文章编号:1000-5404(2011)15-1623-03

论著

西地那非治疗婴幼儿先天性心脏病重度肺动脉高压疗效观察

杨 望,廖 伟,赵聪敏 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院儿科)

[摘要] **目的** 观察西地那非对先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿的临床疗效。**方法** 收集我科2009年1月至2010年11月收治的先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿70例,均为左向右分流型先天性心脏病。将患儿以简单随机化法分为西地那非组($n=37$)和对照组($n=33$),2组患儿年龄、肺动脉压无显著性差异。均在强心、利尿基础上,西地那非组给予口服西地那非(每次0.5 mg/kg,每4小时1次);对照组给予外周静脉前列腺素E_1维持[5 ng/(kg·min),6~8 h/d]。2组均用药7~10 d,比较用药前后肺动脉收缩压(PASP)、血压(BP)、动脉氧分压[$p(O_2)$]、血氧饱和度(SaO_2)等指标的变化。**结果** 西地那非组患儿治疗7~10 d后肺动脉压降低[(74.6±9.8)mmHg *vs*(58.3±7.7)mmHg,$P<0.05$]、动脉氧分压升高[(76.6±7.6)mmHg *vs*(88.3±5.8)mmHg,$P<0.05$]、血氧饱和度增加[(89.3±2.4)% *vs*(94.6±3.4)%,$P<0.05$],而对体循环血压无明显影响[(92.8±12.3)% *vs*(93.3±15.6)%,$P>0.05$],治疗后西地那非组与治疗前相比肺循环改善,而且治疗效果与对照组无显著性差异。**结论** 西地那非能有效减轻先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿的肺动脉压力,增加手术矫正心脏畸形的安全性,且给药方便、价格便宜,利于临床推广。

[关键词] 西地那非;先天性心脏病;术前;重度肺动脉高压
[中图法分类号] R725.411; R725.432; R972.4 [文献标志码] A

Therapeutic effect of sildenafil on severe pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in infants

Yang Wang, Liao Wei, Zhao Congmin (Department of Pediatrics, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Objective To determine the therapeutic effect of sildenafil on severe pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with congenital heart disease in infants. Methods Seventy infants with PAH, 38 males and 32 females, with a mean age of 13.2±2.3 months, and a mean weight of 8.4±1.4 kg, hospitalized in our department from January 2009 to November 2010 were enrolled. All the 70 infants were randomly divided into research group ($n=37$) and control group ($n=33$). There were no significant difference in age, pulmonary artery pressure, $p(O_2)$, and SaO_2 between the 2 groups. All infants were treated with diuretic digoxin. Those infants in research group were also treated with Sildenafil(0.5 mg/kg, once per 4 h) and the other of control group were treated with PGE1 [5 ng/(kg·min)]. And the changes of pulmonary artery pressure, blood pressure, SaO_2, and $p(O_2)$ were measured after the drugs were given for 7 to 10 d. Results After using Sildenafil for 7 to 10 d, pulmonary artery pressure was decreased (74.6±9.8 mmHg *vs* 58.3±7.7 mmHg, $P<0.05$), and $p(O_2)$ was increased significantly (76.6±7.6 mmHg *vs* 88.3±5.8 mmHg, $P<0.05$), and SaO_2 was elevated(76.6±7.6 mmHg *vs* 88.3±5.8 mmHg, $P<0.05$). There was no significant change on blood pressure [(92.8±12.3)% *vs* (93.3±15.6)%, $P>0.05$]. After 7 to 10 days' treatment, pulmonary artery pressure was obviously alleviated than before treatment in research group. Conclusion Sildenafil attenuates pulmonary artery pressure in infants with PAH induced by CHD, and improves the security of operations on those with severe pulmonary hypertension. And sildenafil is cheap, convenient to administration, and should be widely used in clinic.

[**Key words**] sildenafil; congenital heart disease; preoperatively; severe pulmonary hypertension

Corresponding author: Liao Wei, E-mail:liaowei01@163.com

[通信作者] 廖 伟,E-mail:liaowei01@163.com

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)的一种严重并发症,直接影响患儿围手术期的安全及预后,也是引起先天性心脏病患儿死亡的重要原因[1]。一旦由动力型的肺动脉高压转变为阻塞型肺动脉高压,即使手术纠正畸形,肺动脉高压也不能缓解,故有效缓解肺动脉高压,对提高患儿生存率及创造安全的手术时机具有重要意义。但治疗PAH一直是临床上的棘手问题,而近年来西地那非短期治疗肺动脉高压已有报道[2-3],且西地那非给药方便、价格便宜,利于临床推广。但西地那非是否对婴幼儿先天性心脏病重度肺动脉高压有效,尚不清楚。现将我院使用西地那非治疗68例先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿效果情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2009年1月至2010年11月在我院收治的先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿70例,男性38例,女性32例,年龄1.3~36(13.2±2.3)个月,体质量(8.4±1.4)kg。其中室间隔缺损(VSD)33例(47.1%),房间隔缺损(ASD)19例(27.1%),VSD合并ASD 7例(10.0%),动脉导管未闭(PDA)7例(10.0%),VSD合并PDA 4例(5.7%)。肺动脉高压标准参考《欧洲心脏学会PAH指南及专家共识解读》[4-5],30 mmHg < PASP < 45 mmHg为轻度PAH,45 mmHg ≤ PASP < 65 mmHg为中度PAH,PASP ≥ 65 mmHg为重度PAH。患儿彩色多普勒超声心动图检查均为左向右单向分流,PASP ≥ 65 mmHg;胸部X线片检查心影均增大,肺充血明显,主肺动脉增宽,肺动脉段突出;患儿均有哭闹后紫绀。

