

波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及安全性评价



陈芑嫒¹, 李 刚²

摘要:目的 探讨波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效,并对其安全性进行评价,为先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的治疗提供依据。**方法** 将 153 例先天性心脏病合并肺动脉高压患儿随机分为 3 组:波生坦组、西地那非组及联合组,每组 51 例。比较各组患儿治疗前后血流动力学相关指标、心功能相关生化指标、肺部功能指标、心功能分级。**结果** 3 组患儿治疗前后血流动力学相关指标[肺血管阻力(PVR)、平均动脉压(MAP)和肺动脉高压(mPAP)]、心功能相关生化指标含量[N 末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)、血清血管内皮生长因子(VEGF)]、肺部功能相关指标(动脉血氧分压、氧合指数、Borg 评分)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);联合组血流动力学相关指标(RVR、mPAP)、心功能相关生化指标含量、Borg 评分显著低于波生坦组和西地那非组($P < 0.05$),动脉血氧分压、氧合指数显著高于波生坦组和西地那非组($P < 0.05$)。治疗后 3 组患儿各项血流动力学相关指标、心功能相关生化指标含量、Borg 评分下降,动脉血氧分压、氧合指数上升。治疗后 3 组患儿心功能分级比较差异有统计学意义($P < 0.05$),联合组心功能分级显著优于波生坦组和西地那非组($P < 0.05$)。**结论** 波生坦联合西地那非对于先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的治疗效果较好。

关键词:先天性心脏病;肺动脉高压;波生坦;西地那非;安全性;血流动力学;肺功能;心功能

中图分类号:R541.1 R265.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.22.036

先天性心脏病是一类常见的心脏先天性畸形,近年来,发病率不断上升,先天性心脏病的发病机制是由于在胚胎的发育过程中心脏及大血管的形成出现障碍或未正常发育,导致心脏的解剖结构发生异常,或出生后应自动关闭的通道未能闭合而导致的畸形,具有较高的病死率和致残率^[1]。先天性心脏病患儿由于肺循环容量增加,肺血管阻力明显增高,极易导致肺动脉高压,故肺动脉高压是先天性心脏病最严重的并发症之一,严重影响患儿生命质量^[2-4]。目前先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的首选治疗方式为手术治疗,但受到客观因素如家庭经济以及医疗技术水平的限制,常未能及时手术,从而选择采用药物治疗。波生坦及西地那非是目前先天性心脏病合并肺动脉高压的常用治疗药物,两者联合使用是治疗先天性心脏病合并肺动脉高压的新思路。本研究旨在探讨波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效,并对其安全性进行评价,为先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 抽取 2016 年 7 月—2017 年 7 月我院符合研究要求,确诊为先天性心脏病合并肺动脉高压患儿 153 例,随机分为 3 组:波生坦组、西地那非组及

联合组,每组 51 例。纳入标准:根据病史、症状、体征和心脏超声等特殊检查确诊为先天性心脏病的患儿;右心导管及心血管造影等检查确诊为肺动脉高压[肺动脉收缩压 ≥ 60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)]患儿;年龄 > 6 个月,且 < 16 岁;患儿及其家属对本研究方案知情并签署知情同意书。排除标准:非先天性心脏病相关的其他类型肺动脉高压患儿;近期使用系统药物治疗;肝肾功能损害者;严重消化系统或血液系统异常者;对本研究使用药物过敏者。

1.2 治疗方法 3 组患儿均给予基础治疗,包括面罩供氧镇静、纠正水电解质紊乱、抗心律失常治疗、去乙酰毛花苷强心、呋塞米利尿、酚妥拉明扩血管等常规对症支持治疗,进行常规心电监测。波生坦组:给予波生坦片[生产企业:Actelion Pharmaceuticals Ltd.(瑞士),进口药品注册证号:H20110292],持续 4 周初始剂量 62.5 mg,每日 2 次;随后增加至维持剂量 125 mg,每日 2 次,餐前或餐后服用均可,早晚各服用 1 次,每 4 周复查血常规、肝肾功能和凝血功能,定期随访^[5-6]。西地那非组:给予西地那非(生产企业:辉瑞制药,国药准字:H20020527)治疗,根据体重制订药物剂量 0.25 mg/kg,每日 3 次,定期回访,观察其疗效^[7]。联合组:采取波生坦和西地那非联合用药,用法和用量均同上,定期回访,观察其疗效及安全性。

1.3 观察指标 ①血流动力学相关指标:主要包括肺血管阻力(PVR)、平均动脉压(MAP)和平均肺动脉压(mPAP)。②心功能相关生化指标:包括 N 末端脑钠肽前体(NT-ProBNP)、血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),采用荧光酶标免疫法检测。③肺部功能指标:主要包括动脉血氧分压、

作者单位 1.四川省医学科学院·四川省人民医院(成都 610072),
E-mail:loveboy1@163.com;2.西南医科大学附属医院

引用信息 陈芑嫒,李刚.波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及安全性评价[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(22):3589-3593.

