cdot h^{-1}$,其终末半衰期为 4~5h。口服用药后,以代谢物的形式大部分通过粪便排泄(91%~95%),小部分通过尿液排泄(2%~6%)。

2 伐地那非治疗肺动脉高压的临床研究

口服伐地那非可以快速有效地舒张肺血管,改善肺血流动力学指标。一项随机前瞻性试验评估了 3 种不同 PDE-5 抑制药(西地那非,伐地那非和他达那非)对肺动脉高压患者血流动力学和血氧饱和度的影响^[17]。研究发现,3 种 PDE-5 抑制药对肺动脉高压患者肺血管的舒张作用存在显著的不同,最快速有效的是伐地那非,但其对血氧饱和度改善不明显。和西地那非相比,伐地那非引起肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR)和体循环阻力(systemic vascular resistance, SVR)降低,但 PVR/SVR 比例并未改变,说明伐地那非对肺循环的选择性小。虽然伐地那非对肺血管的选择性小,但是与其他两种药相比,肺动脉高压患者应用伐地那

非不良反应轻微。该试验中肺动脉高压患者伐地那非的使用剂量和方法为单次 10mg 或 20mg 口服。

Aizawa^[18]的研究发现长期伐地那非治疗可以改善肺动脉高压患者的血流动力学状态。该试验连续研究 5 例肺动脉高压患者,在伐地那非的急性血流动力学效应中,伐地那非 5mg, qd 显著降低 PVR 和 SVR,同时增加心排血量(CO)。在慢性血流动力学试验中,维持 3 个月剂量的伐地那非(5mg, bid 或 5mg, tid)可显著降低 PVR,而 SVR 没有降低, PVR/SVR 比例降低 20.7%。血浆脑钠肽(BNP)水平 3 个月后就显著降低。此项研究初步证明:长期口服伐地那非治疗肺动脉高压可能是安全有效的。该试验中仅有 1 例患者在治疗 2 周后出现肝酶升高,后自行恢复,其余患者未出现不良反应。

经美国 FDA 批准,我中心进行了一项多中心随机双盲安慰剂对照临床试验以评估伐地那非治疗肺动脉高压的长期安全性和有效性^[19]。此项研究入选 60 例右心导管确诊的特发性肺动脉高压患者,起初 4 周口服伐地那非 5mg, qd, 4 周后改为 5mg, bid,持续至 1 年。该研究评估了伐地那非使用前后患者的临床特征、运动耐力、WHO 功能分级和血流动力学变量。结果显示,使用伐地那非 3 个月、平均 14 个月(范围 9 ~ 18 个月)随访时发现, 6min 步行距离分别比基线增加了 70.7m ($P < 0.001$)和 83.4m ($P < 0.001$)。此外,长期应用伐地那非(平均持续时间 1 年以上)能够使血流动力学参数,WHO 功能分级,血尿酸浓度得到改善。从总体来看,伐地那非的耐受性良好。整个研究过程中,没有出现患者由于不良反应而终止用药,更未出现患者死亡。此项研究证明:长期应用伐地那非治疗肺动脉高压,能够被患者安全耐受,而且可以显著改善肺动脉高压患者的血流动力学参数,WHO 功能分级和运动耐力。总结该研究结果的文章入选为 ESC 大会发言。该研究也初步比较了伐地那非和其他治疗肺动脉高压的药物如波生坦、伊洛前列素(万他维)等费用,伐地那非的治疗费用比前列环素类药物及内皮素受体拮抗药甚至西地那非的费用都低,所以其临床应用前景,尤其是在

发展中国家的临床应用前景相当广阔。

我中心 1 例系统性红斑狼疮相关性肺动脉高压患者服用伐地那非 5mg, bid, 6 个月后进行右心导管检查显示,肺动脉平均压(mPAP)从 51mmHg 降至 22mmHg,肺血管阻力(PVR)从 535.2 降至 248.0mmHg \cdot min \cdot L⁻¹(Wood Unit),心排血指数(CI)从 3.51 增加至 4.62L \cdot min⁻¹ \cdot m⁻²。血流动力学指标改善,病情缓解明显。目前患者仍在维持治疗,尽管个案报道不能成为伐地那非治疗肺动脉高压有效的有力证据,但为肺动脉高压的治疗提供了临床依据和经验。

