西地那非联合波生坦治疗儿童先心病合并肺动脉高压的临床研究

孔祥荣,陆凤霞*,周　洁,顾　群,张永生,黄　琼,沈　沉,孟亚玲,金　珉,陈　斌,顾海涛

(南京医科大学第一附属医院小儿胸心外科,江苏　南京　210029)

[摘　要]　**目的**:评估西地那非联合波生坦治疗儿童先天性心脏病(congentinal heart disease,CHD)手术前后合并肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)的临床疗效及安全性。**方法**:选取有服药指征的 CHD 合并 PAH 患儿共 50 例,随机分为 A 组和 B 组,A 组患儿给予西地那非治疗,B 组患儿口服西地那非联合波生坦。用药后定期随访,评估两组治疗前后临床效果、药物不良反应及并发症等。**结果**:A 组共 30 例,男 17 例,女 13 例。B 组共 20 例,男 8 例,女 12 例。①A、B 两组治疗前后心功能均得到明显改善,B 组心功能分级改善程度优于 A 组($P<0.05$);②A、B 两组治疗后 3、6 个月心超提示肺动脉压力均较前降低,B 组降低更显著($P<0.05$);③A、B 两组治疗前后检验结果、机械通气时间、监护停留时间及体外循环时间均无明显差别($P>0.05$),所有患儿均良好耐受,未出现明显不良反应及并发症。**结论**:西地那非能够降低儿童 CHD 手术前后合并 PAH 的肺动脉压力,而西地那非联合波生坦片治疗儿童 CHD 术后 PAH 疗效更显著,且具有较好的安全性。

[关键词]　先天性心脏病;肺动脉高压;西地那非;波生坦;儿童

[中图分类号]　R725.4　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1007-4368(2017)07-861-04

doi:10.7655/NYDXBNS20170715

A clinical study of bosentan and sildenafil in treatment of children with pulmonary artery hypertension and congenital Heart1 disease

Kong Xiangying,Lu Fengxia*,Zhou Jie,Gu Qun,Zhang Yongsheng,Huang Qiong,Shen Chen,Meng Yaling,Jin Min,Chen Bin,Gu Haitao

(Department of Pediatric Heart Surgery,Affiliated Hospital of NJMU,Nanjing 210029,China)

[**Abstract**]　**Objective**:To investigate the clinical efficacy and safety of sidenafil and bosentan in the therapy of children with pulmonary artery hypertension(PAH) and congenital heart disease(CHD). **Methods**:Fifty cases of PAH combined with CHD were selected and randomly divided into the A group and B group. A group was given sildenafil therapy,and on this basis the B group was added with bosentan tablets. The two groups were followed up periodically to analyze the clinical outcome,adverse reaction and complication.**Results**:There were 17 cases males and 13 cases females in the A group,and 8 cases males and 12 cases females in the B.① World Health Organization functional class was improved significantly in both after therapy,and the B group was superior to the A;② The PAH after treatment in both groups was improved,moreover the effect in the B group; ③There was no significant changes in the assay,Guardianship residence time and the duration of ventilatory support. No severe side effect and complication were observed. **Conclusion**:The results revealed the efficacy of bosentan in children with PAH and CHD,and bosentan is safety and validity.

[**Keywords**]　congenital heart disease;pulmonary artery hypertension;bosentan;sildenafil;children

[Acta Univ Med Nanjing,2017,37(07):861-864]

先天性心脏病(congenital heart disease,CHD)是最常见的先天性畸形，约占新生儿的 8‰[1]。由于 CHD 缺损部位大量的左向右分流导致肺循环血容量明显增加，高流量使肺血管处于高压力及高阻力状态,引起肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension,PAH)。长期处于这种状态后肺小动脉管壁增厚、纤维化重塑,肺血管系统发生不可逆改变,形成梗阻性 PAH[2]。PAH 是 CHD 比较常见且危害严重的并发症,对患者手术效果和预后有直接影响,CHD 合并重度 PAH 患儿围手术期病死率较高[3]。目前主

[基金项目]　江苏省妇幼健康和计划生育生殖健康科研项目(F201509)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:lululfx@163.com

要治疗方案为:一氧化氮、前列环素、内皮素以及磷酸二酯酶抑制剂。西地那非与波生坦是美国、欧洲食品药品监督管理机构批准应用于治疗PAH的一线口服药物[4-5]。理论上讲,两者药物机制不同,联合用药针对PAH的不同发病路径,发挥协同作用,从而达到更好的治疗效果,改善PAH患者的预后和生存质量。目前西地那非联合波生坦治疗部分PAH患者适用,本文旨在探讨西地那非联合波生坦治疗CHD合并PAH患儿的有效性及安全性。

