

· 综述 ·

西地那非在儿童肺动脉高压的应用现状

何翠瑶 综述, 谷容 审校

(重庆医科大学附属儿童医院药剂科, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4;R972+.4 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)06-0509-04

西地那非(sildenafil)用于治疗男性勃起功能障碍的一线药,具有里程碑意义。近些年相关研究已证实西地那非通过选择性抑制5型磷酸二酯酶(PDE5),该酶是肺动脉血管中主要的磷酸二酯酶,抑制该酶可使环磷酸鸟苷(cGMP)维持在较高水平,后者促进内源性一氧化氮(NO)的血管扩张作用,具有治疗肺动脉高压(PAH)的功效。西地那非在2005年6月已被美国食品和药品管理局(FDA)批准用于治疗成人PAH(商品名Revatio)^[1]。

PAH是肺小动脉舒缩反应异常及结构重塑所致的进行性肺血管阻力增加、肺动脉压力升高,最终导致右心衰竭的一类病理生理综合征,具有较高的发病率和死亡率。PAH根据病因分为两大类:原发性和继发性。原发性的病因未明,继发性是多种疾病(包括先天性心脏病、肺病、结缔组织及肝病等)常见的合并症^[2]。儿童的PAH在病理生理、临床表现、治疗上与成人有着大体相似之处^[3]。大量成人临床研究证实了西地那非在改善平均肺动脉压、肺血管阻力、心脏指数和肺动脉高压症患者的运动耐受能力中有显著疗效和较高安全性^[1,4]。西地那非在治疗儿童各型PAH的相关临床研究已有大量报道^[5-12]。本文就近年来西地那非在儿童PAH的临床应用进行介绍并提出其在儿童应用中存在一些值得思考的问题。

1 西地那非治疗儿童PAH的临床应用

1.1 原发性PAH

有报道在14名儿童(其中4名患者为原发性PAH)进行口服给予西地那非为期12个月的单药、开放性、实验性临床研究。患者在口服西地那非6个月后,6 min步行距离从278米增至431米,12个

月后平均肺动脉压从均值60 mmHg降至均值50 mmHg,肺血管阻力由用药前15 Wood单位/m降至12 Wood单位/m,患者的运动能力和肺血管动力学均有所改善^[5]。在一项采用波生坦(一种内皮素受体拮抗药)、西地那非及两种合用治疗原发性PAH儿童患者的研究中,两者都能显著提高患儿的运动能力,同时改善世界卫生组织功能分级^[6]。刘雪琴等^[7]报道了1例3岁左右的特发性PAH患儿服用西地那非2周即有临床症状改善和肺动脉收缩压(PASP)下降,用药3~9个月维持稳定,用药过程中患儿无不适。尽管这些研究都是相对小规模,无对照的,但从某种程度上提示西地那非治疗儿童原发性PAH是一种有效的药物,而对于其确切的疗效和最佳给药剂量需要大规模、随机、对照实验来验证。

1.2 继发性PAH

英国一项对PAH儿童5年生存率的回顾性研究提示,血管内皮素联合波生坦或西地那非显著提高PAH患儿的生存率^[8]。慢性肺疾病常伴有肺血管的改变,导致PAH,有报道对6名慢性肺部疾病(分别为支气管肺发育异常伴房间隔缺损、支气管肺发育异常伴室间隔缺损、支气管肺发育异常、右肺发育不全、巨细胞病毒感染合并肺动脉导管未闭、移植宿主病)伴PAH患儿,其中4名口服给予波生坦联合西地那非治疗,经过3~4年治疗,有效改善了PAH^[9]。

1.3 心脏术后PAH

先天性心脏病患儿心脏术后常伴有肺动脉阻力增高,心脏术后给予西地那非,在降低肺动脉压及防治动脉血氧饱和度下降方面能发挥良好的效果。Kovacikova等^[10]进行了一项研究,报导了3例先天性心脏病患儿术后口服西地那非获得良好疗效。其

