

重症肺动脉高压的识别和处理

【作者】 熊长明

中国医学科学院阜外心血管病医院 肺血管病诊治中心 (北京 100037)

【摘要】 重症肺动脉高压临床较为常见,早期识别和处理将改善患者预后。本文阐述了肺动脉高压病理生理学及病情进展,介绍了如何判断肺动脉高压患者病情轻重,综述了肺动脉高压的治疗策略。

【关键词】 肺动脉高压; 钙通道阻滞药; 靶向药物; 联合治疗

【中图分类号】 R543.2; R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0001-04

临床医生要提高对重症肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)患者的识别和处理的水平,首先需要了解 PAH 病程演变及病理生理学的改变,识别中晚期 PAH 患者并进行病情评估,规范重症 PAH 的稳定期治疗,且积极救治急性加重期患者。

PAH 是常见的临床病理生理综合征,也是多种肺血管疾病病程进展过程中的共同通路。肺血管病病理学、病理生理学的变化影响 PAH 的病程进展^[1-3],如图1所示。随着病情进展,肺血管阻力进

能不全,常规治疗效果差。这也是目前重症 PAH 治疗中迫切需要解决的重点和难点。

1 病情识别与功能分级

临床实践中如何识别肺动脉高压危重症患者?笔者以为存在下列情况者往往预示病情较重:①年轻患者;②特发性、家族性、硬皮病相关性肺动脉高压;③临床表现为反复晕厥,不能平卧,水肿明显,脉压小,病情进展迅速;④WHO 肺动脉高压功能分级Ⅳ级或Ⅲ级伴病情进展迅速;⑤超声心动图提示右心室明显扩大,左心室明显缩小,心包积液;⑥血流动力学显示右房压力明显升高,肺血管阻力明显升高,心指数明显降低;⑦对靶向药物治疗效果不佳。需要特别指出的是,肺动脉压力的高低不是衡量病情轻重的主要因素^[1],具体可见表1。此外,WHO 肺动脉高压功能分级也是判断病情轻重的重要指标(表2)^[1]。

2 严格评估 综合治疗

PAH 患者的治疗不能仅仅局限于单纯的药物治疗,而应该采取完整的治疗策略,包括患者病情严重程度的评估、支持治疗、肺血管反应性的评价、药物有效性的评价和不同药物联合治疗的评价。

临床医生应分析和去除 PAH 的基础病因和存在的(或潜在的)危险因素、改变生活方式,并根据 PAH 的不同临床类型来制定个体化治疗方案。同时根据 PAH 的分类,选择降低 PAH 的药物,如经规范内科治疗无效,可考虑介入、外科手术或心肺移植手术治疗。

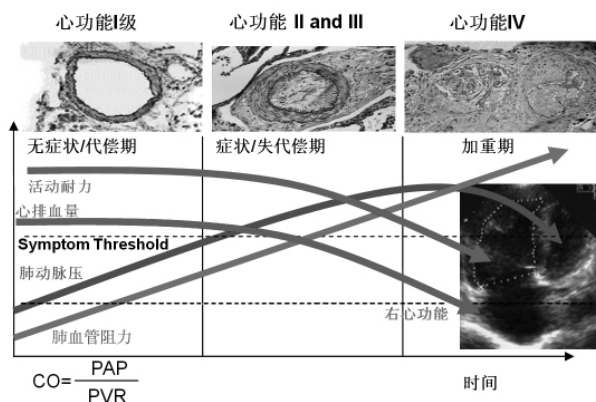


图1 肺动脉高压病理学、病理生理学与疾病进展

Symptom Threshold: 症状前期; CO: 心排量; PAP: 肺动脉压; PVR: 肺血管阻力

行性升高,心排血量和活动耐力进行性降低,肺动脉压力早中期升高,到疾病晚期反而下降。该疾病进展快,预后差,最后导致右心甚至全心衰竭。由于临床医生对 PAH 的认识不足,因而漏诊和误诊率颇高,致使多数患者确诊时病情已发展到重症 PAH,此时患者常在右心力衰竭基础上合并左心功

