

肺動脈高壓的治療

陳資濤 蘇健 吳健樑

馬偕紀念醫院 胸腔內科

摘要

肺動脈高壓的初期表徵不明顯，因此常常在臨床上被忽略，但是嚴重肺動脈高壓的患者往往引發致命性且不可逆的心肺衰竭。我們可以藉由經胸廓心臟超音波的估算或肺動脈導管的放置來測量肺動脈壓，並及時投以藥物治療以減緩肺心症的發生。目前在治療肺動脈高壓的藥物研究，已有血管升壓劑與強心劑、肺動脈擴張劑、利尿劑、毛地黃、鈣離子通道阻斷劑的相關研究，其中又以肺動脈擴張劑的發展最為蓬勃。外科治療的角色因其適應症的受限，目前應用範圍不大。本文簡要回顧目前肺動脈高壓的治療方式，以為臨床醫師用藥之參考。

關鍵詞：肺動脈高壓(Pulmonary arterial hypertension)
肺高壓(Pulmonary hypertension)
肺血管擴張劑(Pulmonary vasodilator)

簡介

肺動脈高壓為一種初期表現不明顯的病徵，詳細的盛行率尚不明瞭，但有一些特定疾病所引發肺高壓的盛行率研究，如規模較大的阻塞性睡眠呼吸中止症研究，就發現有大約15-20%的肺高壓盛行率¹。以區域而言，肺動脈高壓尤其多見於居住在高山地區的住民。在埃及與巴西等地區，血吸蟲病已被證實與肺動脈高壓相關；而原本就罹患地中海型貧血或鐮刀形血球症(sickle cell disease)的病友，肺動脈高壓更是造成致命的主因之一。

肺動脈高壓的定義為：肺動脈收縮壓大於35毫米汞柱，或是平均肺動脈壓於休息狀態大

於25毫米汞柱或活動時大於30毫米汞柱²。

輕度肺動脈高壓的初期表現並不明顯，頂多也是一些運動性呼吸困難或疲倦等非特異性的症狀。中等至嚴重程度的肺動脈高壓病患常常會急速惡化，並且普遍對心肺復甦術反應不佳³。

依據世界衛生組織在2003年更新的肺高壓分類(表一)，我們可以依病因對肺高壓有更進一步的認識⁴。

病因學與病生理學

肺動脈高壓的成因可以由三個主要機轉來解釋，它們分別是：血管重塑(remodeling)、血

表一：WHO之肺高壓分類

分類	定義
1.肺動脈高壓 (PAH)	
1.1	不明原因性肺動脈高壓(IPAH)
1.2	家族性肺動脈高壓(FPAH)
1.3	與下列疾病相關之肺高壓：
1.3.1	膠原性血管疾病(collagen vascular disease) (如硬皮症、狼瘡等)
1.3.2	先天性系統一肺血管分流(systemic to pulmonary shunts)
1.3.3	門脈高壓
1.3.4	HIV感染
1.3.5	藥物與毒素
1.3.6	其他(肝糖屯積症glycogen storage disease, 高雪氏症Gaucher disease, 遺傳性出血性微血管擴張症hereditary hemorrhagic telangiectasia, 血紅素疾病hemoglobinopathies, 骨髓增生性疾病myeloproliferative disorder, 脾臟切除)
1.4	與特定靜脈和微血管相關之肺高壓
1.4.1	肺靜脈閉合性疾病(pulmonary veno-occlusive disease) (PVO)
1.4.2	肺微血管瘤 (PCH)
1.5	持續性肺高壓
2.與左心疾病相關之肺靜脈高壓	
2.1	左心房或左心室疾病
2.2	左側心臟瓣膜疾病
3.與缺氧血症相關之肺高壓	
3.1	慢性阻塞性肺疾
3.2	間質性肺病
3.3	睡眠呼吸障礙
3.4	肺泡換氣不足疾病
3.5	長期高海拔地區居住
3.6	生長發育障礙
4.慢性血管栓塞造成之肺動脈高壓	
4.1	近端肺動脈栓塞
4.2	遠端肺動脈栓塞
4.3	肺栓塞 (腫瘤, 寄生蟲, 異物)
5.其他	
5.1	類肉瘤, X型組織球增生症(histiocytosis X), 淋巴管瘤(lymphangiomatosis), 肺血管受到壓迫(腺體病變, 腫瘤, 纖維化縱膈腔炎)

管收縮(vasoconstriction)、血小板功能異常與血栓生成⁵。

血管重塑可能是造成肺動脈高壓最重要的因子，特徵為在呼吸腺泡(respiratory acini)上原本不含平滑肌細胞的肺動脈，異常出現平滑肌細胞；其中血管的發炎與內皮細胞增生扮演了

重要的角色⁵。

血管收縮是由血管內皮功能異常與動脈平滑肌上電位控制型鉀離子通道(voltage-gated potassium channels)異常造成。血管內皮功能異常使血管收縮因子(如：第一型內皮素)被過量製造，反之亦減少血管擴張因子(如：一氧化氮、前列環素、血管活性腸肽vasoactive intestinal peptide)的生成。電位控制型鉀離子通道異常則使缺氧性肺血管收縮(hypoxic pulmonary vasoconstriction)機制的調節受到影響⁵。

