

肺动脉高压治疗标准更新解读——“第五届世界肺高血压大会”的观念

彭富华 荆志成

DOI:10.7504/nk2014040401 中图分类号:R543.2 文献标志码:A

摘要:目前肺动脉高压(PAH)治疗标准主要包括3个部分:(1)常规处理措施,支持治疗,转诊策略,急性血管扩张试验及钙离子拮抗剂长期治疗;(2)已上市的PAH靶向药物起始治疗;(3)起始治疗后疗效评估,联合治疗,球囊房间隔造口术及肺移植。2013-02-27在法国尼斯召开了第五届世界肺高血压大会,会议详细讨论了过去5年内有关PAH的不同领域所取得的新进展,并对PAH治疗标准进行了更新。

关键词:肺动脉高压;治疗流程;世界肺高血压会议

Updated interpretation of therapeutic standards for pulmonary arterial hypertension: from ‘the Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension’. PENG Fu-hua, JING Zhi-cheng, Treatment Center of Thrombotic Diseases, Fu-wai Hospital of Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

Corresponding author: JING Zhi-cheng, E-mail: jingzhicheng@vip.163.com

Abstract: The current treatment algorithm contains 3 main parts: (1) general measures, supportive therapy, referral strategy, acute vasoreactivity testing and chronic treatment with calcium channel blockers; (2) initial therapy with approved pulmonary arterial hypertension (PAH) drugs; (3) clinical response to the initial therapy, combination therapy, balloon atrial septostomy and lung transplantation. At the 5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 27, all three sections had been involved and highlighting information newly available in the past 5 years were discussed; moreover, updates were proposed where appropriate.

Keywords: pulmonary arterial hypertension; treatment algorithm; world symposium on pulmonary hypertension



荆志成,主任医师、教授、博士生导师。中国医学科学院阜外心血管病医院,心血管疾病国家重点实验室,心内科副主任,血栓性疾病诊治中心主任。兼任 *European Respiratory Journal* 编委, *Annals of American Thoracic Society* 副主编,第四、五届WHO世界肺高压工作

组会议专业组委员,中华医学会心血管病分会第九届青年委员会副主任委员,全国肺血管病学组副组长;北京医学会心血管专科医师分会青年委员会副主任委员;北京医学会血栓专科分会主任委员。获协和学者特聘教授,教育部新世纪优秀人才,上海市曙光学者、上海市领军人才和欧洲心脏病学会“青年科学家奖”等多项殊荣。

随着对肺动脉高压(PAH)认识的不断深入,PAH治疗标准不断完善。第二届世界肺高血压会议(WSPH)中,除了钙通道阻滞剂(CCBs)被推荐用于急性肺血管扩张试验反应阳性患者外,惟一推荐的PAH靶向治疗药物为持续静脉输注依前列醇。5年后第三届WSPH中,PAH治疗标准已增加到了3种作用途径的5个药物:前列环素类药物、内皮素受体拮抗剂(ERA)和5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE-5i),包含了口服、雾化吸入、皮下注射及静脉注射4种给药途径。随后2008年在美国Dana Point召开的第四届WSPH中,PAH治疗标准里又增加4个药物(其中西他生坦因严重不良反应最终撤市)。尽管荟萃分析证实,上述药物可以减少患者发病率及病死率,然而预后差仍然是PAH患者的主要特征。

现有的治疗标准主要包括3个方面内容:(1)常规处理措施(康复或运动训练,心理干预,避孕及

作者单位:中国医学科学院阜外心血管病医院血栓性疾病诊治中心,北京100037

通信作者:荆志成,电子信箱:jingzhicheng@vip.163.com

接种疫苗等),支持治疗(抗凝、利尿、洋地黄类、吸氧)转诊策略,急性肺血管扩张试验及CCBs长期治疗;(2)PAH靶向药物初始治疗,包括在各个国家上市的PAH靶向治疗药物及不同药物的推荐等级和证据水平;(3)初始治疗后药物疗效,联合使用其他PAH靶向治疗药物的原则,进行手术干预[(球囊房间隔造口术(BAS)及肺移植]的原则。2013-02-27在法国尼斯召开了第五届WSPH详细讨论了过去5年内有关PAH的不同领域所取得的新进展,并对PAH治疗标准进行了更新(图1)^[1]。治疗方法采用欧洲心脏病协会(ESC)推荐等级(表1)及证据水平来评价。证据水平:A级:数据来源于多项随机临床试验或荟萃分析;B级:数据来源于单项随机临床试验或大型非随机研究;C级:数据为专家共识和(或)小型研究、回顾性研究、注册登记研究。