1　对象和方法

1.1　对象

2012年11月—2015年12月共有50例符合用药指征的CHD合并PAH患儿列入观察。对这些患儿进行前瞻性、观察性研究,患儿家属均签署知情同意书。纳入标准:①经心脏超声确诊的患有CHD患儿(如房间隔缺损、室间隔缺损等其他心脏畸形);②初步筛查心脏超声,以三尖瓣反流压差估测肺动脉收缩压≥60 mmHg;③年龄≤16岁、≥6个月CHD合并PAH患儿。排除标准:①除先心病相关性PAH以外的其他类型肺高压;②有血液系统疾病或者合并严重的肝功能损害等其他严重的全身疾病;③患儿家属不同意参加此研究。将50例患儿分为A组(30例)和B组(20例),A组中男17例,女13例;年龄6个月~16岁,平均年龄(14.30±17.06)个月;平均体重(8.47±4.70) kg;术前肺动脉收缩压平均为73.2 mmHg。B组中男8例,女12例;年龄6个月~16岁,平均年龄(25.55±41.40)个月;平均体重(10.62±7.87) kg;术前肺动脉收缩压平均为75.0 mmHg。两组患儿的一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),有可比性。

1.2　方法

根据患儿的体重制定用药剂量。A组采用口服西地那非治疗,0.5 mg/kg,每日3次。B组采用西地那非联合波生坦口服治疗,西地那非治疗方案同A组,波生坦治疗方案:患儿<10 kg时15.625 mg/d;10~20 kg时31.25 mg/d;21~40 kg时62.5 mg/d。用药前进行超声心动图、生命体征、血常规、生化、心功能分级、Brog呼吸困难指数分级等指标评价各患儿,用药后至出院前再行评估1次,出院后第3、6个月继续监测超声心动图[6]。对4岁以上能够配合的患儿在用药前及出院后1个月进行6 min步行试验,评估运动耐量。

1.3　统计学方法

应用SPSS19.0统计软件进行数据处理及分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用t检验,3组之间比较采用重复测量的两因素方差分析;计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。等级资料及非正态分布资料采用Wilcoxon秩和检验。$P\leqslant0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　入选患儿治疗前后各项评估指标变化

A、B两组治疗前后在WHO心功能分级、Brog呼吸困难指数、指脉氧(SaO_2)、血氧分压(PO_2)均得到改善,差异有统计学意义(P<0.05)。心率(HR)及体循环平均压在治疗后均较前有所下降,差异有统计学意义(P<0.05,表1)。其中A组治疗前心功能Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级构成比为0%(0例)、46.7%(14例)、53.3%(16例),治疗后Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级构成比为36.7%(11例)、63.3%(19例)、0%(0例);B组治疗前心功能Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级构成比为5%(1例)、35%(7例)、60%(12例),治疗后心功能Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级构成比为80%(16例)、20%(4例)、0%、(0例)。B组治疗后心功能分级改善Ⅰ级的患儿(80%)优于A组的36.7%(P<0.05)。且B组治疗后Brog呼吸困难指数较A组下降更明显(P<0.05)。

2.2　治疗前后超声心动图变化

比较A、B两组患儿0、3、6个月超声心动图的变化,其中肺动脉压力(PASP)、左心室射血分数(EF)、右心室直径(RVD)均逐步改善(P<0.01),而左心

表1　两组患儿血流动力学及心功能改善情况

Table 1　Description of hemodynamic and World Health Organization function in two groups

组别	时间	Brog指数	PO_2(mmHg)	HR(次/min)	MBP(mmHg)	心功能分级[n(%)]			
						Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
A组	治疗前	3.0±1.1	72±10	137±14	79.0±8.5	0(0.0)	14(46.7)	16(53.3)	0(0)
	治疗后	1.8±0.4**	83±5**	125±13**	73.0±8.6**	11(36.7)	19(63.3)	0(0.0)	0(0)**
B组	治疗前	2.9±0.9	75±9	124±19	78.0±11.9	1(5.0)	7(35.0)	12(60.0)	0(0)
	治疗后	1.5±0.5*#	85±4**	119±17**	74.0±13.2**	16(80.0)#	4(20.0)	0(0.0)	0(0)**