[收稿日期]2009-08-06;[修回日期]2010-01-10
[作者简介]何翠瑶,女,硕士研究生。

中1例为室间隔缺损和主动脉缩窄修补术后 PAH 对一氧化氮治疗无反应的婴儿,另外两例为一婴儿和3.5岁的儿童,这两例都是因单心室病理生理改变的先天性心脏病而行姑息性手术治疗,术后采用一氧化氮吸入治疗,因气管内吸痰而导致动脉血氧饱和度下降反复出现。3例患儿采用西地那非治疗后,肺动脉压降低,防治了动脉血氧饱和度下降的出现,并逐渐摆脱了一氧化氮治疗。一项临床研究将42名先天性心脏术后患儿分为两组,一组为西地那非组(20名),一组为对照组(22名),观察口服西地那非对降低术后肺动脉高压的影响。西地那非组术后肺动脉压及肺动脉与主动脉比值显著降低,肺动脉高压危象在西地那非组未观察到,而对照组有4例。该项研究者认为,儿童先天性心脏术后给予小剂量西地那非是一种有效、安全、经济实用的方法^[11]。一项前瞻、随机、交叉、对照实验将24例年龄4个月至9岁先天性心脏术后患者随机分成3组,A组采用先鼻饲西地那非0.35 mg/kg,后静脉应用前列地尔每分钟20 ng/kg;C组顺序相反;B组为对照组。检测用药前后患者血流动力学参数、动脉血气、氧合指标及肺力学参数。结果两药均能有效降低此类患者肺动脉压力,而西地那非口服使用更方便^[12]。Raja等^[13]查出28篇关于西地那非对儿童心脏术后PAH是否有治疗作用的相关文献,其中3篇最具有代表性回答了这个问题^[14-16]。作者从循证医学的角度认为西地那非能有效降低肺动脉阻力,对儿童心脏术后肺动脉高压是一种有效的治疗方法^[13]。

1.4 新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)

PPHN发生率在国外为0.1%~0.2%,病死率高达10%~20%。一氧化氮吸入(iNO)为治疗PPHN的首选,然而20%~30%的患儿对iNO反应不佳;iNO停药后相当多患儿出现反跳;iNO的费用高昂。近期的一些研究表明:西地那非对PPHN是一种有效的治疗^[17]。Juliana等^[18]报道了在缺乏iNO的等资源情况下,口服给予西地那非1.5 mg/kg有效治疗一例严重PPHN。有临床随机双盲法对照试验研究PPHN的治疗结果显示,口服西地那非组(1 mg/kg, q6h)较对照组氧合指数显著提高,病死率显著下降^[19]。Shah等^[20]对西地那非治疗PPHN的疗效和安全性进行评估,对多个数据库进行查找,对符合条件的文献进行分析,该作者认为西地那非用于PPHN的疗效和安全性并未得到证实,仍须更充足的西地那非与其他肺血管扩张剂的随机对照实验。

2 临床应用中存在的主要问题

2.1 缺乏更详细的有效资料

西地那非用于治疗PAH有确凿的循证医学证据^[1],由于在临床用于治疗PAH的时间有限,仍然需要大量的临床试验进一步证实其用于PAH的疗效。Shafiq等^[21]对西地那非治疗PAH有效性进行荟萃分析,得出:西地那非和安慰剂相比,可显著提高肺功能,改善临床症状,西地那非和波生坦在治疗PAH上无显著区别。因此,仍需要更充足有利的西地那非与安慰剂及其他治疗方法的随机、对照临床试验来证明其治疗PAH的疗效。尽管美国FDA批准了西地那非用于治疗PAH,然而说明书中标明:18岁以下的患者缺乏药物有效性和安全性的相关资料,这表明西地那非用于儿童的PAH治疗属于药品说明书标识以外的(off-label)的用法。由于儿童不适宜作为临床研究的受试对象,客观上使得儿科药物的研究受到限制,我们看到西地那非在儿童PAH治疗方面,尽管有相当数量的病例报道,也有一部分研究报道^[6,8,11,19],这些文献的数据令人鼓舞,但与成人的数据相比,主要来自小样本或单病例报告,治疗方法不统一,西地那非给药剂量不同,随访时间不足。因此,目前西地那非用于儿童PAH的治疗仍属于实验性用药以及抢救用药,在这种情况下没有足够的临床资料证明其用药的安全性和有效性,不可避免地会引发一些问题,如药物不良反应、给药错误、医疗纠纷等。为此,对于西地那非治疗儿童PAH更需要大规模的多中心、随机、对照临床试验来证实其疗效、安全性及确定儿童的最优剂量。