表1 推荐级别

推荐级别	定义	建议使用的措辞
I类	研究证据支持和(或)一致公认该治疗或操作有益、有用且有效	推荐 指示
II类	对于该治疗或操作的有用性/有效性的研究证据存在争议和(或)意见分歧	
II a类	研究证据/意见倾向于有用/有效	应该考虑
II b类	支持有用性/有效性的研究证据/意见不充分	可以考虑
III类	研究证据证实或一致公认该治疗或操作无用/无效,某些情况下可能有害	不推荐

1 常规治疗,支持治疗,转诊中心及急性肺血管扩张试验

1.1 常规治疗 在这个部分,更新的信息主要集中在妊娠、康复及运动训练。

1.1.1 妊娠 近期一项研究显示,在PAH控制理想时,急性肺血管扩张试验长期阳性的患者妊娠后生存率有明显改善,在3年的时间内,16例(62%)顺利妊娠^[2]。但上述结果还需要在更大样本人群中进一步验证,目前在所有PAH患者中建议避孕的推荐级别为I类,证据水平:C级。

1.1.2 康复及运动训练 2009年PAH指南建议患者运动以不引起明显气短、胸痛等症状为宜。但一旦体质虚弱则需在正确指导下进行运动康复。此后,又有多项使用不同运动训练模式的非随机临床研究及2项临床随机对照试验(RCT)证实经运动训

练后PAH患者活动耐量,心肺功能,生活质量明显改善,疲乏症状减轻,6分钟步行距离(6MWD)明显提高^[3-10]。但上述研究的不足之处是样本量都很小,训练过程需要严密指导监督,有些病例甚至需要住院指导。目前康复及运动训练缺乏统一标准,其改善病情的机制对预后的影响也尚未明确。尽管有以上不足,康复和运动训练目前推荐级别仍为I类,证据水平:A级。但建议运动训练指导应该由PAH诊治及康复训练两方面经验均丰富的中心承担。

1.2 支持治疗 最新治疗标准中,支持治疗(抗凝、利尿、洋地黄类和吸氧)方面较2009年PAH指南无明显更新。长期氧疗的目标是维持动脉血氧分压(PaO_2) ≥ 8 kPa。

1.3 转诊至专科诊治中心并进行急性肺血管扩张试验评估 事实已反复证明PAH患者在专科诊治中心诊治可获得最好的预后、最低的并发症、最短的住院时间及最充分的医保报销。虽然目前已有关于急诊治疗模式的数据发表,但将PAH患者转诊至有经验的专科中心诊治仍然获得推荐(I类,C级)。

最新治疗标准推荐吸入伊洛前列素也可有效行急性肺血管扩张试验。目前急性肺血管扩张试验在特发性PAH(IPAH)中仍获I类C级推荐,在相关因素所致PAH(APAH)中推荐等级为II b类,C级。

2 PAH靶向药物起始治疗

PAH靶向治疗药物适用于急性肺血管扩张试验阴性患者或急性肺血管扩张试验阳性但对CCBs反应不佳者。表2根据作用途径的不同按英文首字母顺利分别罗列了截至目前有关PAH靶向治疗药物的重要RCT信息,其中包含了目前尚未被批准使用及正在审批的PAH靶向治疗药物。但最新的治疗标准中仅纳入已经被批准使用和正在审批的PAH靶向治疗药物(图1)。

2.1 内皮素途径——ERA

2.1.1 安立生坦 1个初步临床研究及ARIES-1和ARIES-2研究证实安立生坦可以明确改善PAH患者的临床症状,运动耐量及血流动力学指标,可延长到达临床恶化事件时间^[11-12]。目前安立生坦已获得治疗世界卫生组织心功能分级(WHO-FC)II及III级PAH患者适应证。其外周水肿不良反应的发生率较高。肝功能异常发生率为0.8%~3.0%。目前美国食品药品监督管理局(FDA)未推荐对安立生坦使用者常规监测肝功能。