1.2 分组及治疗方法

将患儿以简单随机化法分为研究组(西地那非组,$n=37$)和对照组(前列腺素E_1组,$n=33$),2组患儿年龄、肺动脉压比较无显著性差异。研究组给予口服枸橼酸西地那非片(辉瑞制药公司生产,规格为100 mg),每次剂量按0.5 mg/kg(不能口服患儿以胃管注入),4 h给药1次。对照组给予外周静脉前列腺素E_1微量泵单一泵入,速度为5 ng/(kg·min),6~8 h/d。2组均用药7 d,用药前常规检查生化,有感染者控制感染。服药7~10 d后复查心脏彩色多普勒超声、血压、动脉氧分压及血氧饱和度。所有患儿治疗期间均使用强心利尿剂,未使用其他降血压及降肺动脉压药物。

1.3 观察指标

观察肺动脉收缩压(PASP)、血压(BP)、动脉氧分压[$p(O_2)$]及动脉血氧饱和度(SaO_2)。

1.4 测量方法

采用HPSONOS 5500型超声检查仪,探头频率为215 MHz或315 MHz。多普勒超声心动图法测量患儿心功能指标及右房室瓣最大返流速度,根据简化柏努力方程计算右房室瓣跨瓣压($\triangle P$),$\triangle P = 4V^2$(V为右房室瓣最大返流速度)[6],根据公式计算肺动脉压(PASP = 右房室瓣跨瓣压 + 右心房压)。股动脉穿刺采血行血气分析检测$p(O_2)$及SaO_2。患儿均在安静状态下,水银柱台式血压计手动测量右上肢血压。

1.5 统计学处理

数据以$\bar{x} \pm s$表示,采用SPSS 13.0统计软件,多组间资料采用方差分析,组间资料采用t检验。

2 结果

2组患儿用药前后观察指标变化情况见表1。2组用药后患儿肺动脉收缩压均降低,动脉氧分压及血氧饱和度增高($P<0.05$),而体循环血压无明显影响($P>0.05$)。2组患儿用药前后组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 西地那非与前列腺素E_1治疗婴幼儿先天性心脏病肺动脉高压用药前后各指标观察($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PASP(mmHg)	$p(O_2)$(mmHg)	SaO_2(%)	ABP(mmHg)
西地那非组					
用药前	37	74.6±9.8	76.6±7.6	89.3±2.4	92.8±12.3
用药后		58.3±7.7[a]	88.3±5.8[a]	94.6±3.4[a]	93.3±15.6
前列腺素E_1组					
用药前	33	73.3±9.7	75.2±8.3	90.1±4.6	90.6±13.7
用药后		58.5±7.3[a]	90.1±4.2[a]	93.8±4.4[a]	92.8±13.3

a:$P<0.05$,与用药前比较

3 讨论

肺动脉高压是左向右分流先天性心脏病的常见并发症,是由于大量血液由缺损部位分流进入肺循环,导致肺动脉容量增加,肺动脉压升高,并使回心血量增加,左房压升高,进一步导致肺静脉压力升高,肺顺应性下降,左心衰竭,或诱发肺部感染而至患儿死亡。肺循环压力长期升高,使肺动脉转变为肥厚阻塞,进一步发展为不可逆的阻力性肺动脉高压,则即使手术封堵后解除了分流,肺动脉高压也不能缓解。对于先天性心脏病合并重度肺动脉高压患儿来说,缺损修补术风险大小要看患儿肺动脉压升高程度,但更重要的是患儿的肺阻力升高程度和血氧饱和度情况。有报道约25%严重肺动脉高压和高肺血管阻力病例手术后5年内死于肺动脉高压[7]。故有效缓解肺动脉高压,对提高患儿生存率及创造安全的手术时机具有重要意义。

目前治疗肺动脉高压主要通过前列环素途径、内皮素途径以及一氧化氮途径。前列环素途径的常用药物为依前列醇和前列腺素E_1,能有效扩张肺血管,但需持续静脉滴注,价格昂贵,且有大剂量给药引起循环血压降低的报道。内皮素途径常用波生坦,能使肺动脉高压患儿在血流动力学和肺功能方面有所改善,但易致儿童肝功损害,需密切监测肝功。NO吸入被证

明是临床有效治疗肺动脉高压的方法,但需呼吸机支持,费用高,仪器操作复杂。西地那非是近年来临床使用的一种通过NO途径扩张肺动脉高压新药,效果与NO吸入治疗相似[8],临床上已应用于各种类型的肺动脉高压的治疗。且西地那非给药方便,价格相对低廉,有利于提高患儿依从性。国外已有西地那非肠道给药降低新生儿、婴幼儿持续性肺动脉高压的小样本案例[9-10],但较少见西地那非对婴幼儿先天性心脏病重度肺动脉高压治疗疗效的相关报道。