2.2 缺乏针对儿童的剂量和剂型

西地那非用于儿童PAH的推荐剂量一般为每日0.5~5 mg/kg,分3次或4次服用^[22],这个剂量是由成年人给药剂量外推而来的,然而儿童具有特殊的生理特点,机体各系统、器官的功能尚未发育完全,对药物的吸收、分布、代谢、排泄差别很大,这使得儿童用药和成人有很大的区别,有散在少量关于西地那非用于儿童PAH有效剂量的研究。有一项前瞻性观察临床试验:对10个先天性心脏病儿童手术在给予NO的同时每4h给予西地那非0.5 mg/kg、1 mg/kg、1.5 mg/kg和2.0 mg/kg,在给药前和给药后60 min,分别对血流动力学和动脉血气进行检测,结果表明每4h给予西地那非0.5 mg/kg达到的治疗效果和2.0 mg/kg一样,该研究认为需要更大剂量范围和药代动力学研究确定

其在儿童心脏术后 PAH 的有效剂量和给药间隔^[23]。目前市场上西地那非的剂型主要为片剂,规格主要有 25 mg、50 mg、100 mg,缺乏口服液体剂型。对于给药剂量小,且不能自主吞咽的婴幼儿及需要鼻饲给药的危重患儿,就存在通过何种途径进行合理给药的问题。在临床,主要通过以下方法解决:将西地那非的片剂等分成二分之一,四分之一等;将西地那非的片剂碾成粉末或将胶囊打开,用注射用的溶剂溶解成液体;国外的一些药房,在经济条件许可的情况下,将西地那非的片剂碾碎或将胶囊打开,添加一些分散剂(如乳糖)重新制备成临时的粉末袋装剂。由于市场缺乏儿童适宜剂型,而将市售药品临时调配成易为儿童服用的剂型,这些处理方式属于未获得许可用药(unlicensed),这些方法很好地解决了儿童吞咽问题和小剂量问题,然而在这个过程中存在一些问题值得思考。①成分均一性。在将片剂碾成粉末制备成粉末袋装剂的过程中,药物的成分很难达到均一。最近一项研究分析巴西 3 个医院使用的西地那非粉末袋装剂的质量情况表明:来自两个私立药房分装的样品有效成分含量为 58.5%~89.3%,远低于规定限度(90%~110%),另一个公立药房达到了标准^[24]。②剂量的准确性。将西地那非片剂分成几份时很难达到等分,若将西地那非的粉末溶解于溶液中,由于西地那非的溶解度差,在水中缺乏良好的分散度,因此分剂量误差很大。③稳定性问题。制备成粉末或溶剂后,不能放置太长时间,因为缺乏西地那非粉末在水中稳定性的相关资料。④溶解度问题。西地那非微溶于水,为 3.5 mL 水可以溶解 1 mg 的西地那非,很难制成溶液剂。⑤粉末分散剂(如乳糖)可以引起腹泻,脱水,对于不耐受乳酸的儿童还可引起代谢性酸中毒。⑥生物利用度的问题。将片剂制成粉末或溶于水,破坏了药物的剂型结构,在一定程度上影响了药物的生物利用度,必定对药物作用效应会有影响。基于以上情况,有必要加快适用于儿童的西地那非的新剂型、新规格的研发和生产。然而西地那非未被 FDA 批准用于儿童,且制药厂家出于经济考虑,西地那非开发成液体制剂一时很难达到。可对于临床需要和病人健康来讲,没有时间去等待。国外在这方面做了尝试,用 1:1 的 1% 的甲基纤维素和单糖浆以及 1:1 的口服添加剂和口服甜味剂制备成 2.5 μg/mL 两种西地那非的临时混悬液,分别在 4℃ 和 25℃ 进行 91 d 的观察,测定其含量,均达到标准,证实了两种临时口服混悬液的稳定性^[25],尽管没有进一步深入这种口服混悬液药代动力学的相关研究,