2.1.2 波生坦 波生坦是最先被合成的口服双重



图1 PAH 治疗流程图

表2 PAH 靶向治疗药物 RCT 汇总

试验药物	研究名称	背景治疗	主要观察终点	预后(次要观察终点)	研究时程(周)	样本量(例)
安立生坦	ARIES-1	无	6MWD	TICW(NS)	12	202
	ARIES-2	无	6MWD	TICW	12	192
波生坦	Study-351	无	6MWD	TICW	12	32
	BREATHE-1	无	6MWD	TICW	16	213
	BREATHE-2 ¹⁾	无	PVR	-	12	33
	EARLY	无西地那非(16%)	PVR, 6MWD	TICW	24	185
	BREATHE-5	无	SaO ₂ , PVR	-	12	54
马西生坦	SERAPHIN	无, PDE5i 或吸入伊洛前列素	TICW	安全性	100	742
可溶性鸟苷酸环化酶激动剂						
利奥西呱	PATENT	无波生坦或前列环素	6MWD	TICW	12	443
PDE-5i						
西地那非	SUPER-1	无	6MWD	TICW(NS)	12	277
	Sastry	无	踏车试验	-	12	22
	Singh	无	6MWD	-	6	20
	PACES	依前列醇	6MWD	TICW	16	264
	Iversen	波生坦	6MWD	-	12	20
他达拉非	PHIRST	无或波生坦(54%)	6MWD	TICW	16	405
伐地那非	EVALUATION	无	6MWD	TICW	12	66
伊马替尼	2 期	波生坦和(或)西地那非和(或)前列环素	6MWD(NS)	-	24	59
	IMPRES	波生坦和(或)西地那非和(或)前列环素	6MWD	TICW(NS)	24	202
前列环素						
贝前列素钠	ALPHABET	无	6MWD	-	12	130
	Barst	无	临床恶化(NS)	-	52	116
依前列醇	Rubin	无	6MWD	-	12	23
	Barst	无	6MWD	生存率	12	81
	Badesch	无	6MWD	-	12	111
伊洛前列素	AIR	无	6MWD 和功能分级	-	12	203
	STEP	波生坦	6MWD	TICW	12	67
	COMBI	波生坦	6MWD(NS)	-	12	40
曲前列素	Simonneau	无	6MWD	-	12	470
	TRIUMPH	波生坦或西地那非	6MWD	-	12	235
	Freedom M	无	6MWD	-	16	185
	Freedom C1	波生坦和(或)西地那非	6MWD(NS)	-	16	354
	Freedom C2	波生坦和(或)西地那非	6MWD(NS)	-	16	310
前列环素 IP 受体激动剂						
Selexipag	2 期	波生坦和(或)西地那非	PVR	6MWD(NS)	17	43

注:1) 为波生坦 + 依前列醇与安慰剂 + 依前列醇对照。NS 为差异无统计学意义;PVR 为肺血管阻力;SaO₂ 指末血氧饱和度;TICW 为到达临床恶化事件时间

通道 ERA。早已获得 PAH 治疗适应证。目前已有 5 个大型 RCT(见表 2)证实其可以改善 PAH 患者(IPAH 结缔组织疾病相关性 PAH 及艾森曼格综合征)的活动耐力、心功能分级、血流动力学指标及超声心动图指标,可以延长到达临床恶化事件时

间^[13-17]。肝脏转氨酶浓度升高的发生率为 10% 左右,但这种异常是剂量依赖且可逆的。目前推荐使用波生坦的患者每月定期进行肝功能检测^[18]。

2.1.3 马西生坦 是一种新型组织型 ERA,它是在波生坦结构上进行修饰后的产物。SERAPHIN 研

究以起始治疗到首次出现临床恶化事件时间为主要观察终点^[19]。其结果显示, 无论是否接受 PAH 背景治疗, 马西生坦均可以显著降低 PAH 患者临床恶化事件发生率及病死率, 同时改善运动耐量。该研究显示马西生坦安全性良好, 没有肝毒性报道。目前马西生坦已经被 FDA 批准用于治疗 PAH, 而欧洲药品监督管理局(EMA) 也正在审批该药品。

2.2 一氧化氮(NO)途径 NO 合成受损及 NO-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸腺苷信号通路已经被证实与 PAH 病理过程有关。

