

Selexipag 治疗肺动脉高压疗效性及安全性的 Meta 分析

周艳奇¹ 余更生¹

【摘要】 目的:运用 Meta 分析方法评价 selexipag(参考译名:司来帕格)治疗肺动脉高压(PAH)的临床疗效及安全性。**方法:**计算机检索中文数据库(中国知网、万方数字化期刊全文库、维普)及英文数据库(PubMed、Cochrane library、Embase),检索时间至 2019 年 9 月。符合文献纳入标准的文章由 2 名研究者独立提取文献数据并行质量评价,随后采用 RevMan 5.3 软件对效应值进行 Meta 分析。结局指标为总体病死率及不良事件、6 min 步行试验(6MWD)、平均肺动脉收缩压(mPAP)、心脏指数(CI)、肺循环血管阻力(PVR)。**结果:**最终共纳入 9 项研究,PAH 患者共 2 139 例。研究结果显示 selexipag 治疗 PAH 可明显提高 6MWD(WMD=43.83,95%CI:18.89~73.71, P<0.05),可有效改善患者病死率(OR=0.72,95%CI:0.57~0.93, P=0.01),可减轻 PVR(SMD=-0.66,95%CI:-0.98~0.33, P<0.05),可明显提高 CI(WMD=0.34,95%CI:0.16~0.53, P<0.05),不能有效降低 PAH 的 mPAP(WMD=-3.26,95%CI:-6.97~0.28, P=0.07),头痛发生率亦明显提高(WMD=0.34,95%CI:0.16~0.53, P<0.05)。**结论:**Selexipag 为 PAH 的安全性药物,在提高 6MWD 和 CI、减轻 PVR、改善预后方面有一定疗效,但能否降低平均 mPAP 还需进一步研究。

【关键词】 selexipag;肺动脉高压;临床疗效;Meta 分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.016

[中图分类号] R543.2 [文献标志码] A

The efficacy and safety of selexipag in treatment of pulmonary arterial hypertension: A Meta Analysis

ZHOU Yanqi YU Gengsheng

(Department of Cardiovascular, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, P. R China; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing, 400014, China)

Corresponding author: ZHOU Yanqi, E-mail: 1602714920@qq.com

Abstract Objective: A deep meta-analysis was conducted to evaluate the clinical efficacy and safety of selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension. **Method:** Both Chinese database (CNKI, WanFang Data, VIP) and English databases (PubMed, Cochrane Library, EMBASE) up to September 2019 were thoroughly searched. My partner and I extracted data and conducted quality evaluation independently based on journals that have met the standards of our study. Then we used the RevMan5.3 software to perform effect value meta-analysis.

¹重庆医科大学附属儿童医院心内科 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室(重庆,400014)
通信作者:周艳奇, E-mail: 1602714920@qq.com

- [12] 黄晓凤,熊峰. 超声心动图技术在优化心脏再同步化治疗效果中的应用[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(7):1043-1046.
- [13] Sorajja P, Borlaug BA, Dimas VV, et al. SCAI/HFSA clinical expert consensus document on the use of invasive hemodynamics for the diagnosis and management of cardiovascular diseases[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2017, 89(7):233-247.
- [14] 向睿,马康华,何泉,等. 优化 AV 间期对伴有二尖瓣反流的双腔起搏器植入患者效应观察[J]. 临床心血管病杂志, 2017, 33(10):965-970.
- [15] 邓龙,李健,陈福坤,等. 超声心动图对优化双腔起搏器房室间期的指导作用[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(3):222-225, 245.
- [16] Kyriacou A, Rajkumar CA, Pabari PA, et al. Distinct impacts of heart rate and right atrial-pacing on left atrial mechanical activation and optimal AV delay in CRT[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2018. (收稿日期:2019-10-13; 修回日期:2019-12-21)