表 1 评价肺动脉高压病情程度、稳定性和预后的指标

影响预后的指标	预后较好	预后较差
右心衰竭的临床证据	无	有
症状出现的快慢	慢	快
晕厥	无	有
WHO 功能分级	I、II	IV
6min 步行试验	较长(>500m)	较短(<300m)
心肺运动试验	最大氧耗量 >15mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	最大氧耗量 <12mL·min ⁻¹ ·kg ⁻¹
血浆 BNP/NT-proBNP 水平	正常或接近正常	很高或持续上升
超声心动图指标	无心包积液、TAPSE >2.0cm	有心包积液、TAPSE <1.5cm
血流动力学参数	RAP <8mmHg 且 CI ≥2.5L·min ⁻¹ ·m ⁻²	RAP >15mmHg 或 CI ≤2.0L·min ⁻¹ ·m ⁻²

WHO = 世界卫生组织; BNP = 脑钠肽; CI = 心指数; RAP = 右房压; TAPSE = 三尖瓣瓣环收缩期偏移

表 2 根据 1998 年 WHO 制定的 NYHA 心功能分级进行修订的肺动脉高压功能分级

I 级	患者有肺动脉高压但是无体力活动受限; 一般的体力活动不会引起呼吸困难、疲乏、胸痛或近乎晕厥
II 级	患者有肺动脉高压伴体力活动轻度受限; 患者在静息状态下无不适, 但是一般的体力活动即可造成呼吸困难、疲乏、胸痛或近乎晕厥
III 级	患者有肺动脉高压伴体力活动严重受限; 患者在静息状态下无不适, 低于正常体力活动量即可造成患者呼吸困难、疲乏、胸痛或近乎晕厥
IV 级	患者有肺动脉高压且无法从事任何体力活动; 患者有右心衰竭的体征, 即使在静息状态下也可以表现有呼吸困难和(或)乏力; 任何体力活动都会增加患者的不适

2.1 支持治疗

对患者进行健康教育并给予一定的心理、社会支持非常必要。要嘱咐患者避免过度体力活动, 对于女性患者还应告诫其避免怀孕。

对于有右心力衰竭和水肿征象的 PAH 患者, 应该给予利尿药, 控制液体摄入量, 适当限制钠盐摄入, 注意纠正电解质及酸碱平衡紊乱; 对于动脉血氧分压持续 <8kPa(60mmHg) 的 PAH 患者, 应该给予患者长期持续性氧疗; 对于特发性 PAH、可遗传性 PAH 及食欲抑制剂相关性 PAH 的患者, 应该给予口服抗凝药的治疗, 国际标准化比值(INR) 维持在 2~3。

2.2 钙通道阻滞药^[1,4]

在应用钙通道阻滞药(CCB) 前需要对患者进行急性肺血管反应性试验, 试验阳性患者方可应用 CCB, 并从小剂量开始, 同时监测血压和心率, 逐渐增加剂量。

常用的 CCB 有硝苯地平和地尔硫草。心率较慢时选择硝苯地平, 心率较快时选用地尔硫草。特

发性 PAH 患者的有效剂量通常较大, 如硝苯地平为每天 120~240mg, 地尔硫草为每天 240~720mg (国外剂量)。限制剂量增加的因素主要是低血压和下肢水肿, 合并右心力衰竭时谨慎使用。

2.3 靶向药物治疗^[1,4]

目前治疗肺动脉高压的靶向药物主要是针对肺动脉高压发病机制中的前列环素途径、一氧化氮途径和内皮素途径而研发的, 这三类药物已在临床上广泛应用。

2.3.1 前列环素类 前列环素(PGI₂) 是花生四烯酸代谢的生理产物, 主要由血管内皮合成, 可扩张肺血管, 抑制肺血管重构。在 PAH 治疗中起重要作用, 可以降低肺动脉压力和肺血管阻力、增加心排血量, 提高生活质量, 延长生存时间。

前列环素类药物有多种剂型, 贝前列素(benaprost)、伊洛前列素(iloprost) 已在国内上市。伊洛前列素是稳定的前列环素类似物, 血清半衰期 20~25min, 雾化吸入用药, 血流动力学效果持续 30~90min(口含器中剂量每次 2.5~5μg, 每天 6~9 次)。不良反应轻微可见咳嗽、脸红或头痛。

