

波生坦治疗特发性肺动脉高压的疗效与安全性观察

谈 弘¹ 张 艺¹ 徐 浩² 胡孝贞^{3△}

(1 解放军第四二二医院高干科 广东 湛江 524005 2 浙江大学医学院第二附属医院呼吸内科 浙江 杭州 310009;

3 解放军第三零三医院特检科 广西 南宁 530002)

摘要 目的 探讨波生坦治疗特发性肺动脉高压(IPAH)的疗效与安全性。方法 16例 IPAH 患者予波生坦口服治疗 20 周,比较治疗前后患者心功能、6 分钟步行距离(6MWD)、肺动脉压力以及血常规、肝肾功能变化。结果 患者心功能由治疗前Ⅲ级 13 例、Ⅳ级 3 例变为Ⅱ级 14 例、Ⅲ级 2 例。6MWD 较治疗前明显延长($P<0.01$),肺动脉收缩压、肺动脉平均压及肺动脉舒张压均较治疗前显著降低($P<0.01$),患者血常规、肝肾功能较治疗前无明显变化。结论 口服波生坦治疗 IPAH 可明显改善患者的临床症状与血流动力学指标,安全性好。

关键词 波生坦 特发性肺动脉高压 疗效 安全性

中图分类号 R543.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)11-2104-03

Clinical Efficacy and Safety of Bosentan Therapy for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension

TAN Hong¹, ZHANG-Yi¹, XU Hao², HU Xiao-zhen^{3△}

(1 Department of senior officer medicalcare, No 422 hospital of PLA, Zhanjiang, Guangdong, 524002;

2 Respiratory medicine of Second Hospital Zhejiang University, School of Medicine 310009;

3 Department of special medical functions, No 303 hospital of PLA, Nanning, Guangxi, 530002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety on the treatment of bosentan in idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH). **Methods:** 16 patients with IPAH were treated with oral bosentan for 20 weeks. Cardiac function, 6-minute walk distance (6MWD), pulmonary artery pressure, liver and kidney function changes were compared before and after the treatment. **Results:** After treatment, 13 cases with grade III and 3 cases with grade IV of cardiac function turned into 14 cases with grade II and 2 cases with grade III. 6MWD was significantly longer than that before treatment ($P<0.01$). Pulmonary artery systolic pressure, mean pulmonary artery pressure and pulmonary artery diastolic pressure was significantly lower than before treatment ($P<0.01$). There were no significant changes in liver and kidney function of the patients before and after treatment. **Conclusions:** Oral bosentan therapy in patients with IPAH can significantly improve the clinical symptoms and hemodynamics, which has good security.

Key words: Bosentan; Idiopathic pulmonary hypertension; Efficacy; Security

Chinese Library Classification(CLC): R543.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)11-2104-03

特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 是一种病因不明的,以肺动脉压力与肺血管阻力渐进性增高为特点的疾病,常导致右心衰竭与死亡^[1,2]。本病治疗困难,传统疗法包括吸氧、口服抗凝剂、利尿剂、钙离子拮抗剂、地高辛等,但疗效不佳,有报道称 IPAH 平均存活时间仅 2.8 年^[3]。研究发现,内皮素-1(ET-1)在 IPAH 的发病机制中起重要作用。ET-1 是一种强效的内源性血管收缩剂,具有促增生、致炎、致纤维化等作用,在 IPAH 患者血液与肺组织中浓度较高。波生坦是一种非选择性内皮素受体拮抗剂,一些多中心随机双盲临床试验已初步观察了波生坦对肺动脉高压的治疗作用^[4-7]。本文主要观察波生坦对 IPAH 患者临床症状与血流动力学等方面的改善情况。

1 资料与方法

作者简介 谈弘 (1972), 本科,主治医师,研究方向 内科疾病的治疗

△通讯作者 胡孝贞,硕士,主治医师,研究方向 心脏彩超

(收稿日期 2011-10-05 接受日期 2011-11-01)

1.1 临床资料

选择 2009 年 1 月至 2011 年 4 月我院住院的 IPAH 患者 16 例。入选标准:①诊断符合 2007 年肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识^[8];②年龄 18-60 周岁;③WHO 肺动脉高压心功能分级Ⅲ~Ⅳ级;④6 分钟步行距离(6MWD)150-500 米;⑤安静状态下右心导管检查平均肺动脉压 $>25\text{mmHg}$, 肺毛细血管楔压 $<15\text{mmHg}$, 肺循环阻力 $>3\text{Wood}$ 单位。排除标准:①排除其它类型的肺动脉高压②其它系统严重疾病影响治疗及疗效判断者。