氧合指数、Borg 评分。动脉血氧分压又称二氧化碳分压,是指物理溶解二氧化碳时所产生的张力,其正常值为 95~100 mmHg,反映病人吸入气体的氧分压和外呼吸的功能状态;氧合指数正常值为 400~500, < 300 提示肺呼吸功能障碍; Borg 评分描述自觉吃力程度,分为 0~10 级,10 级最严重,自觉筋疲力尽^[8]。④心功能分级:根据美国纽约心脏病学会(NYHA)1928 年

提出的一项分级方案,依据患儿自觉活动能力划分为 4 级,最严重为 IV 级(患儿不能从事任何体力活动)^[9]。

2 结 果

2.1 3 组患儿基本情况 3 组患儿性别、NYHA 心功能分级、心脏基础疾病、年龄、病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组患儿基本情况比较

组别	例数	性别[例(%)]		NYHA 心功能分级[例(%)]		年龄(岁)	病程(年)
		男	女	Ⅱ级	Ⅲ级		
波生坦组	51	29(56.86)	22(43.14)	24(47.06)	27(52.94)	28.29±3.17	4.63±0.75
西地那非组	51	25(49.02)	26(50.98)	20(39.22)	31(60.78)	28.76±3.52	4.15±0.84
联合组	51	28(54.90)	23(45.10)	23(45.10)	28(54.90)	28.44±3.29	4.36±0.80
统计值		$\chi^2 = 1.548$		$\chi^2 = 1.332$		$F = 0.416$	$F = 0.857$
P		0.695		0.417		0.669	0.293

组别	心脏基础疾病[例(%)]				
	PDA	ASD	VSD	ASD 合并 VSD	VSD 合并 PDA
波生坦组	10(19.61)	12(23.53)	14(27.45)	7(13.73)	8(15.68)
西地那非组	8(15.68)	10(19.61)	15(29.41)	9(17.65)	9(17.65)
联合组	11(21.57)	14(27.44)	12(23.53)	7(13.73)	7(13.73)
统计值	$\chi^2 = 1.529$				
P	0.580				

注: PDA 为动脉导管未闭; VSD 为室间隔缺损; ASD 为房间隔缺损

2.2 3 组患儿治疗前后血流动力学相关指标比较 3 组患儿治疗前后 PVR、MAP、mPAP 水平比较,差异均有

统计学意义($P < 0.05$); 治疗后,联合组 PVR、mPAP 显著低于波生坦组和西地那非组($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组患儿治疗前后血流动力学相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	PVR(dyn · s/cm ⁵)	MAP(mmHg)	mPAP(mmHg)
波生坦组	51	治疗前	1 130.59±274.15	79.26±7.64	59.29±6.26
		治疗后	840.27±106.54	73.11±7.01	45.23±5.43
		t 值	15.104	9.201	7.293
		P	0.000	0.000	0.000
西地那非组	51	治疗前	1 135.41±270.65	79.45±7.26	59.37±6.11
		治疗后	843.18±102.67	73.20±7.74	45.06±5.29
		t 值	15.625	9.287	7.542
		P	0.000	0.000	0.000
联合组	51	治疗前	1 132.67±277.62	79.39±7.20	59.13±6.40
		治疗后	603.54±95.67	73.17±7.31	36.48±3.75
		t 值	19.248	11.195	8.234
		P	0.000	0.000	0.000
3 组治疗前比较		F 值	1.852	1.074	1.560
		P	0.542	0.675	0.727
3 组治疗后比较		F 值	13.415	9.674	6.386
		P	0.000	0.000	0.000
波生坦组 VS 西地那非组(治疗后)		t 值	-1.805	-1.211	1.617
		P	0.710	0.590	0.629
波生坦组 VS 联合组(治疗后)		t 值	13.735	-9.573	7.521
		P	0.000	0.000	0.000
西地那非组 VS 联合组(治疗后)		t 值	16.294	12.844	9.014
		P	0.000	0.000	0.000

