

曲前列环素治疗肺动脉高压的有效性及安全性

【作者】 代立志 孙培钰 荆志成

同济大学附属上海市肺科医院心血管病中心 (上海 200433)

【摘要】 国外试验证实,曲前列环素治疗肺动脉高压是有效,安全及可耐受的。国外众多的关于曲前列环素临床药物试验(不同的给药方式,如静脉,皮下及吸入等),证实曲前列环素能显著改善肺动脉高压患者运动耐量、症状及血流动力学,疗效与依前列醇相似但潜在危及生命的不良反应较少,同时可以用于波生坦及西地那非等口服效果不理想的患者。曲前列环素是一种治疗肺动脉高压的有效药物,部分代替静脉输注曲前列环素是可行性,同时可以用于波生坦、西地那非等口服药物治疗症状改善无明显的肺动脉高压患者。

【关键词】 曲前列环素;依前列醇;肺动脉高压

【中图分类号】 R543.2;R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0045-03

依前列醇治疗肺动脉高压的疗效通过大规模的临床试验已得到公认,被认为是治疗肺动脉高压的“金标准”,但依前列醇半衰期很短,只有 3 ~ 5min,不能口服给药,只能连续静脉给药,通常由中

心静脉导管直接注入心脏,而通过中心静脉导管滴注存在潜在并发症,促使人们寻找半衰期长的前列环素类似物。曲前列环素是一种稳定的前列环素类似物,皮下注射时半衰期大约为 80min。曲前列

[5] 乳腺癌 HER-2 检测指南编写组. 乳腺癌 HER-2 检测指南(2009 版)[J]. 中华病理学杂志, 2009, 38: 836-840.

[6] 徐兵河. 晚期乳腺癌的治疗原则与策略[J]. 中国医药导报, 2010, 7: 6-8.

[7] 江泽飞, 邵志敏, 徐兵河. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32: 158-160.

[8] Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of Herceptin (humanized anti-HER-2 antibody) to first line chemotherapy for HER-2 overexpressing metastatic breast cancer (HER-2+/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized, multinational controlled phase III trial[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1998, 17: 98a.

[9] Norton L, Slamon D, Leyland-Jones B. Overall survival advantage to simultaneous chemotherapy plus the humanized anti-HER-2 monoclonal antibody Herceptin in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999, 18: 127a.

[10] Forbes JF, Pienkowski T, Valero V, et al. BCIRG 007: Randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin first line in HER-2 positive metastatic breast cancer (MBC)[J]. Proc Am Soc Clin Oncol, 2006 24: LBA516.

[11] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - Positive, Hormone Receptor - Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase

III TAnDEM Study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 5529-5537.

[12] Spector NL, Blackwell K, Hurley J, et al. EGF103009, a phase II trial of lapatinib monotherapy in patients with relapsed/refractory inflammatory breast cancer (IBC): Clinical activity and biologic predictors of response[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 502.

[13] Geyer CE, Forster JM, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355: 2733-2743.

[14] Gelmon KA, Fumoleau, Verma PS, et al. Results of a phase II trial of trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in patients (pts) with HER-2-positive metastatic breast cancer (MBC) who had progressed during trastuzumab therapy[J]. J Clin Oncol, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2008, 26: 1026.

[15] Vogel CL, Burris HA, Limentani S, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER-2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER-2+ metastatic breast cancer (MBC): Final results[J]. J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition), 2009, 27: 1017.

[16] Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an Irreversible ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced ErbB2-Positive Breast Cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 1301-1307.