1.2 治疗方法

所有患者在常规治疗(吸氧、口服抗凝剂、利尿剂、地高辛等)基础上口服波生坦,初始剂量 62.5mg,每日 2 次,4 周后改为 125mg,每日 2 次,疗程共 20 周。

1.3 观察指标

心功能分级:参照 1998 年 WHO 制定的肺动脉高压心功能分级法。6MWD 参照 2002 年美国胸科医师协会制定的标准化规范中有关 6MWD 的检查。肺动脉收缩压(SPAP)、肺动脉平

均压(mPAP)及肺动脉舒张压(DPAP)的检测:先通过 GE Vivid 7 超声心动图仪对患者行心脏超声检测,再利用三尖瓣反流压差法和肺动脉瓣反流压差法计算肺动脉压力。同时测定患者的血常规、肾功能。

1.4 统计学方法

所有数据通过 SPSS 13.0 软件包进行处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用双侧 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各指标的变化

经 20 周治疗后,患者心功能较前明显改善,由治疗前 III 级 13 例、IV 级 3 例变为 II 级 14 例、III 级 2 例。6MWD 较治疗前明显延长 ($P<0.01$),SPAP、DPAP、mPAP 均较治疗前显著降低 ($P<0.01$),见表 1。

表 1 波生坦治疗前后相关临床指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The clinical index change of Bosentan pre and post treatment

Test item	6MWD (m)	SPAP (mmHg)	DPAP (mmHg)	mPAP (mmHg)
Pre-treatment	315.2 $\pm$ 65.7	63.4 $\pm$ 9.5	41.7 $\pm$ 8.6	51.5 $\pm$ 9.1
20week treatment	428.5 $\pm$ 73.6	41.3 $\pm$ 8.2	23.1 $\pm$ 6.3	31.4 $\pm$ 7.5
T value	4.5936	7.0441	6.9789	6.8180
P value	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000

2.2 治疗前后血常规、血生化的变化

治疗 20 周,患者血常规、肾功能较治疗前无明显变化,

见表 2。其中 2 例患者转氨酶升高,但未超过正常上限 2 倍,予保肝治疗 1 周后恢复正常。

表 2 波生坦治疗前后血常规、血生化主要指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Blood routine,blood biochemistry index change of Bosentan pre and post treatment

Test item	Pre-treatment	20 week treatment	T value	P value
WBC($\times 10^9/L$)	7.16 $\pm$ 1.33	7.03 $\pm$ 1.28	0.2817	0.7801
Hb (g/L)	142.54 $\pm$ 22.63	139.41 $\pm$ 20.39	0.4110	0.6840
Plt($\times 10^9/L$)	166.85 $\pm$ 37.41	163.68 $\pm$ 34.64	0.2487	0.8053
ALT(U/L)	25.16 $\pm$ 5.74	27.31 $\pm$ 7.20	0.9340	0.3578
AST(U/L)	31.29 $\pm$ 6.88	34.07 $\pm$ 8.91	0.9878	0.3311
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	32.14 $\pm$ 7.30	33.68 $\pm$ 9.11	0.5277	0.6016
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	9.42 $\pm$ 4.72	10.82 $\pm$ 4.55	0.8542	0.3998
Glu(mmol/L)	5.36 $\pm$ 0.47	5.51 $\pm$ 0.54	0.8381	0.4086
Bun(mmol/L)	6.27 $\pm$ 2.10	6.58 $\pm$ 3.09	0.3319	0.7423
Cr(mmol/L)	88.19 $\pm$ 11.92	90.05 $\pm$ 12.65	0.4280	0.6717

3 讨论

IPAH 主要特点是肺动脉压力与肺血管阻力持续性升高,最终导致右心衰与死亡^[9,10]。降低肺动脉压力是本病的主要治疗目标,这主要包括一氧化氮途径、前列环素途径与 ET 途径^[11,12]。ET 可与两类受体结合,与肌肉细胞受体 ETA 结合产生缩血管作用,与内皮细胞受体 ETB 结合产生扩血管、抑制内皮细胞增殖作用。波生坦是第一个针对 ET 途径的非肽类口服制剂,对 ETA、ETB 均有拮抗作用,是为数不多的治疗 IPAH 的一线药物^[13,14]。