The outcome indexes included overall mortality, adverse events, 6-minute walking test (6MWD), mean pulmonary artery systolic pressure (mPAP), cardiac index (CI) and pulmonary vascular resistance (PVR). **Result:** 2 139 PAH patients from 9 studies were involved. The results showed that selexipag could significantly ameliorate 6MWD (WMD=43.83, 95% CI: 18.89—73.71, $P<0.05$), improve patient mortality (OR=0.72, 95% CI: 0.57—0.93, $P=0.01$), lower pulmonary vascular resistance (SMD=−0.66, 95% CI: −0.98—0.33, $P<0.05$), and improve cardiac index (WMD=0.34, 95% CI: 0.16—0.53, $P<0.05$). However, selexipag could neither effectively reduce the average pulmonary arterial pressure of PAH (WMD=−3.26, 95% CI: −6.97—0.28, $P=0.07$), nor effectively reduce the headache incidence (WMD=0.34, 95% CI: 0.16—0.53, $P<0.05$). **Conclusion:** Selexipag is a safe drug for PAH, it can improve 6MWD, CI, and lower pulmonary vascular resistance. However, further research should be conducted in the future.

Key words selexipag; pulmonary hypertension; clinical efficacy; Meta analysis

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一类以肺血管阻力增加和肺血管阻力持续升高为主要特征的疾病,该病可降低肺动脉顺应性,进而增加右心室负荷,最终发展为右心衰竭。有流行病学研究表明^[1],每 100 万人中平均有 20~50 例 PAH 患者。PAH 预后较差且病因复杂^[2],治疗一直是个难题。目前确认的针对 PAH 靶向性治疗途径主要包括一氧化氮途径、内皮素途径及前列环素途径 3 种。各种新型药物也在尝试过程中。其中前列环素受体拮抗剂已经成为研究热点。Selexipag(参考译名:司来帕格)作为首个长效口服 PGI₂ 受体激动剂的前体药物,已于 2016 年 12 月底被 FDA 批准上市;已被证明可改善 II 期临床试验的血流动力学及减少 III 期临床试验中 PAH 患者的疾病恶化情况^[3],但目前尚对于 selexipag 治疗 PAH 的安全性及疗效评估仍缺乏一定的循证医学证据。因此,本研究对 selexipag 治疗 PAH 的疗效及安全性进行 Meta 分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

主要以计算机行检索,以“selexipag”OR“司来帕格”和“肺动脉高压”OR“肺高血压”OR“肺高压”为中文检索词在中文数据库(中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库)及以“selexipag”和“pulmonary hypertension”OR“pulmonary arterial hypertension”为英文检索词在英文数据库(PubMed、Cochrane Library、Embase)中检索。所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式。检索年限均为建库至 2019 年 9 月。

1.2 纳入标准

①研究对象:PAH 患者;②研究类型:随机对照研究(randomized controller trial, RCT)、前瞻性队列研究或者观察性研究;③干预措施:试验组在对照基础上加用 selexipag 口服;④主要结局指标:6 min 步行试验(6MWD);⑤次要结局指标:治疗随访期间临床事件恶化率及病死率、平均肺动脉收缩压(mPAP)、心脏指数(CI)、肺循环血管阻力(PVR)等。

1.3 排除标准

①无法获取全文及所需数据的;②个例报道、Meta 分析、综述、动物实验、药理试验等;③非中英文发表的其他文献;④重复发表文献。

1.4 资料提取及质量评价

由 2 名检索员独立根据文献题目、摘要对首次进入备选的文献进行初筛,排除不相关文章再阅读全文根据纳入排除标准通过阅读进行第 2 次筛查。资料提取纳入文献中的相关数据,收集提取数据包括第一作者、发表时间、研究总人数,研究对象年龄、研究类型、干预措施、随访时间、主要结局效应指标等。

