

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.07.018

论著·临床研究

## 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

夏燕亮<sup>1</sup> 颜维孝<sup>1</sup> 陈宏<sup>2</sup>

(青海省妇女儿童医院 1. 重症医学科; 2. 电生理科, 青海 西宁 810007)

**[摘要]** **目的** 观察西地那非治疗对小儿高原性心脏病合并重度肺动脉高压(PAH)患儿的临床疗效和安全性。**方法** 选择2011年1月至2013年10月连续转入重症监护病房的小儿高原性心脏病合并重度PAH患儿50例(年龄2个月至2岁),随机分为观察组和对照组。对照组给予常规方法治疗,观察组在此基础上给予口服西地那非治疗(剂量为每日1 mg/kg,分3次口服,连服7~10 d)。记录治疗前后血流动力学改变、血气、血常规和血生化等的变化。**结果** 治疗后观察组患儿平均肺动脉压的下降程度、动脉血氧分压、心输出量、心脏指数及氧合指数的上升程度均明显优于对照组( $P<0.05$ )。观察组平均体动脉压、血常规、血生化指标等均无明显变化( $P>0.05$ ),未发现明显不良反应。**结论** 西地那非治疗小儿高原性心脏病合并重度PAH,可有效降低肺动脉压力,改善患儿的心功能,且无不良反应,初步安全性评估良好。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 745-748]

**[关键词]** 西地那非; 高原性心脏病; 重度肺动脉高压; 儿童

### Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of high altitude heart disease associated with severe pulmonary arterial hypertension in children: a preliminary evaluation

XIA Yan-Liang, YAN Wei-Xiao, CHEN Hong. Intensive Care Unit, Qinghai Provincial Women's and Children's Hospital, Xining 810007, China (Email: xyl\_70@126.com)

**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of sildenafil in the treatment of high altitude heart disease associated with severe pulmonary arterial hypertension (PAH) in children. **Methods** Fifty children (aged 2 months to 2 years) with high altitude heart disease associated with severe PAH, who were continuously transferred to the Intensive Care Unit between January 2011 and October 2013, were randomly assigned to observation and control groups. The control group was given conventional treatment, while the observation group received oral sildenafil [1 mg/(kg·d)] three times daily for 7-10 days in addition to the conventional treatment. Before and after treatment, hemodynamics, blood gas, routine blood parameters, and blood biochemical parameters were recorded. **Results** After treatment, the observation group had a significantly higher decrease in mean pulmonary artery pressure and significantly higher increases in arterial partial pressure of oxygen, cardiac output, cardiac index, and oxygenation index compared with the control group ( $P<0.05$ ). In the observation group, there were no significant changes in mean arterial pressure, routine blood parameters and blood biochemical parameters ( $P>0.05$ ), and no obvious adverse reactions were found. **Conclusions** For children with high altitude heart disease associated with severe PAH, sildenafil can effectively reduce pulmonary artery pressure and improve cardiac function and does not cause adverse reactions. This therapy has good safety according to the preliminary evaluation. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(7): 745-748]