然而该实验在一定程度上说明了将西地那非制备成液体制剂的可行性。

3 小结

西地那非作为一种高选择性的肺血管扩张药,其治疗 PAH 的疗效已被认同。西地那非应用于儿童各型 PAH,如原发性 PAH、多种疾病导致的继发性 PAH、先天性心脏病术后的 PAH 以及 PPHN 也已有大量报道,目前的研究表明西地那非不管单用还是合用,在治疗儿童各型 PAH 都显示了较好的疗效。然而,和成人的临床研究相比,西地那非在儿童 PAH 的应用缺乏大样本的随机、双盲、对照试验来评价其安全性和疗效,以及确定儿童的治疗剂量、给药间隔和疗程。尽管西地那非用于治疗儿童 PAH 属于试验性用药,我们看到其极具有治疗前景,目前市场上还没有适合儿童应用的剂型和规格,在临床的应用中势必带来诸多的问题,因此有必要研究和开发适合儿童使用的西地那非的新剂型和新规格,而从更好的促进其在儿童的合理使用。

[参 考 文 献]

- [1] Croom KF, Curran MP. Sildenafil: a review of its use in pulmonary arterial hypertension[J]. *Drugs*, 2008, 68(3):383-397.
- [2] Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(2):111-117.
- [3] Tulloh R. Etiology, diagnosis, and pharmacologic treatment of pediatric pulmonary hypertension[J]. *Paediatr Drugs*, 2009, 11(2):115-128.
- [4] Sakuma M, Shirato K. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension[J]. *Nippon Rinsho*, 2008, 66(11):2157-2161.
- [5] Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. 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.
- [6] Raposo-Sonnenfeld I, Otero-Gonzalez I, Blanco-Aparici M, Ferrer-Barba A, Medranolopez C. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2007, 60(4):366-372.
- [7] 刘雪琴, 杜军保, 杨晓征, 李万镇. 口服西地那非治疗特发性肺动脉高压 1 例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(19):1501.
- [8] Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006[J]. *Heart* 2009, 95(4):312-317.
- [9] Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies[J]. *Pediatr Cardiol*, 2008, 29(6):1082-1086.
- [10] Kovacicova L, Zahorec M, Nosal M. Sildenafil as a pulmonary vas-