1.5 文献质量评价

按照 Newcastle Ottawa^[4] 队列研究质量评价分析对 selexipag 治疗 PAH 队列进行质量评价。最终评分选取 2 名评价者评分均值,意见存在分歧时,则通过讨论或第 3 位研究者介入后讨论决定。

1.6 统计学处理

统计分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 版软件对文献数据进行 Meta 分析,临床事件恶化率、病死率、不良反应发生率以比值比(OR)为效应指标;连续性变量,以均数差(MD)为效应指标;采用 I^2 评价文献异质性,如各研究在统计学上存在明显异质性($P\leq 0.05$, $I^2>50\%$)时^[5],敏感性分析或亚组分析了解异质性来源,若仍存在异质性则采用随机效应模型,若不存在明显异质性,则采取固定效应模型;连续性资料采用标准化均数差(standard mean difference, SMD)进行描述,若给出数据为中位数(或极值),则将其换算为 $\bar{x}\pm s$ 模式后再行 Meta 分析^[6]。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

本研究最终纳入文献 9 篇,包括 5 项 RCT、2 项前瞻性队列试验及 2 项观察性研究^[7-15],发表年限为 2012~2019 年,检索流程见图 1。

2.2 文献质量评价

文献质量评价参考 NOS 质量评价标准,见表 2。

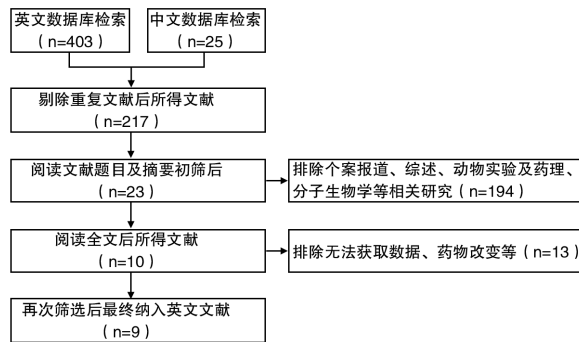


图 1 文献检索结果及流程图

Figure 1 Literature search results and flow chart

2.3 病死率及临床不良事件

共 1133 例 PAH 患者接受 selexipag 干预。临床事件恶化(包括住院治疗、开始接受肠外前列腺素治疗或长期氧疗、需要进行肺移植或球囊房间隔造口术,或因任何原因死亡),占患者总人数的 21% 左右,而仅约 2.6% 的患者在 selexipag 治疗期间死亡。共有 4 项研究^[7-10]对随访中的病死率进行了报道,各研究间无明显的统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,发现 selexipag 可有效降低患者病死率(合并 OR 值为 0.72, 95% CI: 0.57 ~ 0.93, 总体效应检验, $Z = 2.56$, $P = 0.01$),见图 2。

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic information of included trials

纳入研究	发表时间/年	研究类型	纳入人数/例	药物干预	年龄/岁	分类	时间	FC/% (I / II / III / IV)	结局	最常见不良反应
Michaela Barnikel	2018	Ret	26	sel(26)	42~63	IPAH(88%)	25 W	0/11/14/1	6MWD 等	头痛
Charlotte Berlier	2019	Ret	23	sel(23)	40~64	IPAH(61%)	24 W	1/8/13/1	6MWD 等	头痛
Adaani Frost, D2XXMD	2018	Pro	34	sel(34)	46~66	IPAH(55.9%)	>16W	0/25/9/0	6MWD 等	头痛
Nobuhiro Tanabe	2017	Pro	37	sel(37)	23~72	IPAH(67.6%)	22 W	/	6MWD 等	头痛
Sean Gaine	2017	RCT	334	sel(167)/pla(167)	47~67	PAH-CTD(100%)	21 W	3/154/176/1	6MWD 等	头痛
J. Gerry Coghlan	2018	RCT	376	sel(179)/pla(197)	35~65	IPAH(59%)	20 W	0/115/255/6	6MWD 等	头痛
Maurice Beghetti	2018	RCT	110	sel(60)/pla(50)	25~55	CHD-PAH 术后	12 W	1/66/43/0	病死率等	头痛
Olivier Sitbon, M. D	2015	RCT	1156	sel(574)/pla(582)	18~75	IPAH(56%)	>48W	9/529/607/11	病死率等	头痛
Gérald Simonneau, MD	2012	RCT	43	sel(33)/pla(10)	37.5~71.6	IPAH(72%)	17 W	0/17/26/0	6MWD 等	头痛