2.3 3 组患儿治疗前后心功能相关生化指标含量比较

3 组患儿治疗后 NT-ProBNP、VEGF 含量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组心功能相关生化指

标含量显著低于波生坦组和西地那非组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患儿心功能相关生化指标含量均明显下降 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 3 组患儿治疗前后心功能相关生化指标含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NT-ProBNP(mol/L)	VEGF(ng/L)
波生坦组	51	治疗前	783.29 ± 106.11	729.63 ± 40.46
		治疗后	530.26 ± 78.49	620.59 ± 23.76
		t 值	12.954	10.292
		P	0.000	0.000
西地那非组	51	治疗前	780.11 ± 107.59	731.47 ± 40.11
		治疗后	527.68 ± 80.07	621.24 ± 23.42
		t 值	12.473	10.354
		P	0.000	0.000
联合组	51	治疗前	781.29 ± 105.34	730.58 ± 40.69
		治疗后	403.06 ± 54.31	412.44 ± 17.62
		t 值	14.152	13.738
		P	0.000	0.000
3 组治疗前比较		F 值	1.256	1.963
		P	0.749	0.659
3 组治疗后比较		F 值	9.294	9.744
		P	0.000	0.000
波生坦组 VS 西地那非组(治疗后)		t 值	1.456	-1.689
		P	0.695	0.731
波生坦组 VS 联合组(治疗后)		t 值	9.714	-9.294
		P	0.000	0.000
西地那非组 VS 联合组(治疗后)		t 值	-11.208	12.548
		P	0.000	0.000

2.4 3 组患儿治疗前后肺部功能指标比较 3 组患儿治疗后动脉血氧分压、氧合指数、Borg 评分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。联合组动脉血氧分压、氧合指数显著高于波生坦组和西地那非组, Borg 评分显

著低于波生坦组和西地那非组 ($P < 0.05$)。治疗后 3 组患儿动脉血氧分压、氧合指数明显上升, Borg 评分明显下降。详见表 4。

表 4 3 组患儿治疗前后肺部功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	动脉血氧分压(mmHg)	氧合指数	Borg 评分(分)
波生坦组	51	治疗前	47.86 ± 2.45	191.26 ± 40.37	2.48 ± 0.55
		治疗后	68.47 ± 3.17	230.64 ± 45.31	1.60 ± 0.23
		t 值	-5.702	-11.159	-1.066
		P	0.000	0.000	0.000
西地那非组	51	治疗前	47.93 ± 2.59	190.30 ± 40.45	2.45 ± 0.52
		治疗后	68.72 ± 3.34	231.48 ± 45.72	1.63 ± 0.25
		t 值	-5.266	-11.364	-1.154
		P	0.000	0.000	0.000
联合组	51	治疗前	47.59 ± 2.54	190.49 ± 40.58	2.47 ± 0.53
		治疗后	82.37 ± 4.11	263.72 ± 46.89	1.26 ± 0.19
		t 值	-7.154	-15.285	1.296
		P	0.000	0.000	0.000
3 组治疗前比较		F 值	1.624	1.449	0.711
		P	0.475	0.796	0.396
3 组治疗后比较		F 值	4.184	10.227	1.541
		P	0.000	0.000	0.000
波生坦组 VS 西地那非组(治疗后)		t 值	-1.295	-1.846	0.325
		P	0.403	0.816	0.746
波生坦组 VS 联合组(治疗后)		t 值	4.862	-10.596	1.374
		P	0.000	0.000	0.000
西地那非组 VS 联合组(治疗后)		t 值	7.206	12.379	1.662
		P	0.000	0.000	0.000

2.5 3组患儿治疗前后心功能分级比较 3组患儿治疗联合组心功能分级显著优于波生坦组和西地那非组治疗后心功能分级比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。 ($P < 0.05$)。详见表5。

表5 3组患儿治疗前后心功能分级比较

组别	例数	时间	心功能分级			χ^2 值	P
			I 级	II 级	III 级		
波生坦组	51	治疗前	0	30	21	1.415	0.000
		治疗后	15	26	10		
西地那非组	51	治疗前	0	27	24	1.521	0.000
		治疗后	16	28	9		
联合组	51	治疗前	0	29	22	1.339	0.000
		治疗后	35	14	2		
3组治疗前比较		χ^2 值				0.745	
		P				0.341	
3组治疗后比较		χ^2 值				1.632	
		P				0.000	
波生坦组 VS 西地那非组(治疗后)		χ^2 值				0.446	
		P				0.669	
波生坦组 VS 联合组(治疗后)		χ^2 值				1.239	
		P				0.000	
西地那非组 VS 联合组(治疗后)		χ^2 值				1.476	
		P				0.000	

