

肺動脈高壓治療新知

(高雄榮民總醫院心臟血管中心) 黃偉春 醫師

肺動脈高血壓的目前治療的原則是希望緩解病友的不適及延緩疾病的進程，並且提高病友的生活品質和存活率。治療方面可分為傳統輔助療法及新一代肺動脈高血壓之標靶治療藥物。在1980年代肺動脈高血壓的預後並不好，治療選擇只有傳統療法；直到1990年代發表了Epoprostenol的隨機控制試驗，開啓了治療的新紀元。傳統療法因為缺少實証證據，因此傳統療法變成輔助的角色。目前治療主軸為新一代肺動脈高血壓之標靶治療藥物，如果藥物無法改善病情，則建議手術及肺臟移植。

最近有兩種新標靶治療藥物通過FDA，預計今年將於台灣上市。茲介紹如下：

1. Macitentan (Opsumit)

- 1) 臨床功效：是第一個臨床上證明和僅有口服治療可延緩肺動脈高壓疾病進展和減少肺動脈高壓病友住院。根據發表在新英格蘭醫學雜誌的SERAPHIN試驗，收錄患者有不明原因性和遺傳性肺動脈高壓(57%)，由結締組織疾病引起肺動脈高壓(31%)，和由修復分流的先天性心臟疾病引發肺動脈高壓(8%)所致。全世界共有742例患者。患者以1:1:1被隨機化接受安慰劑(n=250)，macitentan 3mg(n=250)，或macitentan 10mg(n=242)。結果顯示macitentan可減少發

病住院或死亡事件的發生風險。

- 2) 藥理作用：口服吸收後約6-8.5小時達血中最高濃度。Macitentan半衰期為約16(14.3-18.5)小時，其活性代謝物半衰期為約48小時。Macitentan代謝經由CytochromeP450系統，主要為CYP3A4與次要CYP2C19。
 - 3) 臨床使用：目前健保尚未核准使用於肺動脈高壓治療。美國食品藥物管理局於2013年10月18日核准用於肺動脈高壓之治療。
 - 4) 藥物使用：Macitentan 10mg 每天1次。
 - 5) 副作用：貧血，鼻咽炎/咽炎，支氣管炎，頭痛，流感，和泌尿道感染。在妊娠婦女中不應使用此藥因為它可危害發育中的胎兒。應避免與強CYP3A4誘導劑或抑制劑的使用。發生肺水腫徵象，考慮伴有肺靜脈閉塞病[Pulmonary veno-occlusive disease, PVOD]可能性應停藥。
- ### 2. Riociguat (Adempas): 可溶性鳥苷酸環化酶促進劑 (Soluble guanylate cyclase stimulator)
- 1) 機轉：Riociguat是新一類可溶性NO受體-鳥苷酸環化酶(sGC)促進劑，它直接刺激sGC，增強其對低水平NO的敏感度，增加環鳥嘌呤單磷酸鹽(cyclic

guanosine monophosphate; cGMP) 形成，因此保全了 cGMP 在血管平滑肌的活性，加強並延長一氧化氮與 prostacyclin 的血管擴張作用。一氧化氮為一強力內生性血管擴張劑，可活化，進而增加 cGMP 的產生，cGMP 可使血管平滑肌鬆弛。由於肺動脈高壓病友一氧化氮製造缺乏，促進可溶性鳥苷酸環化酶 (soluble guanylate cyclase GC)，可增加 cGMP 生成，進而增加 cGMP 作用在肺血管平滑肌細胞，以達到血管擴張效果。

- 2) 臨床功效：riociguat 是首個獲准治療肺動脈高壓的新型可溶性鳥苷酸環化酶 (sGC) 促進劑，這也是首個被證明對成人慢性血栓栓塞性肺動脈高壓 (CTEPH) 患者有效的藥物。可以改善肺動脈高壓及成人慢性血栓栓塞性肺動脈高壓病友的運動能力、改善 6 分鐘步行距離、WHO 功能分級和延緩臨床惡化。根據發表在新英格蘭醫學雜誌的 12 周國際臨床研究 (PATENT)，共納入 380 例肺動脈高壓患者中，riociguat 改善 6 分鐘步行距離、WHO 功能分級和延緩臨床惡化。另一發表在新英格蘭醫學雜誌的 12 周國際臨床研究 (CHEST)，收錄 261 例慢性血栓栓塞性肺動脈高壓病友，riociguat 治療 16 周可改善 6 分鐘步行距離、WHO 功能分級和延緩臨床惡化。
- 3) 藥理作用：Ricoguat 口服平均 1 小時

可達到最高血中濃度，排除半衰期為 6.2-11.4 小時。

- 4) 臨床使用：目前健保尚未核准使用於肺動脈高壓治療。美國食品藥物管理局於 2013 年 10 月 8 日核准用於肺動脈高壓及術後持續性 / 復發性或無法開刀的成人慢性血栓栓塞性肺動脈高壓 (CTEPH) 之治療。
- 5) 藥物使用：口服 1 毫克，每日 3 次。
- 6) 副作用：頭疼、頭暈、消化不良、外周水腫、噁心、腹瀉和嘔吐。Riociguat 有胚胎及胎兒毒性，屬於妊娠用藥分級的 X 級藥物。由於該藥物具有低血壓風險，因此禁止與硝酸鹽類或一氧化氮供體 (如硝酸戊酯) 以及磷酸二酯酶抑制劑 (PDE5) 或非特異性 PDE 同時應用。

肺動脈高壓常被延後診斷，早期診斷是重要的醫療課題，早期治療可以改善病人病情，而且在目前肺動脈高壓的藥物治療有持續性進展，目前發展中肺動脈高壓藥物有 Rho kinase inhibitor, endothelial Stem/progenitor Cells, oral prostacyclin IP receptor agonist (Selexipag), tyrosine kinase inhibitors (Imatinib, Nilotinib), serotonin receptor antagonists (Terguride), oral multi-kinase inhibitor (Sorafenib) 及 oral co-factor for NO 生成 (Sapropterin) 等，期許能進一步提升肺動脈高壓病人的存活年限與改善長期存活率。

參考文獻

1. Pulido T et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18.
2. Bolli MH et al. The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist. *J Med Chem.* 2012;55:7849-61.
3. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, Clozel M, Nayler O (2012). Slow Receptor Dissociation Kinetics Differentiate Macitentan from Other Endothelin Receptor Antagonists in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *PLOS ONE* 7(10):e47662.
4. Iglarz M et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;327(3):736-45.
5. Sidharta PN et al. Macitentan: Entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(10):977-84.
6. Bruderer S et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. *Xenobiotica.* 2012 Sep;42(9):901-10.
7. Bruderer S et al. Effect of cyclosporine A and rifampin on the pharmacokinetics of macitentan, a tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *AAPS J.* 2012;14(1):68-78.
8. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
9. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Jul 25;369(4):330-40.
10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013 Jul 25;369(4):319-29.