表 2 纳入 selexipag 干预队列研究的质量评价

Table 2 Quality evaluation of cohort studies with selexipag

第一作者	队列选择				可比性	结局评价	应答率描述	评分
	病例的代表性	对照的定义及选择	暴露的调查和评估方法	组间调查方法一致				
Gérald Simonneau, MD	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	8
Olivier Sitbon, M. D	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	8
Maurice Beghetti	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	7
J. Gerry Coghlan	✓	✓	✓✓	✓	✓✓	✓	✓	9
Sean Gaine	✓	✓	✓✓	✓	✓	✓	✓	8
Nobuhiro Tanabe	✓	/	✓	✓	✓	✓	✓	6
Adaani Frost, D2XXMD	✓	/	✓	✓	✓	✓	✓	6
Charlotte Berlier	✓	/	✓	✓	✓	✓	✓	6
Michaela Barnikel	✓	/	✓	✓	✓	✓	✓	6

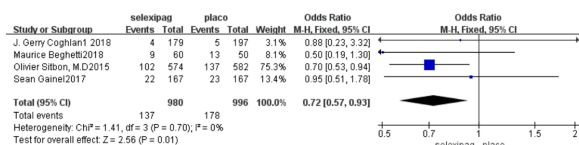


图 2 selexipag 治疗 PAH 患者病死率的 Meta 分析

Figure 2 Meta analysis of mortality in PAH

2.4 6MWD

6MWD 为评估 PAH 药物治疗最重要临床效应指标。7 项研究^[7,9,11-15]均提及,各研究间有明显的统计学异质性($P > 0.1$, $I^2 > 50%$),采用逐一

排除文章后仍有明显异质性,表明异质性稳定,采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,selexipag 可改善 PAH 患者 6MWD (SMD = 43.83, 95% CI: 18.89 ~ 73.71, $P < 0.05$),见图 3。

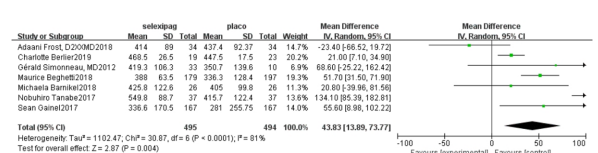


图 3 Selexipag 治疗 PAH 患者 6MWD 的 Meta 分析

Figure 3 Meta analysis of 6MWD in PAH

2.5 PVR

共有 3 个研究^[7,12,15]对临床试验前后的患者进行了 PVR 的测量,各研究结果间不存在明显异质性($P \leq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型行 Meta 结果示可减轻 PVR 0.66 个单位,差异有统计学意义($SMD = -0.66, 95\% CI: -0.98 \sim 0.33, P < 0.05$),见图 4。



图 4 Selexipag 治疗 PAH 患者 PVR 的 Meta 分析
 Figure 4 Meta analysis of PVR in PAH

2.6 mPAP

共有 3 个研究^[7,12,15]对临床试验前后的患者进行了 mPAP 的测量,各研究结果间不存在明显的统计学异质性($P \leq 0.1, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,提示 selexipag 不能有效降低 PAH 的 mPAP,两组比较差异无统计学意义($WMD = -3.26, 95\% CI: -6.97 \sim 0.28, P = 0.07$),见图 5。