血小板功能異常與血栓生成使肺動脈血管阻抗(vascular resistance)增加，然而它們與血管壓力上升的關係孰為因果仍然不明⁵。

肺動脈高壓可由原有肺血管疾病、慢性肺疾、心臟疾病、肝臟疾病所引發；也可在胸腔或心臟手術後發生。某些慢性肺疾，如間質性(interstitial)肺病與慢性阻塞性肺病，會因為缺氧造成血管壁破壞而造成肺動脈高壓。目前已知在慢性缺氧血症的患者(PaO₂ < 60 mm Hg或血氧飽和度低於90%)會惡化肺動脈高壓的表現⁶。

在急性肺損傷(acute lung injury)或急性呼吸窘迫症(ARDS)患者則可見缺氧與血管內纖維蛋白(fibrin)與細胞碎片堆積所致血管閉塞(obliteration)而造成的肺動脈高壓⁷。

不明原因性的肺動脈高壓會因為微細動脈的血管收縮、肺血管重塑、血管內膜細胞異常引發血栓、血管平滑肌細胞增生、與新血管內膜形成而引發⁸。

許多因子已被證實與肺動脈高壓有關，包括一氧化氮(NO)、前列環素(prostacyclin)等內生性血管擴張因子；以及第一型內皮素(endothelin-1)這類內生性血管收縮勝肽(peptide)都在肺動脈高壓病患身上被發現異常，其中高濃度的第一型內皮素尤其與不明原因性肺動脈高壓關係密切⁷。因此現今的治療多以如何重新建立以上因子的平衡為方向。

另外神經傳導因子，如血清素(serotonin)與其受器傳導子(transporter)也與肺動脈高壓相關。其他如dexfenfluramine與aminorex等提升體內血清素濃度的食慾抑制劑也會增加肺動脈高壓的發生率⁹。

診斷

肺動脈高壓可經由置入肺動脈導管(pulmonary artery catheter)直接測得，或者藉由經胸廓心臟超音波估算之。

肺動脈導管是目前公認診斷肺動脈高壓的首選，許多有用的資訊都可以由此量測獲得。譬如混合靜脈血氧飽和度(mixed venous oxygen saturation)就可以幫我們診斷是否有心內分流(intracardiac shunt)；肺微血管楔型壓(PCWP)低於15 mmHg則幫我們排除左心室衰竭或肺靜脈相關的疾病¹⁰。即時(realtime)肺動脈壓(PAP)、心輸出量(CO)與肺血管阻抗(PVR)的監測可以協助我們評估血管擴張劑的效果。雖然尚存爭議，目前大部分的研究以肺動脈壓下降至少10 mmHg、至多40 mmHg，合併心輸出量不改變或些微上升定義為對於擴張劑有反應¹¹。對擴張劑有反應的患者一般對藥物治療的預後也較佳¹²。然而嚴重三尖瓣逆流引致的肺動脈高壓也往往造成置入肺動脈導管的困難，此時常需藉助放射影像(fluoroscopy)的幫忙。肺動脈導管置入術本身對右心室過勞(strain)合併肺動脈高壓的患者也會造成不利的影響，如造成心臟灌流時間不足的心搏過速(tachyarrhythmia)往往帶來致命性的傷害；況且肺動脈壓太高的患者也會增加測量肺微血管楔型壓的困難。

經胸廓心臟超音波可以幫助我們間接量測肺動脈壓力和評估右心房與右心室功能，並找出是否有潛在左心室衰竭、心內分流、二尖瓣狹窄(mitral stenosis)或逆流(regurgitation)造成肺動脈壓上升，因此也不失為篩選肺動脈高壓的好工具¹³。較為特異性的肺動脈高壓在心臟超音波的表現有右心室擴張或肥厚、心收縮末期或心舒張初期的心中膈向左心室彎曲(所謂的D-shaped LV)、右心室活動不佳(hypokinesis)、三尖瓣逆流、右心房擴大和脹大的下腔靜脈(inferior vena cava)¹⁴。經食道心臟超音波則在診斷肺栓塞上有較高的敏感度與準確性¹⁵。

心電圖檢查可見右心室肥厚(RVH)、心軸右偏移(RAD)、V1導程的R/S比例大於1合併R波大於0.5mV、與肺P波(p pulmonale)，這些表現可

達90%的特異性(specificity)，對於不明原因性的肺動脈高壓患者更是顯著的死亡預測因子^{16,17}。胸腔X光在肺動脈高壓的診斷價值很有限，因為典型的右心室肥厚、右心房擴大、與脹大的肺動脈所致aortopulmonary window邊緣模糊很難在攜帶式(portable) X光攝影上發現。其他的影像學檢查，如電腦斷層血管攝影(computerized tomographic angiography)、通氣-灌流掃描(ventilation-perfusion scan)、肺動脈攝影，則可以幫助我們鑑別由肺動脈栓塞所致的肺動脈高壓¹³。