环素可以持续皮下注射,皮下注射是通过一个带有小型皮下导管的微泵完成的,此微泵类似于糖尿病患者使用的胰岛素微泵。曲前列环素较长的半衰期减少了血药浓度起伏变化可能导致的潜在危险;此外其化学稳定性保证了可以在室温条件下用药, Simonneau 等^[1]进行的一项关于曲前列环素的多中心、随机、安慰剂对照、双盲试验包括了 470 例纽约心脏病协会心功能分级 II 级以上(包括 II 级)的患者,疾患包括特发性肺动脉高压、先天性体-肺循环分流性心脏病相关肺动脉高压、结缔组织疾病相关肺动脉高压,连续观察 12 周。研究显示全程接受曲前列环素治疗的患者,较接受安慰剂治疗的患者,6min 步行试验中位数有显著的增加(16m),特发性肺动脉高压组有 19m 的增加($P=0.006$),曲前列环素组呼吸困难指数、肺动脉高压症状、体征以及血流动力学指标均有改善,最大的运动耐量提高出现在那些能够耐受最大剂量药物的患者中。注射部位局部疼痛是该药的最常见不良反应(85%),其中因注射部位疼痛导致治疗中断者占 8%。数据显示注射部位疼痛并非呈剂量依赖性。尽管存在这些局限,部分因静脉输注伊前列醇可能导致潜在的威胁生命的并发症的肺动脉高压患者,可以考虑将静脉输注伊前列醇改为较为安全的曲前列环素皮下注射^[2-3]。

一项长期、开放研究中,平均随访时间达 26 个月,特发性肺动脉高压或者慢性血栓栓塞性肺高压患者接受皮下注射曲前列环素后,运动耐量、症状得到持续的改善^[4]。在一项长期针对 860 例肺动脉高压患者的研究中,大多数患者为特发性肺动脉高压,其余患者为结缔组织疾病相关肺动脉高压、先天性体-肺循环分流性心脏病、门脉高压、HIV 感染、慢性血栓栓塞性肺高血压。患者在使用其他必要的肺动脉高压靶向治疗药物基础上,联合皮下注射曲前列环素。随访时间为 4 年^[5]。860 例患者中,199 例因不良反应中止治疗(23%),136 例死亡(16%),117 例因病情恶化中止治疗(14%),29 例自行退出(3%),11 例接受肺移植(1%),计有 97 例患者将皮下注射曲前列环素改为

另一种可供选择的前列腺环素类似物(11%),105 例患者加用波生坦(12%),25 例患者加用西地那非(3%)。这些患者 1 年总体生存率为 87%,4 年生存率为 68%。只接受皮下注射曲前列环素的患者在随访期间,1 年生存率为 88%,4 年生存率为 70%,与总患者群相似;可获得血流动力学基线的特发性肺动脉高压组患者,1 年生存率为 91%,4 年生存率为 72%。而国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)登记处根据生存率预测公式所得的结果为 1 年生存率 69%,4 年生存率 38%^[5-6]。

皮下注射曲前列环素引起的注射部位疼痛比较常见,已经引起了关于静脉输注曲前列环素有效性和安全性的研究。鉴于曲前列环素较长的半衰期及室温下的化学稳定性,它比静脉输注依前列醇具有潜在的更好的风险-获益图形。皮下注射与静脉输注曲前列环素的生物等效性研究已在健康的志愿者中完成,结果发现两者的清除半衰期分别为 4.6h 和 4.4h,分布半衰期都 < 40min^[7]。一项在 16 例肺动脉高压患者中进行的为期 12 周的开放试验,患者接受非肠道曲前列环素治疗(也就是静脉输注),结果 6min 步行试验平均增加 89m^[8]。有两项为期 12 周的开放试验已经研究了将静脉输注依前列醇转变为静脉输注曲前列环素的可行性^[9-10],其中第一项研究中,31 例患者中有 27 例在 24~48h 内成功转变为静脉输注曲前列环素,与转变之前静脉输注伊前列醇相比,这 27 例患者的 6min 步行试验距离、Naughton - Balke 踏车试验时间、心功能分级、Borg 积分无明显变化,但是,静脉输注曲前列环素患者 12 周后在心排血指数、肺血管阻力这两项血流动力学指标上有轻微下降^[9],第二项研究中也取到类似结果,证明将肺动脉高压患者静脉输注伊前列醇转变为静脉输注曲前列环素的可行性^[10]。有一项针对 12 例肺动脉高压患者为期 12 周的前瞻性、开放标签研究表明,将治疗快速转变为静脉输注曲前列环素是可行的,且无不良事件发生率在 12 周内临床情况较基线水平也无明显变化。虽然曲前列环素的使用剂量是伊前列醇的两倍多[(62 ± 30) ng · kg⁻¹ · min⁻¹ 对