3 伐地那非在肺动脉高压危象中的应用

Giacomini 等^[20]报道了 1 例 66 岁继发于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的顽固性肺动脉高压患者,该患者吸入 NO 进行治疗。为了停止吸入 NO,使用了不同剂量(5mg, qd 和 5mg, bid)伐地那非进行治疗(更高剂量的伐地那非虽然能够降低肺动脉压力但因引起系统低血压而终止用药)。使用伐地那非 5mg, qd, 服药 90min 后起效,维持 6h,无低血压发生,用 10 ~ 15mg(5mg, bid 或 5mg, tid)剂量的伐地那非可以控制肺动脉高压。这种治疗方法允许 ARDS 患者停止 NO 的吸入,终止机械通气并从 ICU 病房转出。伐地那非作为单一、长期治疗肺动脉高压证明是有效的。

4 伐地那非治疗肺动脉高压的临床应用剂量和不良反应

2007 年 11 月《中华心血管病杂志》发表的《肺动脉高压专家共识》中提到,伐地那非的推荐使用剂量为 5mg, qd, 根据临床症状 2 周或 4 周后改为 5mg, bid 维持治疗^[21]。我中心已有 100 例肺动脉高压患者从伐地那非的治疗中获益,包括伐地那非与波生坦或伊洛前列素的联合治疗。

肺动脉高压患者服用伐地那非后可出现潮热,颜面潮红,头痛、头晕、鼻塞、视觉障碍、泪液分泌增加、眼内压增加等,其中潮热、颜面潮红最常见,头痛次之。减量或停药后症状可自行消退^[19, 22-25]。

5 伐地那非与他药联合治疗肺动脉高压

目前完成的评估肺动脉高压联合治疗的前瞻

性临床试验较少,但不同种类的药物联合治疗具有能够同时针对多种病理途径和克服单药治疗患者快速耐受缺点等优势。根据笔者经验,药物联合治疗肺动脉高压,患者获益较大。

综上所述,伐地那非在治疗肺动脉高压方面已经积累了较多的实验室和临床经验,而且其价格较目前其他肺动脉高压靶向治疗药物便宜很多,尤其适合发展中国家的国情,因此临床应用前景十分乐观。但是与其他肺动脉高压药物(如前列环素类、内皮素受体拮抗药)相比,目前缺乏多中心、大样本和长期研究结果。本研究中心正在与国内外医学中心进行广泛合作,开展此类研究。我们期待在不久的将来会看到这方面的研究结果,从而对伐地那非治疗肺动脉高压有更深入的认识。

【参考文献】

- [1] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 1997, 336: 111-117.
- [2] Corbin JD, Beasley A, Blount MA, F, et al. High lung PDE-5: a strong basis for treating pulmonary hypertension with PDE-5 inhibitors[J]. Biochem Biophys Res Commun 2005; 334: 930-938.
- [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] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 347: 322-329.
- [5] Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue[J]. N Engl J Med, 2000, 342: 1866-1870.
- [6] Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension[J]. Heart, 2007, 93: 739-43.
- [7] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 346: 896-903.
- [8] McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2005, 25: 244-249.
- [9] Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Heart, 2007, 93: 974-976.
- [10] Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension[J]. Indian Heart J, 2002, 54: 410-414.
- [11] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 2148-2157.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Corbin JD, Beasley A, Blount MA, et al. Vardenafil: structural basis for higher potency over sildenafil in inhibiting cGMP-specific phosphodiesterase -5 (PDE-5)[J]. Neurochem Int, 2004, 45: 859-63.
- [15] Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, et al. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J, 2008, 32: 198-209.
- [16] Ghofrani HA, Pepke -Zaba J, Barbera JA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: S68-S72.
- [17] Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase -5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 1488-496.
- [18] Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, et al. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension[J]. Hypertens Res, 2006, 29: 123-128.
- [19] Jing ZC, Jiang X, Wu BX, et al. Vardenafil treatment for patients with pulmonary arterial hypertension: a multicentre, open-label study[J]. Heart, 2009, 95: 1531-1536.
- [20] Giacomini M, Borotto E, Bosotti L, et al. Vardenafil and weaning from inhaled nitric oxide: effect on pulmonary hypertension in ARDS[J]. Anaesth Intensive Care, 2007, 35: 91-93.
- [21] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35: 979-987.
- [22] Wright PJ. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE-5) inhibitors[J]. Int J Clin Pract, 2006, 60: 967-975.
- [23] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2005, 353: 2148-2157.
- [24] 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.
- [25] Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. Circulation, 2009, 119: 2894-2903.