為了找出肺動脈高壓的成因，我們也需借助理學檢查與其他檢驗來作整體評估。通常右心衰竭的患者頸靜脈壓(jugular venous pressure)會有大的v波，心音可以聽到明顯的第二心音之肺瓣膜音(P2)、三尖瓣脫垂所致全收縮期心雜音(holosystolic murmur)，或者摸到右心室震動(RV heave)¹⁸。其他表現也可能見到四肢水腫、腹水、脈動性肝腫大(pulsatile hepatomegaly)。肺水腫(pulmonary edema)並不見於單純性右心室衰竭(isolated right ventricular failure)的患者。相反的，左心室衰竭或非心因性疾病(如ARDS)比較容易引發肺水腫。

實驗室檢查可見慢性缺氧所致的紅血球增多症(polycythemia)，應檢查甲狀腺與肝功能、病毒性肝炎抗原、HIV病毒抗原、結締組織病變(如棘皮症與紅斑性狼瘡)的血液標記以為進一步鑑別診斷所需。

心臟酵素檢查(cardiac enzymes)中，曾有肺動脈栓塞致右心室疲勞(strain)而使troponin I上升的病例¹⁹。血液中B型利鈉肽(BNP)濃度對嚴重肺動脈高壓患者而言是很好的預後預測指標²⁰。然而BNP在一些嚴重的手術後病患、休克、或者任何原因導致的心衰竭皆有可能升高，因此在加護病房應用的角色未明²¹。

治療

一、概論

由於多數肺動脈高壓患者最後常死於右心衰竭，現今肺動脈高壓的治療策略主要以降低肺血管阻抗(PVR)從而減少右心室後負荷

(afterload)為目標。我們可以根據世界衛生組織在2003年公佈的肺高壓分類來制定治療原則。

對於不等嚴重程度的WHO分類第一型病患，prostacyclin、sildenafil、長期bosentan治療都有幫助。若是出現無法代償的肺動脈高壓，需積極使用肺血管擴張劑與強心劑來治療右心室衰竭。對於肺實質疾病或低血氧造成的肺高壓，就需積極解決潛在的病因²¹。

對於WHO分類第二型病患，改善左心衰竭與心瓣膜疾病是治療主軸²¹。

嚴重的病患應處理其血流動力學的異常(如併發休克)，並治療造成的原因，如敗血症或左心室衰竭，反而不應使用肺血管擴張劑²¹。

急性肺動脈栓塞所致的肺高壓，治療應包括抗凝血劑、血栓溶解劑、與血栓切除術(thrombectomy)。積極的體液平衡對於無法代償的肺高壓與右心室衰竭是十分重要的；不管是體液過少或過剩都會影響心臟前負荷(preload)而造成心輸出量減少²¹。其中右心室衰竭的患者更要注意維持竇性心律與房室同步化，因為這些病患若合併心房震顫或完全房室阻滯(complete AV block)的產生容易產生極大危險²²。這類病患在血壓不穩定時，使用一些強心劑(如Dobutamine)是有幫助的。在難治性(refractory)右心室衰竭病患，早期安排心房間隔擴孔術(atrial septostomy)、心臟或心肺移植、或置入右心室輔助裝置可以保命²³。

二、呼吸器的影響

對肺高壓合併呼吸衰竭的病患，使用呼吸器可能造成不可挽回的傷害。肺容積的增加與功能性肺餘量(functional residual capacity)的減少會增加肺血管阻抗(PVR)與右心室後負荷。這種程度的增加對健康人並不會造成影響，但對瀕臨右心室衰竭的患者，些微的肺過度充氣與吐氣末正壓(positive end-expiratory pressure)增加就足以降低心輸出量而致命²⁴。目前研究顯示吐氣末正壓維持在3到8cmH₂O反而有助於降低因肺充氣所致右心輸出阻抗增加²⁵。這種低肺容積的通氣策略跟急性呼吸窘迫症候群相似，但是前者應避免容許性高二氧化碳血症(permissive hypercapnia)產生，因為它會增加肺血管阻抗而

不利於肺高壓²⁶。

三、藥物個論

(一).血管升壓劑與強心劑

治療目標為降低肺血管阻抗、增加心輸出量、改善全身性低血壓並避免心律過速。這類藥物目前僅有小部分在人體試驗獲得驗證，在動物試驗也僅限於急性肺高壓或急性右心室衰竭的研究；尚無法證實在長期肺動脈高壓合併右心衰竭的患者身上獲致成效。因此這類藥物應該依病患個人的藥物反應量身訂作，也常須合併其他藥物治療²¹。

1.Dobutamine

主要作用在 $\beta 1$ 交感神經受器上，可增強心肌收縮力與降低左心室後負荷。動物試驗中劑量低於 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 可有效降低肺血管阻抗而些微增加心輸出量。劑量介於 $5\sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 反而會顯著增加心律而不會改善肺血管阻抗²⁷。在一項犬類的研究顯示dobutamine比norepinephrine更能調控肺血管擴張並改善右心室功能²⁸。若將dobutamine合併使用吸入性一氧化氮或其他肺血管擴張劑治療急性或慢性肺高壓，則無論人類或動物都可改善心輸出指數(cardiac index)、降低肺血管阻抗、提升 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 比值²⁹。然而因為dobutamine也會作用在周邊 β 交感神經受器而造成全身性低血壓，反而增加norepinephrine等升壓劑的使用。