2.3.2 内皮素受体拮抗药 内皮素(ET-1) 升高是 PAH 重要致病原因之一, 内皮素受体拮抗药(ETA) 具有扩张肺血管、抗增殖、改善内皮功能作用, 临床应用可改善患者活动耐力, 延长患者生存期。

ET 有两种不同的受体 ETA 和 ETB。波生坦(bosentan) 是一种非选择性受体拮抗药, 在国内已上市。安贝生坦(ambrisentan) 为选择性 ETA, 该药将于 2011 年在我国上市, 西他生坦(sitaxsentan)

因存在严重肝损害不良反应,于 2010 年全球停止销售。

2.3.3 5 型磷酸二酯酶抑制药 选择性抑制 5 型磷酸二酯酶(PDE5)(在肺脏大量表达)增加平滑肌细胞内的环磷酸鸟苷(cGMP)浓度,舒张血管平滑肌,扩张肺动脉,降低肺血管阻力,从而降低肺动脉压,增加活动耐力。这类药物包括西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)及他达拉非(tadalafil)。

2.3.4 联合治疗 上述 3 种靶向药物作用于肺动脉高压的不同发病途径,当单一用药效果不佳时,可以考虑联合治疗,以提高疗效,同时尽可能减少毒性。目前指南推荐上述 3 种药物中任何两种药物均可联合用药。在我国,由于联合用药医疗费用昂贵,绝大多数患者难以承受。

2.4 肺动脉血栓内膜剥脱术

对于慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者可考虑肺动脉血栓内膜剥脱术(PTE)。手术指征:诊断明确,影像学检查提示为中心型肺栓塞(主肺、肺叶、肺段动脉);经充分正规抗凝治疗至少半年无效;肺血管阻力 $>30\text{kPa}\cdot\text{s}\cdot\text{L}^{-1}$ (300 达因 $\cdot\text{秒}\cdot\text{厘米}^{-5}$);NYHA II 级~IV 级;肺以外重要脏器功能正常。

2.5 经皮球囊心房间隔造口术^[4-6]

在心房之间制造分流:缓解右房高压,增加左室充盈,增加心指数,代价是全身缺氧(由于分流血液缺少肺的氧合),这可由增加左心排血量,提高全身氧供来代偿。

房间隔造口术后血流动力学和临床症状得到改善。通过房间隔造口术使患者待行心肺移植术的成功率为 30%~40%。但是该技术风险大,死亡率较高,根据已发表的数字估计为 15%(但在不同的中心该数字的波动范围为 5%~50%)。目前,推荐对重症 PAH 患者和难以处理的右心力衰竭患者做房间隔造口术,该手术为姑息性,旨在恢复并维持临床稳定状态,直到可以进行心肺移植手术为止,因此该手术仅在经验丰富的肺动脉高压专科中心进行。

2.5.1 适应证 经充分的内科治疗仍然反复晕

厥、右心力衰竭,静息状态下动脉血氧饱和度 $>80\%$,左心功能正常,左心室射血分数 $>55\%$ 。

2.5.2 禁忌证 严重右心衰竭(右心房压 20mmHg),超声心动图或右心导管证实已存在解剖上的房间交通(已存在右向左分流)。

2.6 单肺、双肺或心肺移植

PAH 患者的预后不良,晚期重症患者如果药物治疗效果差,常是心肺移植的适应证。国际心肺移植协会的登记数据报告的接受移植术的 PAH 患者的 1、3、5、10 年生存率分别为 66%、57%、47% 和 27%。而全部移植患者上述时点的生存率分别为 78%、61%、49% 和 25%^[7]。

3 重症 PAH 患者急性加重期救治

诱发重症病情突然加重的因素包括:①精神、心理刺激;②剧烈运动或过度疲劳;③感染;④输液过多;⑤不恰当的用药,如血管扩张药;⑥突然停药,如使用大剂量钙通道阻滞药患者突然停药。临床可见患者呼吸困难加重,甚至端坐呼吸、发绀;心动过速,血压低,脉压小,四肢湿冷,甚至休克或猝死。