本研究证实西地那非(0.5 mg/kg,每4小时肠道给药)能明显减轻肺循环阻力,降低肺动脉高压,增加动脉氧分压及血氧饱和度($P<0.05$),而对体循环血压无影响,其疗效与前列地尔无差异。延缓动力型肺动脉高压发展为不可逆的阻塞性肺动脉高压的时间,从而为手术纠正心脏畸形提供良好时机,提高手术安全性,增加患儿生存率。且不良反应少,一个对患儿持续1年的开放式研究显示西地那非耐受良好,无明显不良反应[11],且应用于足月新生儿及近足月儿没有增加视网膜病变的危险[12]。但有接受西地那非治疗出现面部潮红、咳嗽、乏力的案例报道[13],其长期服用的不良反应需进一步研究观察。

西地那非是特异性的磷酸二酯酶-5(PDE-5)抑制剂,可抑制主要存在于肺血管中的PDE-5与环鸟苷酸(cGMP)结合而转化为无效的5'-磷酸鸟苷(5'-GMP),提高肺血管平滑肌cGMP浓度,通过激活蛋白激酶G,增加K^+通道的开放,使细胞膜超极化,抑制Ca^{2+}内流,导致细胞内钙浓度减低。动物实验证实西地那非能使平滑肌细胞松弛和血管舒张,降低肺动脉压力[14-15],并可与NO合用加强降肺动脉压作用[16],同时对体循环血压基本无影响。口服给药后西地那非吸收迅速,平均绝对生物利用度41%(25%~63%)。在空腹状态口服给药30~120 min内达到血浆最大浓度观测值(中位数60 min),其半衰期均约4 h。据Raja等[17]对不同剂量西地那非对肺动脉高压和先天性心脏病患儿影响的研究显示,每隔4小时使用西地那非0.5 mg/kg治疗和每隔4 h使用西地那非2.0 mg/kg治疗效果相当。

综上所述,西地那非是一种高选择性的肺血管扩张药,起效迅速,能够有效地减轻肺循环血管阻力和降低肺动脉压力,改善心功能,对体循环不会造成不良影响,为不同类型肺动脉高压患儿带来了希望。且西地那非口服给药方便,价格远低于前列腺素E_1,便于患儿出院后使用,有利于提高患儿依从性,更有利于临床推广。

参考文献:

[1] 蔡宇红,孙国成,毛云英,等. 先天性心脏病肺动脉高压患儿血浆ET-1、CGRP、TXA2及肺组织中其受体的变化[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(3): 253-256.

[2] Hoeper M M, Welte T. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. N Engl J Med, 2006, 354(10): 1091-1093.

[3] Croom K F, Curran M P. Sildenafil: a review of its use in pulmonary arterial hypertension[J]. Drugs, 2008, 68(3): 383-397.

[4] 柳志红, 秦春常. 欧洲心脏病学会肺动脉高压指南解读[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(4): 243-246.

[5] 荆志成. 我国肺动脉高压专家共识阐释[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(4): 246-249.

[6] Balzer D T, Kort H W, Day R W, *et al*. Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP Test I): the INOP Test Study Group[J]. Circulation, 2002, 106(12 Suppl 1): I76-I81.

[7] 汪曾炜, 刘维永, 张宝仁. 心脏外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 865.

[8] Apitz C, Reyes J T, Holtby H, *et al*. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(14): 1456-1462.

[9] Suresh P V, Varma A, Sharma R, *et al*. The utility of sildenafil in infants with pulmonary hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(6): 225.

[10] Baquero H, Soliz A, Neira F, *et al*. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study[J]. Pediatrics, 2006, 117(4): 1077-1083.

[11] Humpl T, Reyes J T, Holtby H, *et al*. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study[J]. Circulation, 2005, 111(24): 3274-3280.

[12] Kehat R, Bonsall D J, North R, *et al*. Ocular findings of oral sildenafil use in term and near-term neonates[J], J AAPOS, 2010, 14(2): 159-162.

[13] 马超, 孟保英, 王元祥, 等. 不同剂量西地那非术后治疗婴幼儿先天性心脏病合并肺动脉高压的临床研究[J]. 中国医药指南, 2010, 8(22): 16-18.

[14] Shekerdemian L S, Ravn H B, Penny D J. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(8): 1098-1102.

[15] Shekerdemian L S, Ravn H B, Penny D J. Interaction between inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in a porcine model of meconium aspiration syndrome[J]. Pediatr Res, 2004, 55(3): 413-418.

[16] Weimann J, Ullrich R, Hromi J, *et al*. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension[J]. Anesthesiology, 2000, 92(6): 1702-1712.

[17] Raja S, Danton M D, MacArthur K J, *et al*. Effects of escalating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in children with pulmonary hypertension and congenital cardiac defects[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(2): 203-207.

(**收稿**: 2011-01-24;**修回**: 2011-02-27)

(编辑 汪勤俭)