2.Norepinephrine

它主要刺激 $\alpha 1$ 與 $\beta 1$ 交感神經受器，因此會使肺動脈高壓病患的平均肺動脈壓與肺血管阻抗上升，但仍可維持或輕度增加心輸出量。選擇性地灌注norepinephrine於左心房，合併使用前列腺素E1 (prostaglandin E1)於右心房，有助於急性肺高壓病患脫離體外循環(cardiopulmonary bypass)³⁰。整體而言，norepinephrine升壓的效果遠大於強心，因此它在肺高壓的實用性不如dobutamine。

3.Dopamine

它是交感神經與多巴胺受體激動劑(agonist)，會增加血壓與心輸出。但是心輸出量的增加常需付出心律加快的代價，反而使左心室前負荷減少，惡化心肌缺血的程度。動物試驗顯示

dopamine用於急性栓塞肺高壓可以增加心輸出量與降低肺血管阻抗，但在人體上並非如此³¹。

4. Phenylephrine

它是 α 1交感神經受體激動劑，也是強力的動脈收縮劑，因此可以改善右心室冠狀動脈灌注。但在慢性肺高壓的病患，它會增加平均肺動脈壓與肺血管阻抗並降低心輸出量，因此反而惡化右心室內壓的升高³²。它也會誘發反射性心律過緩(reflex bradycardia)，惡化右心室的血流動力表現，因此在肺高壓患者，此藥應盡量避免使用。

5. Isoproterenol

它是 β 1與 β 2交感神經受體激動劑，因此自古以來在手術中被用來治療肺高壓。它可以改善心輸出量與肺血管阻抗，但對肺動脈壓無影響。因為它比dobutamine對心律改變的影響更大，常常會造成過速性心律不整 (tachyarrhythmia)，因而侷限了它的應用性³³。

6. Epinephrine

它是強力的 α 與 β 交感神經受體激動劑，雖然廣泛被用來對低血壓的病患改善心輸出量與提高全身性血管阻抗(systemic vascular resistance)，目前仍缺乏在肺高壓的相關研究。

7. Vasopressin

它是弱效的非交感神經性血管加壓劑，威信可以提高全身血壓並選擇性讓肺血管擴張³⁴。然而在一項急性肺高壓的動物試驗裡，大約1.16 unit/kg/hr濃度的vasopressin反而使平均肺動脈壓與肺血管阻抗增加，並降低了心輸出量³⁵。這代表vasopressin的使用劑量不宜過高，但是低劑量的使用在肺高壓患者是否真有益處還有待進一步的研究。

(二). 肺血管擴張劑

肺血管擴張劑可以分為三類：一類為增加cGMP(cyclic guanosine monophosphate)與cAMP(cyclic adenosine monophosphate)的生成，例如一氧化氮與前列腺素類(prostanoids)；另一類為減少cGMP與cAMP的分解，前者如sildenafil與zaprinast，後者如milrinone；還有一類是內皮素受體的阻斷劑(endothelin receptor antagonists)。

1. Nitric Oxide

內源性的一氧化氮是經由乙醯膽鹼(acetylcholine)刺激內皮細胞，並經由一氧化氮合成酶(synthase)所合成。在肺臟裡合成的場所包括血管內皮、上皮細胞、平滑肌細胞、神經細胞、發炎細胞(如macrophage)³⁶。藥理上，一氧化氮是強效的血管擴張劑，可以擴張吸入途徑的肺血管而改善氧合，逆轉缺氧性肺血管收縮，並降低肺動脈壓。它也會增加氣道纖毛擺動頻率、抑制或刺激黏液分泌、抑制血小板凝集、抑制表面張力素(surfactant)活性，與提供殺菌效果^{36,37}。一氧化氮在體內很快會被肺微血管裡的血紅素不活化(inactivate)，因此不會造成全身性的血管擴張反應。目前已有許多關於一氧化氮應用在肺高壓的研究，其中指出ARDS合併敗血症的病患可以因一氧化氮的吸入短暫改善氧合狀態，但對長期存活率並無幫助³⁸。

在慢性肺動脈高壓的病患，吸入一氧化氮可以顯著降低平均肺動脈壓與肺血管阻抗而不會影響全身血管阻抗與心輸出量²⁹。在一項急性右心症候群的26人研究裡，35ppm的一氧化氮吸入改善了14人的血流動力狀態，平均降低了38%的肺血管阻抗，增加36%的心輸出量，並提升28%的PaO₂/FIO₂比值³⁹。但是一氧化氮的使用也並非絕對安全的，如長期高濃度的使用會增加變性紅血球(methemoglobinemia)產生的機會⁴⁰；而且若合併使用高濃度氧氣會合成二氧化氮，對肺組織產生強烈的刺激作用，令哮喘、咳嗽及喘鳴惡化³⁶。突然的一氧化氮減量(withdrawl)在48%病患會造成反彈的肺高壓與血壓不穩定⁴¹。雖然有這些使用上的限制，一氧化氮吸入合併使用dobutamine或milrinone仍是治療肺高壓的好方法。