2.2.1 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂——利奥西呱

利奥西呱通过与内源性 NO 协同或直接激活鸟苷酸环化酶促进环磷酸腺苷合成来发挥作用。PATENT 研究显示, 患者运动耐量、血流动力学指标、WHO-FC 均有明显改善, 到达临床恶化时间明显延长。最常见的严重不良反应事件是晕厥, 安慰剂组与治疗组发生率分别为 4% 和 1%^[20]。PATENT 标签开放延长期研究发现联合使用利奥西呱和 PDE-5i 易发生低血压及其他不良反应^[21]。利奥西呱目前已经被 FDA 批准用于治疗 PAH 及慢性血栓栓塞性 PAH(CTEPH)。EMA 也正在审批该药用于治疗 PAH 及 CTEPH 的适应证。

2.2.2 PDE-5i

2.2.2.1 西地那非 西地那非是一种口服的选择性 PDE-5i。5 个 RCT 已证实西地那非可显著改善 PAH 患者运动耐量、临床症状和(或)血流动力学指标^[22-25]。PACES 研究发现在依前列醇基础上加用西地那非可以提高患者 6MWD, 延长达到临床恶化时间^[26]。西地那非的不良反应大多数都比较轻微, 主要与血管扩张作用有关, 如头痛、脸红、鼻衄等。西地那非已经获得治疗 PAH 适应证。目前静脉注射剂型的西地那非已经被 FDA 及 EMA 批准作为替代治疗用于短期内吞咽药片困难的患者^[27]。

2.2.2.2 他达拉非 他达拉非是一种长效选择性 PDE-5i。PHIRST 研究已经证实他达拉非可以显著改善 PAH 患者运动耐量, 临床症状, 血流动力学指标及到达临床恶化时间^[28]。其不良反应与西地那非类似。目前他达拉非已获得治疗 PAH 适应证。

2.2.2.3 伐地那非 伐地那非是一种强效选择性 PDE-5i。一项由我国 9 个中心合作完成随机双盲对照临床研究(EVALUATION)显示, 伐地那非(5 mg/次, 每日 2 次)可显著改善 PAH 患者运动耐量, 血流动力学指标及到达临床恶化时间^[29]。其不良反应与西地那非类似。这项研究结果被纳入最新治疗标

准中。目前世界各地都有患者在接受伐地那非治疗, 但都是超适应证使用, 尚未获得药监部门批准。

2.3 血小板衍生生长因子途径 PAH 患者末梢肺小血管的组织病理学特征是内皮细胞及血管平滑肌细胞增殖导致血管腔狭窄或闭塞。动物模型及人体组织研究结果显示, 血小板衍生生长因子及 c-KIT 信号在血管平滑肌细胞增殖过程中发挥重要作用。

酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)研发的初衷是用于对抗细胞恶性增殖, 它通过靶向作用于慢性髓系白血病患者 Bcr-Abl 酪氨酸激酶来发挥作用。而它抑制血小板衍生生长因子受体及 c-KIT 信号的作用提示可能适用于治疗 PAH。2 项 RCT 证实伊马替尼联合 2 种以上 PAH 靶向治疗药物可以进一步改善 PAH 患者运动耐量及血流动力学指标, 但在延长到达临床恶化时间方面的结果并不理想^[30-31]。此外, 研究发现联合使用口服抗凝药及伊马替尼会增加硬膜下血肿的发生率。基于以上原因, 伊马替尼未被批准治疗 PAH 的适应证。

2.4 前列环素途径

2.4.1 前列环素及前列环素类似物

2.4.1.1 贝前列素钠 贝前列素钠是第一个化学结构稳定的口服剂型前列环素类似物。ALPHABET 研究及另一项研究证实贝前列素钠可以改善 PAH 患者的运动耐量, 但研究时程仅 3~6 个月, 血流动力学方面无明显获益^[32-33]。该药最常见的不良反应是头痛、脸红、下颚痛及腹泻。贝前列素钠目前仅在日本和韩国被批准用于治疗 PAH。

2.4.1.2 依前列醇 持续静脉注射依前列醇已被批准用于治疗 PAH, 是目前惟一被 RCT 证实可以降低 IPAH 患者病死率的药物。但其缺点是半衰期短(3~5 min), 给药不便, 室温下仅能保存 8 h。严重副反应主要与给药系统有关, 如泵故障、导管堵塞及败血症等。目前一种可在常温下保存的依前列醇剂型已被欧美、加拿大及日本等国家批准使用。