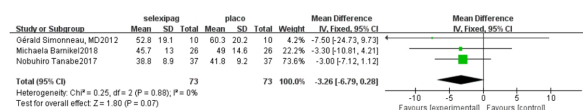


图 5 Selexipag 治疗 PAH 患者 mPAP 的 Meta 分析
 Figure 5 Meta analysis of mPAP in PAH

2.7 CI

共有 3 项研究^[7,12,15]提及 CI,与治疗前基础值相比,Selexipag 治疗可明显提高 CI 评分($WMD = 0.34, 95\% CI: 0.16 \sim 0.53, P < 0.05$),见图 6。

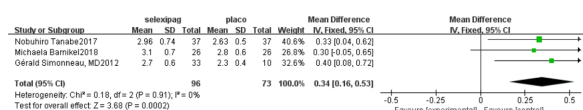


图 6 Selexipag 治疗 PAH 患者 CI 的 Meta 分析
 Figure 6 Meta analysis of CI in PAH

2.8 不良反应

共有 4 项研究提供对照组与试验组头痛发生的原始数据,故将这 4 项研究^[8-11]纳入 Meta 分析,各研究间无明显的统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50\%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,提示 selexipag 治疗可明显提高头痛发生率($WMD = 0.34, 95\% CI: 0.16 \sim 0.53, P < 0.05$),见图 7。

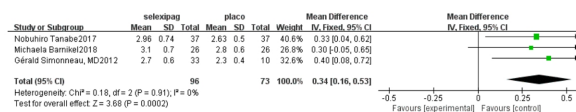


图 7 Selexipag 治疗 PAH 患者头痛发生率的 Meta 分析
 Figure 7 Meta analysis of the incidence of headache in PAH

3 讨论

Selexipag 于 2015 年 12 月 21 日由美国食品药品监督管理局(FDA)批准爱可泰隆(Actelion)公司的片剂治疗 PAH。Selexipag 是首个的口服前列环素受体(IP-受体)激动药,被推荐用于心功能 II、III 级患者的一线药物^[3]。有研究证实,PAH 患者存在 PGI₂ 合成障碍,因此和 PGI₂ 通路有关的药物的应用给 PAH 的治疗带来了新的突破。其中前列环素受体拮抗剂已经成为研究热点。已被证明可改善 II 期临床试验的血流动力学及减少 III 期临床试验中 PAH 患者的疾病恶化情况^[3],但目前尚对于 selexipag 治疗 PAH 的安全性及疗效评估仍缺乏一定的循证医学证据。

6MWD 被称为评价 PAH 患者运动能力的主要指标,可作为终点替代指标^[16]。本研究结果显示 selexipag 可延长 PAH 患者的 6MWD($SMD = 43.83, 95\% CI: 18.89 \sim 73.71, P < 0.05$),提示 selexipag 可明显改善 PAH 患者运动能力;PAH 病因复杂,预后尤其差,因而目前的药物研究多讲病死率作为主要的终点事件结局^[17],本研究显示 selexipag 可有效降低患者病死率,且差异有统计学意义(合并 OR 值 = 0.72, 95% CI: 0.57 ~ 0.93, $P = 0.01$);本研究结果提示 selexipag 可明显改善 PAH 患者的 CI($WMD = 0.34, 95\% CI: 0.16 \sim 0.53, P < 0.05$ 、降低 PVR($SMD = -0.66, 95\% CI: -0.98 \sim 0.33, P < 0.05$),但不能有效降低 mPAP($WMD = -3.26, 95\% CI: -6.97 \sim 0.28, P = 0.07$)。Selexipag 治疗过程中头痛为最常见的药物不良反应,Meta 分析结果显示头痛发生率有明显差异性。本研究纳入 9 篇文章,研究对象大多是心功能 II ~ III 级患者,以上 Meta 分析结果均证明了 selexipag 可有效治疗心功能 II ~ III 级的 PAH 患者,佐证了 2015 年 PAH 诊治指南推荐的治疗方案^[3]。