与治疗前相比,*P<0.05,**P<0.01;与A组治疗后比较,#P<0.05。

室舒张期直径(LVEDD)变化不明显,无统计学意义(P>0.05,表 2)。且 B 组肺动脉高压状态得到明显改善,优于 A 组(P<0.05,表 2)。

2.3 治疗前后各检验结果对比

A、B 两组治疗前后患儿的白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、国际化标准比值(INR)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)差异无统计学意义(P>0.05,表 3)。

2.4 有效性及安全性评估

比较 A、B 两组患儿机械通气时间[(38.9±36.8) h、(51.8±47.3) h]、监护停留时间[(3.5±2.2) d、4.4±3.3) d]及体外循环时间 [(110.6±83.6) min、(103.5±55.3) min],差异无统计学意义(P>0.05)。B 组共发生各种并发症 3 例,术后双侧胸腔积液 1 例次(5%),心包积液 1 例次(5%),低血压 1 例次(5%)。均为一过性,经治疗后纠正,无病情恶化。

表 2 两组患儿心脏超声 0、3、6 个月变化

Table 2 Changes of cardiac ultrasound test within 0,3,6 month in two groups

组别	时间(月)	PASP (mmHg)	LVEDD (mm)	RVD (mm)	EF (%)
A 组	0	73.2±10.0	28.6±6.4	20.7±5.0	66.8±7.2
	3	49.2±11.5	28.5±5.1	18.9±4.3	69.8±7.4
	6	28.8±7.2**	28.4±4.5	17.9±3.7**	71.5±3.3**
B 组	0	75.0±13.3	31.4±9.3	24.2±9.4	66.0±5.8
	3	50.6±13.5	29.2±7.5	20.2±6.8	70.6±5.6
	6	23.1±11.2**#	29.2±7.6	18.4±4.9**	71.7±4.7**

3 组时间(0、3、6)采用重复测量的两因素方差分析,**P<0.01;与 A 组治疗后 6 个月比较,#P<0.05。

表 3 两组患儿检验结果变化

Table 3 Changes of clinical indexes in two groups

组别	时间	WBC ($\times10^9$ 个/L)	RBC ($\times10^{12}$ 个/L)	HGB (g/L)	PLT ($\times10^9$ 个/L)	INR	ALT (mmol/L)	AST (mmol/L)	Cr (mmol/L)	BUN (mmol/L)
A 组	治疗前	9.3±2.2	4.3±0.5	119±11	271±96	1.05±0.10	22.5±9.0	47.8±16.0	28.4±7.0	3.9±1.5
	治疗后	9.0±2.1	4.5±0.4	125±9	232±69	1.04±0.06	22.7±7.5	51.3±33.7	30.3±11.0	4.4±1.7
B 组	治疗前	9.0±3.1	4.9±1.9	127±18	208±97	1.09±0.29	23.9±11	40.9±13.3	33.4±14.0	4.5±1.5
	治疗后	9.1±2.9	4.5±0.7	125±15	238±95	1.04±0.34	23.2±7.3	44.7±25.7	35.1±14.0	5.0±1.8

其中 A 组AST 及 B 组 WBC、INR 因不符合正态分布均采用秩和检验。

3 讨 论

PAH 可以影响 CHD 的进展和预后, 也是 CHD 患儿围手术期死亡的重要原因[7]。CHD 缺损处长期大量的左向右分流导致肺血流量持续增加,高剪切应力使肺小动脉内皮细胞损伤、功能失调,细胞因子表达异常,细胞内膜增殖、纤维化,平滑肌增生、动脉内微血栓形成等,这些病理过程最终导致肺小动脉管壁增厚,纤维化重塑,进展为艾森曼格综合征[8]。未适当治疗的 PAH 患儿术后出现心律失常、低心排、低氧血症、肺高压危象的风险很高[9]。因此,积极研究有效的治疗方案早期降低肺动脉压力,打断肺血管不可逆的重塑,减缓或者改善 PAH 形成,对于 CHD 合并 PAH 患儿手术成败及其预后至关重要。

目前,CHD 合并 PAH 的内科治疗主要包括:①吸氧;②呼吸机过度通气;③应用扩血管药物:钙离子通道阻滞剂、5-磷酸二酯酶(PDE)抑制剂,前列腺素类药物、内皮素受体拮抗剂、一氧化氮(NO)及其供体类药物等[10]。