2.4.1.3 伊洛前列素 伊洛前列素是一种化学性质稳定的前列环素类似物。它的给药途径包括静脉注射、口服及雾化吸入。AIR 研究证实吸入伊洛前列素可以改善 PAH 及 CTEPH 患者活动耐量, 临床症状, 血流动力学指标及预后^[34]。另外 2 项在波生坦治疗基础上加用伊洛前列素的研究(STEP 和 COMBI 研究)则得出相互矛盾的结果^[35-36]。一项小样本非对照临床研究显示在 PAH 和 CTEPH 患者中持续静脉注射伊洛前列素的疗效与依前列醇相当^[37]。总体来说, 吸入伊洛前列素耐受性良好, 脸

红和下颌痛是其最常见的不良反应。吸入伊洛前列素目前已被批准用于治疗 PAH。静脉注射伊洛前列素目前仅在新西兰被批准使用。我国也有很多中心在超适应证静脉滴注此药物治疗危重症患者。

2.4.1.4 曲前列素 曲前列素是依前列醇的三环联苯胺类似物,化学结构十分稳定,可以在室温下保存。基于以上特点,它既可以静脉给药,也可以皮下注射或口服。一项 RCT 证实持续皮下注射曲前列素可以改善 PAH 患者活动耐量,血流动力学指标及临床症状,注射部位疼痛是其主要不良反应^[38]。TRIUMPH 研究显示在波生坦或西地那非背景治疗基础上吸入曲前列素后患者 6MWD 有所提高^[39]。目前已有 2 个 RCT 评价口服曲前列素治疗 PAH 的疗效及安全性(FREEDOM C1 及 C2)^[40-41],遗憾的是,其主要观察终点 6MWD 差异均无统计学意义。随后国内一项 RCT 证实口服曲前列素的 PAH 患者 6MWD 提高了 26 m^[42]。目前皮下注射曲前列素已被批准用于治疗 PAH。静脉注射曲前列素已被 FDA 及 EMA 批准作为皮下注射剂型无法耐受的 PAH 患者替代治疗。而吸入曲前列素仅被美国批准使用。目前口服剂型刚刚也在美国获得批准用于治疗 PAH,这是 PAH 治疗历史上的一个重大突破。

2.4.2 前列环素 IP 受体激动剂 Selexipag 是一种口服的选择性前列环素 IP 受体激动剂。一项初步临床研究显示在 ERA 和(或)PDE-5i 治疗基础上加用 Selexipag 可以 PAH 患者降低 PVR^[43]。另外一项大型事件驱动 3 期临床研究(GRIPHON)目前正在进行中,其结果令人期待。目前 Selexipag 循证医学证据较少,尚未被批准用于治疗 PAH。

3 疗效评估、联合治疗及外科干预

3.1 疗效评估 建议在给予 PAH 靶向药物起始治疗 3~6 个月后进行疗效评估。疗效评估需要综合参考各种不同的指标,包括 WHO-FC、活动耐量、心指数、右心房压、血浆 N 末端脑钠肽前体水平、心脏超声参数及需要联合治疗或更换治疗的主观判断。若疗效评估不理想,则需考虑联合治疗。

3.2 联合治疗 由于 3 条信号通路共同参与了 PAH 发病过程,因此其联合治疗值得深入探讨。

在最新治疗标准参考的所有 RCT 中,有 13 个(43%)研究至少包含了 1 个联合治疗亚组。目前联合治疗的经验不断增加,近期一项荟萃分析显示,与对照组相比,联合治疗可以降低临床恶化事件发生率,提高 6MWD,肺动脉平均压、右房压及 PVR 均

明显下降,而两组的严重不良反应事件发生率相似。但在降低全因死亡率方面差异无统计学意义^[44]。

联合治疗包括序贯治疗及早期联合治疗。不论是临床试验(92% RCT 使用序贯联合)还是临床工作中,序贯联合治疗都是应用最广泛的联合治疗策略。目标导向性治疗已被 2009 年 PAH 指南采用,并针对 WHO-FC I 或 II 级且静息状态下心指数接近正常和(或)血浆 NT-proBNP 水平接近正常患者制定不同的治疗目标。近期一项研究证实,达到治疗目标的患者预后较未达标者有所改善。对 PAH 靶向药物起始治疗后疗效不充分的患者采用序贯联合治疗的推荐等级为 I 类,证据水平为 A 级。