本研究的局限性:①由于纳入的原始研究治疗随访时间大多数在 4 个月左右,缺乏长期随访数据,故本研究尚不能证实 selexipag 治疗 PAH 的长期疗效。②对于临床事件恶化(主要包括导致住院治疗、开始接受肠外前列腺素治疗或长期氧疗、需要进行肺移植或球囊房间隔造口术,或因任何原因死亡的),是用于衡量新药有效性和安全性的指标^[18],但由于此次纳入分析的 9 篇文献里相关数据

不全,故未分析。但总的临床事件恶化率达 21%,也侧面印证了 PAH 患者预后不容乐观,与曾晓春等^[19]的预后研究结果一致。③此研究引起 PAH 的基础疾病各异,不同的基础疾病可能会对药物反应各异,受纳入研究数据限制,本研究未能根据基础疾病行亚组分析。④由于目前片剂剂量有所差异,受纳入研究限制,未能对不同剂量行亚组分析,也未能进一步明确药物剂量与临床症状的关系。⑤纳入文献中有回顾性研究,纳入文献质量不太高,可能存在选择偏倚。⑥未进行成本-效益分析,进而不能明确 selexipag 治疗 PAH 的经济可行性。

综上所述,Selexipag 作为一种新型的口服药,渐渐走入大众的视野,其能降低 PAH 患者病死率,提高 PAH 患者 6MWD 和 CI 水平,同时可降低 PVR,但在 mPAP 方面未见优势。在未来的研究中,需要进一步证实 selexipag 在 mPAP 方面的效果。此外,未来还应注重探讨不同剂量对于患者的临床-经济-不良反应方面的价值以及对于不同类型的 PAH 患者的具体疗效和安全性。

参考文献

- [1] Santos-Ribeiro D, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, et al. Pulmonary arterial hypertension: Basic knowledge for clinicians[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2016, 109(10):550-561.
- [2] 卢一品,刘宏生. 肺动脉高压的发病机制和药物治疗进展[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2):109-112.
- [3] Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(2):177.
- [4] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.
- [5] 张天嵩. 实用循证医学方法学(第 2 版)[M]. 湖南:中南大学出版社, 2014:112-114.
- [6] Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14:135.
- [7] Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2012, 40(4):874-880.
- [8] Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension [J]. N Engl J Med, 2015, 373(26):2522-2533.
- [9] Beghetti M, Channick RN, Chin KM, et al. Selexipag treatment for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease after defect correction: insights from the randomised controlled GRIPHON study[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(3):352-359.
- [10] Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018, 18(1):37-47.
- [11] Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2017, 50(2):1602493.
- [12] Nobuhiro T, Satoshi I, Nobuhiro T, et al. Efficacy and Safety of an Orally Administered Selective Prostacyclin Receptor Agonist, Selexipag, in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension [J]. Circ J, 2017, 81(9):1360-1367.
- [13] Frost A, Janmohamed M, Fritz J S, et al. Safety and tolerability of transition from inhaled treprostinil to oral selexipag in pulmonary arterial hypertension: Results from the TRANSIT-1 study [J]. J Heart Lung Transplant, 2019, 38(1):43-50.
- [14] Berlier C, Schwarz E I, Saxer S, et al. Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis [J]. Lung, 2019, 197(3):353-360.
- [15] Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, et al. EX-PRESS: Real-life data on Selexipag for the treatment of Pulmonary Hypertension [J]. Pulm Circ, 2019, 9(1):2045894019832199.
- [16] Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials [J]. Circulation, 2012, 126(3):349-356.
- [17] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2013, 369(9):809-818.
- [18] Uthman OA, Yahaya I. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. Circ J, 2010, 74(11):2503.
- [19] 曾晓春,黄丽蓉,伍伟锋. 成人特发性肺动脉高压患者临床特点及预后分析 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(1):42-47.

(收稿日期:2019-10-04; 修回日期:2019-12-20)