对于急性加重患者应该立即给予:①吸氧面罩或麻醉机吸氧,必要时机械通气辅助呼吸;②合并低血压或休克的患者,可使用正性肌力药物,如多巴胺、多巴酚丁胺、去甲肾上腺素、米力农;③选择性肺血管扩张药吸入一氧化氮(NO),吸入伊洛前列素,静脉用依前列醇;④慎用或禁用非选择性血管扩张药,如硝普钠、硝酸酯类、肼苯达嗪、酚妥拉明等。这些药物不仅扩张肺血管,同时更多扩张体动脉,对于 PAH 晚期患者,极易造成体循环低血压,加重心肌缺血,心功能进一步受损,病情恶化。

(熊长明简介:医学博士,现任中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院心血管内科肺血管病诊治中心教授、主任医师、硕士研究生导师。北京市西城区医疗事故鉴定专家组成员,中华医学会心血管病分会专科会员,中国医师协会会员,亚太地区肺动脉高压专家委员会成员)

(下转第 4 页)

从两项日本临床试验看氨氯地平在降压治疗中的地位

【作者】 王继光

上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科,上海市高血压研究所 (上海 200025)

【摘要】 日本两项降压治疗临床试验提示,钙通道阻滞药(CCB)没有绝对禁忌证,脚踝部水肿、面部潮红、牙龈增生等不良反应均很容易发现,氨氯地平分子长效制剂每日 1 次使用具有 24h 的降压作用,而且十分安全。我国高血压患病率高,而控制率极低,是脑卒中、心肌梗死等心脑血管并发症持续上升的主要原因之一。从控制血压入手,是降低心脑血管并发症风险的最有效方法。

【关键词】 高血压; 钙通道阻滞药; 氨氯地平

【中图分类号】 R544. 1; R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-05-0004-04

2011 年 4 月 2~5 日,美国心脏病学院第 60 届年会(ACC 2011)在美丽的美国南部海滨城市新奥尔良举行。本人参加了此次大会,现场聆听了日本的两项降压治疗临床试验的大会发言,并在第一次举行的中国会议(ACC China Chapter)上介绍了最近发表的“亚洲钙通道阻滞药(CCB)治疗高血压临床应用专家建议”。

1 OSCAR 与 Nagoya 心脏研究

在此次 ACC 会议上报告的 OSCAR 研究^[1]与 Nagoya 心脏研究^[2]均为随机对照的开放试验,采用不同的试验设计对比了 CCB 与血管紧张素受体阻滞药(ARB)。在 OSCAR 研究中,选择患有心血管疾病或糖尿病,而且目前正在接受 20mg 奥美沙坦单药

治疗的高血压患者($n=1164$),随机接受氨氯地平(每日 5mg)或阿折地平(每日 5mg)与奥美沙坦(每日 20mg)联合治疗($n=586$),或奥美沙坦大剂量(每日 40mg)单药治疗($n=578$)。在平均 3 年左右的随访期间,CCB/奥美沙坦联合治疗组与大剂量奥美沙坦相比,更有效降低了血压,复合心血管终点事件(包括脑血管病、冠心病、心力衰竭、其他动脉粥样硬化性疾病、糖尿病并发症、肾功能不全以及非心血管死亡)的数量较少($48:58, P=0.17$),脑卒中($15:24, P=0.08$)与心肌梗死($37:49, P=0.09$)的数量也较少。而在除外单纯患有糖尿病的高血压患者后,选择患有心血管疾病的高血压患者($n=812$)进行亚组分析显示,CCB/奥美沙坦联合治疗组心

(上接第 3 页)

【参考文献】

- [1] Galie N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537.
- [2] Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 5S-12S.
- [3] Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S43-S54.

- [4] McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension [J]. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573-1619.
- [5] Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment [J]. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 297-304.
- [6] Kurzya M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension [J]. Chest 2007; 131: 977-983.
- [7] Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart-lung transplantation report-2006 [J]. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 880-892.