众所周知,许多恶性肿瘤及临床危重症往往会采取起始联合治疗来控制病情,而对于病情相对偏重的 PAH 患者,起始或早期联合治疗也是可行的治疗策略。目前关于 PAH 起始联合治疗的经验仅限于 BREATHE-2 研究,遗憾的是,该研究并未获得阳性结果。近期一项小样本临床研究显示,起始联合治疗后 PVR 下降更显著,但生存率并无明显改进^[45]。AMBITION 研究是目前正在进行的一项探讨起始联合使用他达拉非和安立生坦治疗 WHO-FC II 及 III 级 PAH 患者的疗效及安全性的多中心 RCT,其结果令人期待。目前在无法获得静脉用依前列醇的 WHO-FC IV 级 PAH 患者中采用起始联合治疗策略的推荐等级为 II b 类,证据水平为 C 级。

3.3 外科干预

3.3.1 肺移植 随着 PAH 靶向治疗药物的出现,PAH 患者进行肺移植的数量在减少,手术时机也有所延长。但由于采用药物治疗患者的远期预后目前尚不明确,目前肺移植仍然是那些药物治疗效果不理想,WHO-FC 长期处于 III 或 IV 级 PAH 患者的重要治疗方法。此前研究显示,PAH 患者接受肺移植术后 5 年的生存率为 45%~50%。近期一些研究显示该类患者 5 年生存率已提高到 52%~75%,10 年生存率为 45%~66%。综上所述,在 PAH 患者接受起始 PAH 靶向治疗效果不理想,随后又接受了最优化联合治疗策略后疗效仍未达标者,应建议尽快考虑肺移植手术干预(I 类,C 级)。目前临床上,心肺联合移植及双肺移植均已应用于 PAH 患者。来自国际心肺移植登记协会的数据显示,目前国际上绝大多数患者接受的是双肺移植。目前针对先天性心脏病相关性 PAH 患者采用双肺移植并心脏缺损修补术式的研究证据正逐渐增加,越来越多研究支持这种手术策略。

3.3.2 BAS 此前一些研究已证实,WHO-FC IV级、药物疗效不佳或有反复晕厥症状的难治性右心衰竭患者可以从房间隔造口中获益,但远期生存率并不明确。目前推荐的术式为BAS,它与早期刀切技术相比风险减少,而其他的术式目前均处于试验阶段。右房平均压 >2.66 kPa及未吸氧静息状态下血氧饱和度小于85%的终末期PAH患者禁忌行BAS。术前需接受最佳的药物治疗。此外,等待肺移植手术或无法获得药物治疗的患者也可以考虑该手术,但必须由经验丰富的中心执行该手术,且此手术只能作为一种姑息缓解措施或者桥接治疗手段。

4 总结

(1)确诊PAH后推荐的起始处理方法是给予常规处理,支持治疗,随后转诊至经验丰富的专科诊治中心。(2)第一大类PAH患者均需进行急性肺血管扩张试验。急性肺血管扩张试验阳性的患者需接受最大耐受剂量的CCBs治疗。治疗3~4个月后需随访评估疗效。(3)急性肺血管扩张试验阴性,WHO-FC II级的PAH患者需接受口服PAH靶向药物治疗。(4)急性肺血管扩张试验阴性或阳性但WHO-FC持续处于(或进展至) III级的PAH患者需接受PAH靶向药物治疗。(5)最新治疗标准未纳入不同药物间头对头临床研究,WHO-FC II或 III级的PAH患者可以根据医师的经验选用这些PAH药物。(6)由于持续静脉注射依前列醇可以显著改善WHO-FC IV级PAH患者预后,该治疗策略被推荐作为WHO-FC IV级PAH患者的一线治疗策略。在无法获得静脉用依前列醇情况,其他PAH靶向治疗药物也可以使用。(7)尽管在美国,安立生坦、波生坦及西地那非都已获批准用于治疗WHO-FC IV级PAH患者,但事实上,在上述药物的RCT中,WHO-FC IV级患者比例很小。因此,大多数专家推荐上述药物仅作为重症PAH患者的二线治疗药物。(8)WHO-FC IV级PAH患者立即启动联合治疗策略也获得推荐。(9)在起始治疗效果不充分情况下,序贯联合治疗也获得推荐。联合治疗方式包括:一种ERA加上一种PDE-5i,一种前列环素类药物加上一种ERA或一种前列环素类药物加上一种PDE-5i。在获得PAH治疗适应证的地区,利奥西呱也被推荐替代PDE-5i用于联合治疗。但应避免将利奥西呱与PDE-5i联合使用。(10)在两联治疗效果仍不理想情况下,三联治疗也可以尝试使用。(11)在PAH患者接受起始PAH靶向治疗效果不理想,随