西地那非是一种高选择性的 PDE 抑制剂,减少血管平滑肌 cGMP 的降解,发挥扩血管效应。目前越来越多的临床实验及资料表明西地那非对治疗原发性和继发性 PAH 均有效。它主要通过提高体内 cGMP 浓度来降低肺动脉压力、减轻肺血管阻力及右室负荷,增加心输出量及提高血氧含量。有实验结果显示患者服用此类药物能够改善血流动力学及症状,增加运动耐量,提高生活质量[11],与本研究相符。而另有实验证明口服西地那非对体循环压力和外周血阻力无明显影响[12],本研究结果则显示口服此类药物对体循环压力亦有影响。多种实验结果表明[13-14],口服西地那非具有较好的耐受性, 治疗期间并无明显的血液、肝肾功能损伤。西地那非与临床常用的降肺动脉压药物相比,其特点为价格便宜、使用方便、不良反应小等,所以以此药作为本研究中患儿基础的口服降肺动脉压药物。

内皮素是一种很强的血管收缩素, 能够促进肺小动脉的纤维化、细胞增生和组织重构。在 CHD 合并 PAH 中, 血浆内皮素的浓度与预后不良紧密相

关。波生坦是一种双重内皮素受体拮抗剂,具有对 ETA 和 ETB 受体的亲和作用,能够降低手术前后的肺动脉压力,改善心功能及血流动力学指标,增加患儿的活动耐量,同时还能逆转肺动脉重塑,提高长期生存率[15-16]。近年研究发现波生坦对 Down′s 综合征患儿 CHD 合并 PAH 的肺血流动力学亦有很大改善[17]。本研究结果显示,治疗前后 A、B 两组患儿肺动脉收缩压、心功能及氧分压均得到明显改善,且 B 组较 A 组的改善更加显著。波生坦口服方便,不良反应较小,可以改善患儿的临床症状。该药主要通过细胞色素 P450 酶系统在肝脏中代谢, 用药后肝损害是其治疗 PAH 时的主要不良反应,且肝功能损害程度与用药剂量呈相关性[18]。因此,应用波生坦治疗的儿童,需定期检测转氨酶等指标[19]。本研究中 B 组患儿口服剂量小,应用时间短,因此并未出现肝功能损害,证实了波生坦在儿童应用中的安全性。

PAH 是一个进行性疾病,单药治疗效果不理想时往往需要采取联合用药[20]。联合用药可以通过多个发病机制来治疗 PAH, 达到增强治疗效果的目的。西地那非联合波生坦治疗不仅可以明显降低肺动脉压力、加强额外的血流动力学改善,还能够抑制血管增殖、逆转肺血管的重塑[21]。多种研究证实,联合用药安全有效,并不会产生任何严重的不良反应[22-23]。本研究与国内外报道一致,再次证实规定剂量范围内的西地那非联合波生坦治疗 CHD 合并 PAH 患儿比单药治疗更加有效,且不会产生更多药物不良反应,值得临床推广。

[参考文献]

[1] Hussain S,Sabir MU,Afzal M,et al. Incidence of congenital heart disease among neonates in a neonatal unit of a tertiary care hospital[J]. J Pak Med Assoc,2014,64(2):175-178

[2] Harries C,Armstrong I. A review of the management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Eur J Cardiovasc Nurs,2012,11(2):239-247

[3] Adatia I,Kotiiari SS,Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease:the global perspective.[J]. Chest,2010,137(6):52S-61S

[4] Agarwal R,Gomberg-Maitland M. Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension[J]. Am Heart J,2011,162(2):201-213

[5] Sanchez O,Humbert M,Sitbon O,et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Rev Mal Respir,2010,27(2):141-150

[6] 周 洁,顾海涛,许 迪,等. 应用超声心动图测定先天性室间隔缺损患者血流动力学的价值[J]. 江苏医药,2013,39(21):2560-2561

[7] Holland BJ,Myers JA,Woods CR Jr. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery:a meta-analysis[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2015,45(6):631-638

[8] Zijlstra WM,Douwes JM,Ploegstra MJ,et al. Clinical classification in pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Pulm Circ,2016,6(3):302-312

[9] 鲁一兵,戴海龙,光雪峰,等. 波生坦治疗先心病合并重度肺动脉高压的疗效观察 [J]. 昆明医科大学学报,2014,35(2):15-17

[10] Favilli S,Spaziani G,Ballo P,et al. Advanced therapies in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension:results from a long-term,single center,real-world follow-up[J]. Intern Emerg Med,2015,10(4):445-450