2. Prostaglandins

早期動物試驗研究前列腺素E1(PGE1)與前列環素(prostacyclin)使用在肺高壓，可以有效降低肺血管阻抗與平均肺動脈壓，並提升心輸出量⁴²。PGE1與prostacyclin比isoproterenol與nifedipine有效，可降低約40%肺血管阻抗與改善35%的心輸出量。最新研究顯示吸入型、皮下注射型、或靜脈注射型prostacyclin(如：iloprost、treprostinil)俱有效果⁴³，其中有回溯性

研究33位合併肺高壓與缺氧血症的加護病房患者，發現吸入型prostacyclin可以改善平均肺動脈壓與缺氧的情況⁴⁴，然而目前仍缺乏大型前瞻性的相關研究。

長期靜脈注射前列腺素之一的epoprostenol已被證實在肺動脈高壓合併右心室衰竭病患可以保命。但是因為它的半衰期短(約3~6分鐘)，因此建議持續靜脈注射，初始劑量為1~2mcg/kg/min，可每15至30分鐘逐步調整0.5~1mcg/kg/min直到心輸出量增加與肺動脈壓和肺血管阻抗降低。在一項隨機試驗裡，3~18個月的epoprostenol治療可以改善血液動力學、增加運動耐受度並提高存活率⁴³。但epoprostenol的使用也因副作用而受限，諸如：全身性低血壓、頭痛、嘔吐、噁心與腹瀉。要注意的是，長期靜注epoprostenol的病患如突然停止投藥，會在數分鐘內產生嚴重反彈性肺高壓與死亡¹¹。

3. Phosphodiesterase Inhibitors

它可以抑制phosphodiesterase造成之cGMP與cAMP的不活化，因此保全了cGMP與cAMP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⁴⁵。

(1). Milrinone

它是選擇性PDE-3(phosphodiesterase-3)阻斷劑，有強心與血管擴張的效果。動物試驗中不論是急性或慢性肺高壓均可有效降低肺血管阻抗與改善右心室功能^{46,47}。若合併使用吸入性一氧化氮，在先天性心臟病術後的孩童與接受心臟手術的動物可產生選擇性與加成性的肺血管擴張^{46,48}。然而與zaprinast(一種選擇性的PDE-5阻斷劑)相比，milrinone會更顯著地造成全身動脈壓降低⁴⁹，因此在臨床上PDE-5阻斷劑的使用似乎優於milrinone。

(2). Sildenafil

它是選擇性的PDE-5阻斷劑，對急性或慢性肺高壓均有效果，服用後15分鐘內開始藥理作用，約30至60分鐘達到尖峰。有一項回溯性研究8位二尖瓣修補術後或左心室放置強心裝置併發肺高壓的病患，使用sildenafil可以顯著降低平均肺動脈壓與肺血管阻抗，且僅影響些微全身動脈壓而已，可以縮短吸入型或靜脈注射型肺

血管擴張劑的使用時間⁵⁰。穩定的病患，單獨使用sildenafil或合併使用吸入性一氧化氮或epoprostenol可以降低平均肺動脈壓與肺血管阻抗，並增加心輸出量⁵¹。一般相信這類藥物可以加強與維持吸入性一氧化氮或iloprost在體內的作用時間⁵²。也有學者相信sildenafil可以改善心臟繞道手術後肺臟與心肌的血液灌流⁵³。使用上要小心與硝酸鹽類藥物併用所產生的嚴重低血壓。

4. Endothelin receptor antagonists

第一型內皮素是強效的血管收縮調節子(modulator)，可引動(trigger)平滑肌細胞增生與血管肥厚，造成肺動脈高壓⁵⁴。血漿與肺組織中第一型內皮素濃度與肺高壓的嚴重程度成正相關⁵⁵。肺血管組織有兩種內皮素受器：A型受器位於肺血管平滑肌細胞中，活化會促進血管收縮與細胞增生；B型受器主要位於肺血管內皮細胞，少量在血管平滑肌細胞裡，活化會刺激一氧化氮與前列環素的釋放，調節肺中內皮素的廓清(但是位於血管平滑肌細胞的B型受器活化反而刺激血管收縮)⁵⁶。雖然B型內皮素受器有這樣的雙向作用，目前這兩種受器的拮抗劑都被使用在肺動脈高壓的治療上。

(1). Bosentan

它是口服的非選擇性內皮素受器拮抗劑，動物試驗裡可以預防肺動脈高壓與右心室衰竭的發生，逆轉肺血管重塑⁵⁷。人體試驗可以改善血流動力學、運動耐受性、減緩肺高壓惡化的速度⁵⁸。Bosentan的副作用包括異常肝功能、貧血、睪丸萎縮、男性不孕，和可能的致畸胎性¹¹。因此美國食品暨藥物管理局建議使用此藥應每月監測肝功能指數與血色素濃度。

(2). Sitaxsentan and ambrisentan

它們是選擇性的A型內皮素受器拮抗劑，而後者已於2007年中經FDA核准上市，而目前未上市的類似成分研究藥品尚有50幾種。它們雖然可以改善血流動力學與運動耐受性，其中sitaxsentan也被發現用在NYHA功能分級第三級的肺動脈高壓病患身上可以提高六分鐘的行走距離，但與bosentan相比並未顯著降低肺高壓的死亡率⁵⁹。