- odilator after repair of congenital heart disease[J]. Bratisl Lek Li-
sty, 2007,108(10-11):453-454.
- [11] Peiravian F, Amirghofran AA, Borzouee M, Ajami GH, Sabri
MR, Kolae S. Oral sildenafil to control pulmonary hypertension
after congenital heart surgery[J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann,
2007,15(2):113-117.
- [12] 童凡,杜立中,施丽萍.西地那非与前列地尔治疗先天性心脏
术后肺动脉高压的疗效比较[J].中华急诊医学杂志,
2006,15(11):1002-1005.
- [13] Raja SG, Macarthur KJ, Pollock JC. Is sildenafil effective for treat-
ing pulmonary hypertension after pediatric heart surgery? [J]. In-
teract Cardiovasc Thorac Surg, 2006, 5(1):52-54.
- [14] Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Sheker-
demian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a ran-
domised trial in infants after cardiac surgery[J]. Intensive Care
Med, 2003, 29(11):1996-2003.
- [15] Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Naqdvman N,
Hubler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vaso-
dilator in children with congenital heart disease[J]. Circulation,
2003,108 (Suppl 1):III167-173.
- [16] Kothari SS, Duggal B. Chronic oral sildenafil therapy in severe
pulmonary artery hypertension[J]. Indian Heart J, 2002, 54(4):
404-409.
- [17] Latini G, Del Vecchio A, De Felice C, Verrotti A, Bossone E.
Persistent pulmonary hypertension of the newborn: therapeutical
approach[J]. Mini Rev Med Chem, 2008, 8(14):1507-1513.
- [18] Juliana AE, Abbad FC. Severe persistent pulmonary hypertension
of the new born in a setting where limited resources exclude the use
of inhaled nitric oxide: successful treatment with sildenafil [J].
Eur J Pediatr, 2005, 164(10):626-629.
- [19] Baquero H, Soliz A, Neira F, Veneqas ME, Sola A. Oral silden-
afil in infants with persistent pulmonary hypertension of the new-
born: a pilot randomized blinded study[J]. Pediatrics, 2006,117
(4):1077-1083.
- [20] Shah PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neo-
nates [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 18 (3):
CD005494.
- [21] Shafiq N, Reddy S, Pandhi P. Sildenafil for pulmonary hyperten-
sion; need for evidence generation[J]. Int J Clin Pharmacol Ther,
2008, 46(12):644-651.
- [22] Saxena A, Juneja R, Ramakrishnan S. Drug therapy of cardiac
diseases in children[J]. Indian Pediatr, 2009, 46(4):310-338.
- [23] Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Effects of esca-
lating doses of sildenafil on hemodynamics and gas exchange in
children with pulmonary hypertension and congenital cardiac de-
fects[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2007, 21(2):203-207.
- [24] de Souza AH, Cabral LM, Huf G. Current practices in the use of
sildenafil for pulmonary arterial hypertension in Brazilian hospitals
[J]. BMC Res Notes, 2009, 2(30):1756-1761.
- [25] Nahata MC, Morosco RS, Brady MT. Extemporaneous sildenafil
citrate oral suspensions for the treatment of pulmonary hypertension
in children[J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 63(3):254-257.

(本文编辑:邓芳明)

· 消息 ·

2010年第四期中-加呼吸治疗师培训班通知

在欧美等国家,呼吸机的使用及呼吸道疾病的检查和治疗技术是呼吸治疗专业的主要内容,对危急症的成功抢救起着不可替代的重要作用。随着 H1N1/手足口病的流行,呼吸机技术的提高非常紧迫。我院于 2007、2008、2009 年在湖南长沙与加拿大汤姆逊大学联合举办三期呼吸治疗师培训班后,学员反应很好,故于 2010 年 7 月 1 日至 7 月 31 日特举办第四期中-加呼吸治疗师培训班。结业时授予继续医学教育 I 类学分 10 分及由汤姆逊大学颁发的《呼吸治疗师培训结业证书》。经相关考试合格,优秀者可选送到加拿大温哥华妇女儿童医院、总医院、皇家医院进行进一步培训。

课程内容:呼吸机治疗的原理及临床应用,着重各主流机型呼吸机操作及应用技巧训练、各呼吸治疗模式的选择运用、新生儿及儿童呼吸治疗、机械通气并发症的处理、高频振荡通气、单侧肺通气等呼吸治疗的最新进展,实践课模拟各种疾病的病情、病期,使用不同肺顺应性和阻力的国际最先进的仿真模拟系统,进行模式的选择和比较,课程分为儿科组和成人组。所有课程及操作均由加拿大汤姆逊大学医疗卫生系著名呼吸治疗教授指导,并配备全程同声翻译。欢迎各级各类医院的 ICU 科、新生儿科的有关人员参加。学费:5000 元(含资料、教材),食宿统一安排,费用自理。

联系人:谭元珍 电话:0731-82278028 Email:tyz12@126.com

湖南省人民医院
2010年5月25日