后又接受了最优化联合治疗策略后疗效仍未达标者,考虑尽快行肺移植手术是合理的。(12)当患者接受了最大耐受剂量的药物治疗后病情仍恶化时,BAS可作为一种姑息缓解措施或者桥接治疗手段。

参考文献

- [1] Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62: D60-72.
- [2] Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era [J]. *Eur Respir J* 2012, 40:881-885.
- [3] Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension [J]. *Circulation* 2006, 114: 1482-1489.
- [4] de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J* 2009, 34:669-675.
- [5] Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension [J]. *Respiration* 2011, 81:394-401.
- [6] Grunig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases [J]. *Arthritis Res Ther* 2012, 14:R148.
- [7] Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J* 2012, 40:84-92.
- [8] Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. *Int J Cardiol* 2013, 168:375-381.
- [9] Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Respir Med* 2013, 107:778-784.
- [10] Chan L, Chin LM, Kennedy M, et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension [J]. *Chest* 2013, 143:333-343.
- [11] Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:529-535.
- [12] Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2 [J]. *Circulation* 2008, 117:3010-3019.
- [13] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2001, 358:1119-1123.
- [14] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med* 2002, 346:896-903.
- [15] Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan

- with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 [J]. *Eur Respir J* 2004 24:353-359.
- [16] Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet* 2008 371:2093-2100.
- [17] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Circulation* 2006 114:48-54.
- [18] 王勇, 潘磊, 石志华, 等. 波生坦一线治疗特发性肺动脉高压的临床效果及安全性评价 [J]. *解放军医学杂志* 2010 35(10): 1245-1247.
- [19] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med* 2013 369:809-818.
- [20] Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med* 2013, 369:330-340.
- [21] Galie N, Neuser D, Muller, et al. A placebo-controlled, double-blind phase II interaction study to evaluate blood pressure following addition of riociguat to patients with symptomatic pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving sildenafil (PATENT PLUS) [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 187:A3530.
- [22] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *N Engl J Med* 2005 353: 2148-2157.
- [23] Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004 43:1149-1153.
- [24] Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31:1124-1131.
- [25] Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension [J]. *Am Heart J* 2006 151:851. e1-5.
- [26] Simonneau G, Rubin L, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Ann Intern Med* 2008 149:521-530.
- [27] 苏静, 冯嵩, 葛薇, 等. 卡托普利、西地那非对右心衰竭幼鼠 TGF- β_1 表达的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2013 48(5): 620-624, 625.
- [28] Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation* 2009 119:2894-2903.
- [29] Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 183:1723-1729.
- [30] Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 182:1171-1177.
- [31] Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study [J]. *Circulation* 2013 127:1128-1138.
- [32] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *J Am Coll Cardiol* 2002 39:1496-1502.
- [33] Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol* 2003 41:2125.
- [34] Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension [J]. *N Engl J Med* 2002 347:322-329.
- [35] McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 174:1257-1263.
- [36] Hoeper M, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J* 2006 4:691-694.
- [37] Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension [J]. *Heart* 1998 80:151-155.
- [38] 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.
- [39] McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol* 2010 55:1915-1922.
- [40] Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the freedom-c study): a randomized controlled trial [J]. *Chest* 2012 142:1383-1390.
- [41] Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (The FREEDOM-C2 Study): a randomized controlled trial [J]. *Chest* 2013 142:1363-1364.
- [42] Jing ZC, Parikh K, Pulido T, et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial [J]. *Circulation*, 2013, 127:624-633.
- [43] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur Respir J* 2012 40:874-880.
- [44] Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses [J]. *Eur Heart J* 2010 31:2080-2086.
- [45] Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study [J]. *J Heart Lung Transplant* 2012 31:150-158.