5. Nesiritide

它是最新發展的重組人類大腦利鈉肽 (brain natriuretic peptide, BNP)，可以增加cGMP並擴張血管平滑肌細胞，因而降低左右心室的前負荷，因此用來對付雙心室衰竭併發的肺高壓特別有效⁶⁰。雖然在最近一項小型人體試驗中，單獨注射BNP無法顯著改善肺高壓，但是它可以加強sildenafil血管擴張作用⁶¹。其它研究顯示它會降低全身血管阻抗，讓肺動脈高壓合併右心衰竭的病患陷入全身性低血壓的危險之中⁶²，因此這一類用藥被建議用在雙心室衰竭且無低血壓風險的病患上。

(三).其他藥物治療

1. 氧氣

缺氧之引起肺血管收縮，是源自於內生性的血管內皮細胞與平滑肌細胞自體調節反射，但是詳細機轉不明⁶³。氧氣吸入已被證實在任何原因導致的肺高壓都可有效降低肺動脈壓⁶⁴，而且在COPD患者儘早使用長期氧氣治療可以提高存活率⁶⁵。

2. 利尿劑

利尿劑已經長期被視為肺血管疾病或左心室衰竭所致肺高壓的傳統治療藥物。儘管目前人體試驗闕如，已有動物試驗用於賽馬罹患的運動型肺高壓⁶⁶。利尿劑的使用目標為減少衰竭的右心室容積負荷(volume load)又不影響前負荷，因此劑量的多寡必須根據血壓變化作調整。

3. 毛地黃(digoxin)

毛地黃的使用在右心室衰竭合併肺高壓仍頗具爭議性。一項17位嚴重原發性肺高壓患者的短期研究顯示，使用毛地黃僅些微改善心輸出指數與降低血液中兒茶酚胺(catecholamines)濃度，非但不能改善肺血管阻抗還反而升高肺平均動脈壓⁶⁷。因此毛地黃目前不普遍被使用在肺高壓的病患身上。

4. 鈣離子通道阻斷劑(calcium channel blockers)

目前此藥已被視為輕度肺高壓的第一線用藥⁶⁸，但尚無使用在嚴重肺動脈高壓病患的經驗，主因是它會降低心臟收縮，從而惡化右心室衰竭。即使用在慢性肺動脈高壓上，這類藥物也

該限制使用於穩定且對血管擴張劑激發(vasodilator challenge)有反應的病患¹¹。因二尖瓣狹窄(stenosis)引發的肺高壓與過速性心律不整，小心使用鈣離子通道阻斷劑可以幫助控制心律；但仍不宜使用會大幅降低心臟收縮的藥物，諸如verapamil。

5. 抗凝血劑(anticoagulants)

抗凝血劑已被視為不明原因性肺動脈高壓的標準療法，但是仍然缺乏足夠的證據支持²¹。

(四)外科治療－心房間隔擴孔術(atrial septostomy)

不論是對卵圓孔未關(patent foramen ovale)或先天性心臟病合併Eisenmenger's病徵的肺高壓病患觀察，心房中膈造口可以提升存活率⁶⁹，也可以作為心肺移植前的橋接(bridge)手術⁷⁰。但是無論如何，它都不應被施用在右心房壓>20 mmHg、明顯的缺氧血症、與肺血管阻抗>4400 dynes/sec/cm⁵/m²的患者身上²³。

預後

多數肺動脈高壓患者的預後並不佳，平均餘命約2.8年⁷¹。臨床上我們也可以利用WHO公佈的功能分級(表二)或紐約心臟病醫學會(NYHA)的功能分級來評估存活年限(表三)。其中第一、第二級的患者平均存活為6年，第三級的患者平均存活2.6年，第四級的患者則僅平均存活了0.5年¹²。

對於不明原因型肺動脈高壓的患者，美國胸腔學院(ACCP)根據實證醫學的研究提出以下不良預後的預測因子¹²：

1. 較嚴重的肺高壓功能分級(表二、表三)。
2. 較短的六分鐘行走測試(6MWT)距離。
3. 心包膜積水的產生。
4. 平均右心房壓的上升。
5. 心輸出指數下降。
6. 持續性NYHA功能等級3-4的患者至少三個月的epoprostenol治療後仍未降階。
7. 高平均肺動脈壓。
8. 都卜勒超音波下右心室Tei指數的上升。
9. 運動肺功能中的最大攝氧量(VO₂max)與低尖峰(peak)收縮壓與舒張壓。

表二：WHO之肺動脈高壓患者功能分級

分級	定義
I	日常活動沒有受限，亦不會造成氣喘、疲倦、胸痛、早期暈厥
II	活動輕微受限；休息時無不適，但一般活動會引發氣喘、疲倦、胸痛、早期暈厥(presyncope)
III	顯著活動受限；休息時無不適，但輕微活動會引發氣喘、疲倦、胸痛、早期暈厥
IV	休息時無法活動；可能出現右心衰竭的症狀；任何活動皆會誘發不適的症狀產生