(28 ± 14) $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$], 在 12 周内, 所有病例显示曲前列环素不良反应相对较少^[10], 但试验结束后仍会发生, 长期静脉输注曲前列环素的可行性仍然是个未知数。此外, 通过静脉输注曲前列环素治疗的肺动脉高压患者 G⁻ 菌血流感染数量的增加已被作为一个问题提出, 最近来自疾病预防控制中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 的报告指出, 使用曲前列环素患者的 G⁻ 菌血流感染平均数量明显高于使用伊前列醇患者^[11]。上述结果并不是指静脉输注曲前列环素的内在污染导致了感染, 这也可能是由于两种制剂制备和贮藏方法的不同、导管护理操作的差异或者两种制剂不同的抗感染活性导致。

曲前列环素的化学稳定性使其制成气雾剂或者口服给药的剂型成为可能。在一个试验模型中, 通过气雾剂给药比相同剂量的静脉给药, 可取得更好的扩张肺血管作用, 而且对体循环血管扩张作用更小^[12]。在一项针对 12 例口服波生坦治疗后症状无缓解肺动脉高压患者的开放试验显示, 在接受了为期 12 周的曲前列环素 (30 ~ 45mg, qid) 治疗后, 6min 步行试验距离、心功能分级以及血流动力学指标都明显提高^[13]。TRIUMPH 是一项为期 12 周的前瞻性、多中心、随机双盲、安慰剂对照的临床试验, 研究对象是接受口服波生坦或者西地那非治疗后症状无明显缓解的肺动脉高压患者, 旨在评价吸入曲前列环素治疗的有效性和安全性, 这些患者在接受口服波生坦或者西地那非治疗的基础上再加用吸入曲前列环素, 12 周后, 治疗组比对照组 6min 步行试验距离显著提高, 吸入后平均增加 20m ($P = 0.0006$), 吸入前平均增加 14m ($P < 0.01$)。

综上所述, 国外众多的临床药物试验证明了曲前列环素确实是一种治疗肺动脉高压的有效药物。2002 年美国批准曲前列环素皮下注射可用于肺动脉高压的治疗, 2006 年得到欧盟批准; 2004 年静脉输注曲前列环素治疗肺动脉高压也在美国得到了批准。

【参考文献】

[1] Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with

pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165, 800-804.

- [2] Vachiery JL, Hill N, Zwicke D, et al. Transitioning from i. v. epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension [J]. *Chest*, 2002, 121, 1561-1565.
- [3] Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, et al. Transition from intravenous epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial [J]. 2007, 132, 757-763.
- [4] Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension [J]. *Chest*, 2006, 129, 1636-1643.
- [5] Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil [J]. *Eur Respir J*, 2006, 28, 1195-1203.
- [6] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective study [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115, 343-349.
- [7] Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, et al. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 44, 209-214.
- [8] Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial [J]. *Chest*, 2006, 129, 683-688.
- [9] Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172, 1586-1589.
- [10] Sitbon O, Manes A, Jais X, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49, 1-5.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream Infections Among Patients Treated with Intravenous Epoprostenol or Intravenous Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension - Seven Sites, United States, 2003-2006 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2007, 56, 170-172.
- [12] Sandifer BL, Brigham KL, Lawrence EC, et al. Potent effects of aerosol compared with intravenous treprostinil on the pulmonary circulation [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99, 2363-2368.
- [13] Channick RN, Olschewski H, Seeger W, et al. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48, 1433-1437.