3 讨论

肺动脉高压是先天性心脏病最危险的并发症之一,病人多表现为劳力性呼吸困难、乏力、晕厥、心绞痛、胸痛、咯血、声音嘶哑、下肢水肿、肺动脉瓣区可听到喷射音、收缩期反流性杂音、肝肿大、颈静脉怒张^[10]。对于肺动脉高压的诊断标准尚未统一,目前临床上多主张病人在静息状态下 $mPAP \geq 20$ mmHg 为显性肺动脉高压,运动时 $mPAP \geq 30$ mmHg 为隐性肺动脉高压^[11]。目前,先天性心脏病合并肺动脉高压的治疗仍是临床的重大难题之一,其社会知晓率极低,漏诊率、误诊率较高,自然预后极差,其发病以儿童居多,对患儿的生命造成严重威胁。因此,积极寻求有效的途径,缓解并改善肺血流所导致肺血管结构重建和肺动脉高压的形成,对于先天性心脏病病人预后有着重要意义。

目前,对于先天性心脏病合并肺动脉高压的临床治疗,传统治疗药物主要包括 α_1 -受体阻滞剂、 α_2 -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、腺苷和镁离子等,同时临床上出现了前列环素、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、一氧化氮及其供体等治疗药物以逆转肺血管重构^[12-14]。国内外相关文献表明,波生坦是一种特异性双重内皮素受体拮抗剂,对 ETA 和 ETB 受体均具有亲和作用,其中与 ETA 受体的亲和力稍高,波生坦可降低全身血管以及肺血管阻力,以增加心脏输出量而

未增加心率,在一定程度上逆转肺血管和右心室肥大^[15-18]。西地那非是一种特异性磷酸二酯酶-5 的选择性抑制剂,其能选择性地舒张肺血管,缓解并改善病人肺血管结构重建,并且抑制肺动脉高压的形成,西地那非于 2005 年被美国批准应用于肺动脉高压的临床治疗,国内对于其在肺动脉高压的应用较少^[19-21]。在本研究中,患儿在经过治疗后,波生坦组与西地那非组血流动力学相关指标、心功能相关生化指标、肺部功能指标均与治疗前对比有明显的改善,表明波生坦与西地那非对改善先天性心脏病合并肺动脉高压的临床症状具有一定的作用。然而,只采用单药治疗对改善患儿症状仍具有一定的局限性。同时,本研究结果表明,联合组患儿 PVR、mPAP、NT-ProBNP、VEGF、动脉血氧分压、氧合指数以及 Borg 评分的改善程度明显高于单纯使用波生坦组与西地那非组,结果提示波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿能显著改善血流动力学相关指标和患儿肺部功能,两者联合应用能够更显著地发挥波生坦与西地那非扩张肺血管的作用,明显改善肺血管阻力,缓解肺动脉高压。

综上所述,波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿,能够在一定程度上改善患儿肺血管结构重建和肺动脉高压的形成,临床疗效较好。

参考文献:

[1] 郭琳,李娟.波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉

- 高压的临床疗效及对血管内皮功能的影响[J].药物评价研究, 2017,40(10):1453-1456.
- [2] 孔祥素,陆凤霞,周洁,等.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[J].南京医科大学学报(自然科学版), 2017,37(7):861-864;868.
- [3] DENDRAMIS G.Brugada syndrome and Brugada phenocopy.The importance of a differential diagnosis[J].Int J Cardiol,2016,210: 25-27.
- [4] 杨旭,马润伟,宋怡,等.波生坦在围术期治疗先天性心脏病重度肺动脉高压的临床效果[J].昆明医科大学学报,2017,38(5):68-73.
- [5] 杨慧敏.米力农注射液联合伊洛前列素治疗小儿先天性心脏病肺动脉高压的临床研究[J].现代药物与临床,2017,32(2):209-212.
- [6] 谢艳丽,王涛,陈义初.波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并肺动脉高压患儿的临床疗效及安全性评价[J].中国医院药学杂志,2017,37(4):372-375.
- [7] CALDERON J.Executive function in patients with congenital heart disease:only the tip of the iceberg[J].J Pediatr,2016,173 : 7-9.
- [8] 陈刚,李红霞,张晓晓,等.高压氧与术前前列地尔联合治疗先天性心脏病伴重度肺动脉高压的临床效果分析[J].现代生物医学进展,2016,16(33):6549-6552.
- [9] TEUWEN C P,TAVERNE Y J,HOUCK C, et al .Erratum to: tachyarrhythmia in patients with congenital heart disease:inevitable destiny[J].Neth Heart J,2016,24(4):301-302.
- [10] 艾凌云,郭晨,丁琰,等.波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的临床观察[J].中国当代医药,2016,23(26): 112-114.
- [11] 吴澄,钟小梅,钟丰文.米力农治疗先天性心脏病合并心力衰竭患儿的临床疗效分析[J].药品评价,2016,13(13):61-64.
- [12] 江昆.波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(6):762-766.
- [13] BROBERG C S.Challenges and management issues in adults with cyanotic congenital heart disease[J].Heart,2016,102(9):720-725.
- [14] 孙式荣,吕凤俊,李宁.西地那非治疗小儿先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效分析[J].中国社区医师,2016,32(12):28-30.
- [15] KAVINSKY C J,MCELHINNEY D B,BLANKENSHIP J C.SCAI is the voice of congenital and structural heart disease intervention- alists[J].Catheter Cardiovasc Interv,2016,87(3):49-50.
- [16] 贾相科.左卡尼汀对慢性心力衰竭急性加重期的近期疗效研究 [D].石家庄:河北医科大学,2016.
- [17] 马红,张丽萍,郑晓燕,等.丙泊酚联合咪达唑仑在先天性心脏病患儿术后的镇静研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(24):2378-2380.
- [18] 肖家旺,朱鲜阳,王琦光,等.法舒地尔治疗先天性心脏病相关性重度肺动脉高压短期疗效观察[J].心脏杂志,2016,28(1):60-63.
- [19] 李毅,谢新权.西地那非治疗高海拔地区儿童先天性心脏病并发重度肺动脉高压的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(7):837-840.
- [20] SUGIYAMA H,FUJIMOTO K,ISHII T, et al .Balloon atrial septos- tomy in congenital heart disease-reply[J].Circ J,2016,80(4):1051.
- [21] 夏燕亮,马如海,陈宏.西地那非治疗高原地区先天性心脏病合并重度肺动脉高压的疗效和安全性探讨[J].中国循环杂志,2014,29 (9):702-705.

(收稿日期:2018-02-10)
(本文编辑 王丽)

PCI 术中应用不同类型西罗莫司洗脱支架对 ACS 病人心脏功能、心血管不良事件及血栓事件 风险的影响



缪春波,许迎春,许秀丽,郭宝强

摘要:目的 探讨经皮冠状动脉介入(PCI)术中应用涂层无法降解或涂层可降解西罗莫司洗脱支架对急性冠脉综合征(ACS)病人心脏功能、心血管不良事件及血栓事件风险的影响。**方法** 选取我院 2016 年 1 月—2017 年 6 月收治的行 PCI 术 ACS 病人 164 例,采用随机数字表法分为 A 组(82 例)和 B 组(82 例),分别放置涂层无法降解和涂层可降解西罗莫司洗脱支架治疗;比较两组术后射血分数(EF)、室间隔厚度(IVS)、左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、主要心血管不良事件(MACE)发生率、支架内血栓发生率及时相。**结果** 术后 1 周,两组 EF、IVS、LAD 及 LVEDD 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组术后 12 个月 EF 水平显著高于 A 组及术后 1 周($P < 0.05$);B 组术后 12 个月 IVS、LAD 及 LVEDD 均显著优于 A 组($P < 0.05$);两组术后 MACE 发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组支架内血栓发生率和时相比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** PCI 术中 ACS 病人应用涂层可降解西罗莫司洗脱支架可有效提高远期心脏功能,改善临床预后,效果优于无法降解西罗莫司洗脱支架;但两者在 MACE 和支架内血栓发生风险方面较为接近。

关键词:急性冠脉综合征;经皮冠状动脉介入;西罗莫司;支架;主要心血管不良事件;血栓
中图分类号:R543.3 R265.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.22.037

作者单位 聊城市第二人民医院(山东临清 252600), E-mail: miaocb84@163.com

引用信息 缪春波,许迎春,许秀丽,等.PCI 术中应用不同类型西罗莫司洗脱支架对 ACS 病人心脏功能、心血管不良事件及血栓事件风险的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(22):3593-3596.