[11] Wang RC,Jiang FM, Zheng QL,et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review[J]. Respir Med,2014,108(3):531-537

[12] Sompradeekul S,Wattanasiriphakdee S. Hemodynamic effect of iloprost inhalation and oral sildenafil during acute vasoreactivity test in pulmonary arterial hypertension [J]. J Med Assoc Thai,2015,98(2):144-149

[13] Kumar U,Sankalp G,Sreenivas V,et al. Prospective,open-label,uncontrolled pilot study to study safety and efficacy of sildenafil in systemic sclerosis-related pulmonary artery hypertension and cutaneous vascular complications [J]. Rheumatol Int,2013,33(4):1047-1052

[14] 夏燕亮,颜维孝,陈 宏.西地那非治疗小儿高原性心脏病合并重度肺动脉高压疗效和安全性的初步评估[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(7):745-748

[15] Vis JC,Duffels MG,Mulder P,et al. Prolonged beneficial effect of bosentan treatment and 4-year survival rates in adult patients withpulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Int J Cardiol. 2013,164(1):64-69

[16] Hislop AA,Moledina S,Foster H,et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children[J]. Eur Respir J,2011,38(1):70-77

[17] D'Alto M,Romeo E,Arqiento P,et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease and Down′s syndrome[J]. Int J Cardiol,2013,164(3):

(下转第 868 页)

[7] Pandharipande P,Shintani A,Peterson J,et al. Lorazepam is an Independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients[J]. Anesthesiology,2006,104(1):21-26

[8] Pasin L,Landoni G,Nardelli P,et al. Dexmedetomidine reduces the risk of delirium,agitation and confusion in critically Ill patients:a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2014,28(6):1459-1466

[9] Barr J,Fraser GL,Puntillo K,et al. Clinical practice guidelines for the management of pain,agitation,and delirium in adult patients in the intensive care unit[J]. Crit Care Med,2013,41(1):263-306

[10] Chen K,Lu Z,Xin YC,et al. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev,2015,1:CD010269

[11] Ely EW,Inouye SK,Bernard GR,et al. Delirium in mechanically ventilated patients:validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)[J]. JAMA,2001,286(21):2703-2710

[12] Djaiani G,Silverton N,Fedorko L,et al. Dexmedetomidine versus propofol sedation reduces delirium after cardiac surgery:A randomized controlled trial[J]. Anesthesiology,2016,124(2):362-368

[13] Pandharipande P,Ely EW,Maze M. Alpha-2 agonists:can they modify the outcomes in the postanesthesia care unit?[J]. Curr Drug Targets,2005,6(7):749-754

[14] Alexopoulou C,Kondili E,Diamantaki E,et al. Effects of dexmedetomidine on sleep quality in critically ill patients:a pilot study[J]. Anesthesiology,2014,121(4):801-807

[15] Herr DL,Sum-Ping ST,England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery:dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2003,17(5):576-584

[16] Ji F,Li Z,Nguyen H,et al. Perioperative dexmedetomidine improves outcomes of cardiac surgery[J]. Circulation,2013,127(15):1576-1584

[17] Rudolph JL,Marcantonio ER. Review articles:postoperative delirium:acute change with long-term implications[J]. Anesth Analg,2011,112(5):1202-1211

[18] Koster S,Hensens AG,Schuurmans MJ,et al. Consequences of delirium after cardiac operations[J]. Ann Thorac Surg,2012,93(3):705-711

[19] Martin BJ,Buth KJ,Arora RC,et al. Delirium:a cause for concern beyond the immediate postoperative period[J]. Ann Thorac Surg,2012,93(4):1114-1120

[收稿日期] 2016-06-11

(上接第864页)

323-326

[18] Baptista R,Castro G,da Silva AM,et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease[J]. Rev Port Cardiol 2013,32(2):123-129

[19] 叶卫华,李伯君,盛 炜,等.波生坦治疗先天性心脏病相关肺动脉高压的临床疗效[J]. 南方医科大学学报,2014,34(12):1846-1848

[20] Galiè N,Humbert M,Vachiery JL,et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS):Endorsed by:Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC),International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)[J]. Eur Heart J,2016,37(1):67-119

[21] D'Alto M,Romeo E,Argiento P,et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology[J]. Int J Cardiol 2012,155(3):378-382

[22] 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(9):1124-1131

[23] McLaughlin V,Channick RN,Ghofrani HA,et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Eur Respir J,2015,46(2):405-413

[收稿日期] 2017-01-07