Provencher 等回顾性分析 103 例经波生坦治疗的 IPAH 患者的临床资料^[15],4 个月时发现患者运动能力、血流动力学指标显著改善,且这种改善持续至 1 年时。1 年与 2 年时的总生存

率估值分别为 90%、87%。基线时的 6MWD、右房压以及治疗 4 个月时的 6MWD、6MWD 增量、肺循环阻力减量与远期预后密切相关。近期发表于《柳叶刀》的一项研究发现^[16],185 名早期肺动脉高压患者予波生坦或安慰剂治疗 6 个月后,波生坦组肺血管阻力下降,6MWD 明显延长,3%患者发生恶化症状、需住院或死亡等临床事件,而安慰剂组 6MWD 明显缩短,14%患者发生此类临床事件。表明波生坦对早期肺动脉高压有益。本组资料中,16 例 IPAH 患者经波生坦治疗 20 周后,13 例心功能 III 级与 1 例心功能 IV 级患者转为 II 级,2 例心功能 IV 级患者转为 III 级,6MWD 较治疗前明显延长,肺动脉压力也明显降低。提示波生坦可明显改善 IPAH 患者的临床症状与血流动力学指标。有报道称波生坦易引起肝功能损害^[17],本研究中发现 2 例患者转氨酶轻度升高,经保肝治疗后转为正常。未见肾功能损

害、低血压、皮疹等不良反应。

药理学研究表明,波生坦拮抗 ET 与保护血管内皮作用,主要是通过减少 ET-1 释放与促进 ET-1 代谢发挥扩血管作用实现的^[18]。波生坦可降低 mPAP,改善脑循环,阻断 TXA-2 的合成并抑制其活性,增加组织血供,改善微循环障碍^[19]。还可抑制炎症细胞释放前列腺素 E-2,降低毛细血管通透性,减轻水肿。I-PAH 总体上治疗较困难,波生坦可改善患者的临床症状与血流动力学指标,且安全性较好,值得临床上推广应用。本研究样本量有限,观察期较短,其远期疗效还需进一步随访。

参考文献 (References)

- [1] Thakur M, Grossman I, McCrory DC. Review of evidence for genetic testing for CYP450 polymorphisms in management of patients with nonpsychotic depression with selective serotonin reuptake inhibitors [J]. Genet Med, 2007,9(12):826-835
- [2] Jing ZC, Strange G, Zhu XY. Efficacy, safety and tolerability of bosentan in Chinese patients with pulmonary arterial hypertension [J]. J Heart Lung Transplant, 2010,29(2):150-156
- [3] D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension[J]. Results from 3 national prospective registry[J]. Ann Intern Med, 1991,115(5):343-349
- [4] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study [J]. Lancet,2001,358(7):1119-1123
- [5] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med,2002,346(9):896-903
- [6] Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Circulation, 2006,114(1):48-54
- [7] Montani D, Souza R, Binkert C, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: a potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension [J]. Chest,2007,131:101-108
- [8] 中华医学会心血管病学分会,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(11):979-986
- [9] Faoro V, Boldingh S, Moreds M. Bosentan decreases pulmonary vascular resistance and improves exercise capacity in acute hypoxia[J]. Chest,2009,135(5):1215-1222
- [10] Ibrahim R, Granton JT, Mehta S. An open-label, multicentre pilot study of bosentan in pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease[J]. Can Respir J,2006,13(8):415-420
- [11] Motte S, McEntee K, Naeije R. Endothelin receptor antagonists [J]. Pharmacol Ther,2006,100:386-414
- [12] Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2007,132:373-379
- [13] Hawort SG. The management of pulmonary hypertension in children [J]. Arch Dis Child, 2008,93:620-625
- [14] Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006[J]. Heart, 2009,95(4):312-317
- [15] Provencher S, Sitbon O, Humbert M, et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. Eur heart J, 2006,27(9):589-595
- [16] Galie N, Rubin LJ, Hoeper MM, 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(9630):21-27
- [17] Valerio CJ, Coghlan JG. Bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension with the focus on the mildly symptomatic patient[J]. Vasc Health Risk Manag,2009,5(12):607-619
- [18] Hiramoto Y, Shioyama W, Higuchi K, et al. Clinical significance of plasma endothelin-1 level after bosentan administration in pulmonary arterial hypertension[J]. J Cardiol, 2009,53(3):374-380
- [19] Hoeper MM, Taha N, Bekjarova. A Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids[J]. Eur Respir J, 2003,22(2):330-334