表三：NYHA之肺動脈高壓患者功能分級

分級	定義
I	日常活動並不會造成症狀
II	休息時沒有症狀，但日常活動時有症狀
III	休息時沒有症狀，但輕微活動就有症狀
IV	休息時有症狀發生

- 10.心電圖中第2導程出現幅度增加的高p波或第V1導程出現qR波。
- 11.符合WHO診斷要件的右心室肥大。
- 12.BNP血液濃度上升(>180 pg/mL)。
- 13.硬皮症(scleroderma)合併肺高壓患者出現DLCO下降(<45% of predicted)。
- 14.早期被診斷出來的兒童型肺高壓。
(以上1.~6.屬證據等級A；7.屬證據等級B；8.~14.屬證據等級C)

結語

根據最新的實證醫學(from ACP PIER: Physicians Information and Education Resource)查閱⁷²，建議對於NYHA功能等級3-4的患者先進行背景治療(background therapy)，包括口服抗凝血劑、利尿劑與氧氣的使用(證據等級C)。倘若效果不佳，則建議轉至專家諮詢，以進行急性血管反應度測試(acute vasoreactivity test，方法為單次靜脈注射epoprostenol或adenosine；或是單次吸入一氧化氮)的安全評估。血管反應度測試陽性(平均肺動脈壓下降10~40 mmHg合併心輸出量不改變或些微上升)者建議口服鈣離子通道阻斷劑(證據等級C)，若使用數月後症狀改善或降為NYHA功能等級1-2，則繼續使用。

倘若血管反應度測試陰性或上述使用口服鈣離子通道阻斷劑反應不佳者，則根據NYHA功能等級給藥。NYHA功能等級3者建議使用內皮素受器阻斷劑(證據等級A)、前列腺素類似物(analogue) (證據等級B)或epoprostenol(證據等級A)；若仍反應不佳則考慮加上sildenafil(證據等級B)。NYHA功能等級4者建議使用epoprostenol(證據等級A)、bosentan(證據等級B)、treprostinil(證據等級B)、iloprost(證據等級C)單方或複方治療，若仍效果不彰則考慮心房間隔擴孔術(證據等級C)或肺移植(證據等級C)。

雖然原發性肺動脈高壓發生率很低，然而在加護病房裡我們卻時常可見次發性的肺動脈高壓患者。除了積極去瞭解並治療造成肺高壓的病因，尚須藉助其它藥物投予，如強心劑與肺血管擴張劑等等，才能有效控制病情的惡化。在目前肺動脈高壓的治療發展，藥物方面在肺血管擴張劑的領域有持續性進展(最新者如血管活性胜肽與重組人類大腦利鈉胜肽的人體試驗)，而外科治療因為手術條件受限，至今應用範圍不大。因此，如何能進一步提升肺動脈高壓病患的存活年限與改善長期存活率，還有待更大規模且前瞻性的研究出現。

參考文獻

1. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787-94.
2. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: S7-S10.
3. Hoepfer MM, Galie N, Murali S, et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 341-4.
4. Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5-S12.
5. Omar AM, Marie MB. Diagnostic strategies for suspected pulmonary arterial hypertension: a primer for the internist. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 737-47.
6. Gibbs JSR, Higenbottam TW. British Cardiac Society Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001; 86: S1-S13.

7. Weitzenblum E, Chaouat A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxic lung disease. Peacock AJ, Rubin LJ (Eds). *Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press 2004; 376.
8. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-S24.
9. Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
10. Chemla D, Castelain V, Herve P, et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-31.
11. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: S35-S62.
12. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: S78-S92.
13. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S40-S47.
14. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1310-9.
15. Karski JM. Transesophageal echocardiography in the intensive care unit. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 162-6.
16. Murphy ML, Thenabadu PN, de Soyza N, et al. Reevaluation of electrocardiographic criteria for left, right, and combined cardiac ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1140-7.
17. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-8.
18. Bates B, Bickley LS, Hoekelman RA. *A guide to physical examination and history taking*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott 1999; 283-4.
19. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-5.
20. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-70.
21. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35: 2037-50.
22. Goldstein JA, Harada A, Yagi Y, et al. Hemodynamic importance of systolic ventricular interaction, augmented right atrial contractility, and atrioventricular synchrony in acute right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 181-9.
23. Olsson JK, Zamanian RT, Feinstein JA, et al. Surgical and interventional therapies for pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 417-28.
24. Miro AM, Pinsky MR. Heart-lung interactions. In: Tobin MJ ed. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. New York: McGraw-Hill 1994; 647-72.
25. Jardin F, Vieillard-Baron A. Right ventricular function and positive pressure ventilation in clinical practice: from hemodynamic subsets to respirator settings. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1426-34.
26. Carvalho CRR, Barbas CSV, Medeiros DM, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1458-66.
27. Bradford KK, Deb B, Pearl RG. Combination therapy with inhaled nitric oxide and intravenous dobutamine during pulmonary hypertension in the rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 146-51.
28. Steendijk P. Right ventricular function and failure: methods, models, and mechanisms. *Crit Care Med* 2004; 32: 1087-9.
29. Vizza CD, Rocca GD, Roma AD, et al. Acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide, dobutamine, and a combination of the two in patients with mild to moderate secondary pulmonary hypertension. *Crit Care* 2001; 5: 355-61.
30. Tritapepe L, Voci P, Cogliati AA, et al. Successful weaning from cardiopulmonary bypass with central venous prostaglandin E1 and left atrial norepinephrine infusion in patients with acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1999; 27: 2180-3.
31. Ducas J, Stitz M, Gu S, et al. Pulmonary vascular pressure-flow characteristics. Effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 307-12.
32. Rich S, Gubin S, Hart K. The effects of phenylephrine on right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 1990; 98: 1102-6.
33. Prielipp RC, McLean R, Rosenthal MH, et al. Hemodynamic profiles of prostaglandin E1, isoproterenol, prostacyclin, and nifedipine in experimental porcine pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1991; 19: 60-7.
34. Evora PR, Pearson PJ, Schaff HV. Arginine vasopressin induces endothelium-dependent vasodilatation of the pulmonary artery. V1-receptor-mediated production of nitric oxide. *Chest* 1993; 103: 1241-5.
35. Leather HA, Segers P, Berends N, et al. Effects of vasopressin on right ventricular function in an experimental model of acute pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2002; 30: 2548-52.
36. Wang T, El Kebir D, Blaise G. Inhaled nitric oxide in 2003: a review of its mechanisms of action. *Can J Anaesth* 2003; 50: 839-46.
37. Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004; 109: 3106-11.

38. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1603-9.
39. Borade S, Christenson J, O'Connor M, et al. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 571-9.
40. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci* 2001; 59: 5-16.
41. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, et al. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1443-9.
42. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA, et al. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 128-36.
43. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
44. Hache M, Denault AY, Belisle S, et al. Inhaled prostacyclin (PGI₂) is an effective addition to the treatment of pulmonary hypertension and hypoxia in the operating room and intensive care unit. *Can J Anaesth* 2001; 48: 924-9.
45. Siobal MS. Pulmonary vasodilators. *Respir Care* 2007; 52: 885-99.
46. Deb B, Bradford K, Pearl RG. Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 795-9.
47. Chen EP, Bittner HB, Davis RD Jr, et al. Milrinone improves pulmonary hemodynamics and right ventricular function in chronic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 814-21.
48. Khazin V, Kaufman Y, Zabeeda D, et al. Milrinone and nitric oxide: Combined effect on pulmonary artery pressures after cardiopulmonary bypass in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 156-9.
49. Matot I, Gozal Y. Pulmonary responses to selective phosphodiesterase-5 and phosphodiesterase-3 inhibitors. *Chest* 2004; 125: 644-51.
50. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 194-7.
51. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC, et al. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000; 118: 1497-500.
52. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-22.
53. Fung E, Fiscus RR, Yim A, et al. The potential use of type-5 phosphodiesterase inhibitors in coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2005; 128: 3065-73.
54. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 640-8.
55. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
56. Luscher TF, Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 2000; 102: 2434-40.
57. Pearl JM, Wellmann SA, McNamara JL, et al. Bosentan prevents hypoxia-reoxygenation-induced pulmonary hypertension and improves pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1714-21.
58. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247-54.
59. Scott LJ. Sitaxentan: in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2007; 67: 761-70.
60. O'dell KM, Kalus JS, Kucukarslan S, et al. Nesiritide for secondary pulmonary hypertension in patients with end-stage heart failure. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 606-9.
61. Klinger JR, Thaker S, Houtchens J, et al. Pulmonary hemodynamic responses to brain natriuretic peptide and sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 129: 417-25.
62. Yancy CW. Treatment with B-type natriuretic peptide for chronic decompensated heart failure: Insights learned from the follow-up serial infusion of nesiritide (FUSION) trial. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 209-16.
63. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2005; 98: 390-403.
64. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1547-55.
65. Wuertemberger G, Zielinsky J, Sliwinsky P, et al. Survival in chronic obstructive pulmonary disease after diagnosis of pulmonary hypertension related to long-term oxygen therapy. *Lung* 1990; 168 Suppl: S762-S769.
66. Magid JH, Manohar M, Goetz TE, et al. Pulmonary vascular pressures of thoroughbred horses exercised 1, 2, 3, and 4 h after furosemide administration. *J Vet Pharmacol Ther* 2000; 23: 81-9.
67. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-92.
68. Levine DJ. Diagnosis and management of pulmonary hypertension: implications for respiratory care. *Respir Care* 2006; 51: 368-81.
69. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 655-74.
70. Rothman A, Sklansky MS, Lucas VW, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients

with severe pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1999; 84: 682-6.

71. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.

72. Galiè N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: S81-S8.

Review of Pulmonary Arterial Hypertension Management

Tzu-Tao Chen, Jian Su, and Chien-Liang Wu

*Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

The early presentation of pulmonary arterial hypertension is insidious, so it is easy to be missed in our practice. As the high pulmonary arterial pressure persists, it complicates cardiopulmonary resuscitation. We can measure the pulmonary vascular pressure by transthoracic echocardiography or by pulmonary arterial catheter monitoring. Some medications, such as vasopressors, inotropes, pulmonary vasodilators, and diuretics, are shown to slow the progression of cor pulmonale. We reviewed the literatures of pulmonary arterial hypertension management and provide a drug reference for clinicians. (J Intern Med Taiwan 2009; 20:19-29)