**Key words:** Sildenafil; High altitude heart disease; Severe pulmonary arterial hypertension; Child

小儿高原性心脏病 (high altitude heart disease) 是高原特发的小儿心血管疾病, 其致病机制是由于高原地区低压低氧导致肺小动脉管壁增厚, 引起肺动脉高压及缺氧对心肌的直接损害等综合因素所致。多数患儿经过氧疗、强心、利尿及改善微循环等积极治疗心力衰竭和肺动脉高压能够有所改善, 但仍有部分患儿经过上述治疗仍表现为顽固性心力衰竭和不同程度的肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)。因此降低肺动脉压力, 减轻心脏后负荷成为治疗小儿高原性心脏病的关键所在。西地那非最早在 2005 年经美国 FDA 批准用于治疗成年 PAH<sup>[1]</sup>。大量研究证实西地那非在成年 PAH 患者中的疗效<sup>[2-3]</sup>, 但很少有研究评估其在儿童应用中的效果。本研究通过对高原性心脏病患儿在常规治疗基础上口服西地那非, 探讨西地那非治疗对高原性心脏病合并重度 PAH 患儿的有效性及其安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2011 年 1 月至 2013 年 10 月连续转入我院重症监护病房 (PICU) 的小儿高原性心脏病合并重度 PAH 患儿 50 例, 均来自海拔 3000 m 以上的高海拔地区, 所有病例均有呼吸困难、咳嗽、紫绀、烦躁及右心衰的症状和体征; 胸部 X 线片示心脏增大, 右房右室增大及肺动脉段突出; 心电图示 QRS 波群电轴右移, 右心室肥大; 超声心动图提示右心室肥大和 / 或功能障碍, 以及在静息状态下超声心动图估测肺动脉压  $>45$  mm Hg, 均符合高原性心脏病合并重度 PAH 的诊断<sup>[4]</sup>, 并除外其他心脏疾患。将以上病例随机分为观察组和对照组。观察组 25 例, 其中男 14 例, 女 11 例, 年龄 2 个月至 2 岁, 平均年龄  $0.8 \pm 0.5$  岁; 肺动脉压 45~97 mm Hg, 平均  $75 \pm 21$  mm Hg; 对照组 25 例, 其中男 16 例, 女 9 例, 年龄 2 个月至 2 岁, 平均年龄  $0.9 \pm 0.6$  岁; 肺动脉压 45~95 mm Hg, 平均  $73 \pm 23$  mm Hg。两组患儿年龄、性别、病情及

肺动脉压比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

两组患儿入住 PICU 后予常规心电监测, 休息、镇静, 早期给予高流量 (5 L/min) 面罩供氧, 给予扩张血管 [酚妥拉明  $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  输液泵维持泵入]、强心 (西地兰总量按  $0.02 \sim 0.03 \text{ mg/kg}$ , 24 h 内快速饱和, 饱和后 12 h 予维持量, 即总量的 1/4 量静脉维持)、利尿 (每次呋塞米  $0.5 \text{ mg/kg}$ , 12 h 一次, 静脉推注), 连续应用 7~10 d, 合并心律失常者给予抗心律失常药物, 纠正水、电解质紊乱及酸碱失衡。观察组在此基础上给予枸橼酸西地那非片 (辉瑞制药公司, 商品名: 万艾可, 规格: 100 mg/片, 批号: H20020527), 剂量为每日  $1 \text{ mg/kg}$ , 分 3 次口服, 连服 7~10 d。

### 1.3 超声心动图检查

利用飞利浦 7500 超声心动图仪检测, 检查时间为药物治疗前及治疗疗程结束后 2 d。重度诊断标准: 平均肺动脉压 (mean pulmonary pressure, mPAP)  $>45$  mm Hg。根据心脏彩超肺动脉压相关参数进行 mPAP 的估测,  $\text{mPAP} = 27.79 + 35.42 \times \text{射血前期肺动脉压} / \text{射血加速时期肺动脉压} - 50.85 \times \text{射血加速时期肺动脉压} / \text{射血期肺动脉压}$ 。

### 1.4 主要评价指标

包括血流动力学指标: mPAP、平均体动脉压 (SAP)、心输出量 (CO)、心脏指数 (CI)、动脉血氧分压 ( $\text{PaO}_2$ )、动脉二氧化碳分压 ( $\text{PaCO}_2$ ) 及氧合指数 ( $\text{OI}, \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ); 血常规及生化指标: 红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板、国际标准化比值、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、尿素氮、肌酐。

### 1.5 统计学分析

数据处理均应用统计软件 SPSS 13.0 进行统计学分析。计量资料连续性变量以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用成组  $t$  检验, 治疗前后比较采用配对  $t$  检验。  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗后两组患儿 mPAP 均有不同程度下降, PaO<sub>2</sub>、CO、CI 及 OI 均不同程度上升, 但观察组改善程度均明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组 SAP 治疗前后比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1。两组患儿临床表现如咳嗽、咯痰、呼吸困难、发绀、颈静脉怒张、双肺罗音、肝脏肿大及水肿消失或明显减轻。

观察组治疗前后血常规、血生化指标比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 未发现明显不良反应, 见表 2。

表 1 两组治疗前后主要指标检测结果的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                          | 对照组 (n=25) |                         | 观察组 (n=25) |                          |
|-----------------------------|------------|-------------------------|------------|--------------------------|
|                             | 治疗前        | 治疗后                     | 治疗前        | 治疗后                      |
| mPAP(mm Hg)                 | 71 ± 18    | 51 ± 16 <sup>a</sup>    | 71 ± 18    | 36 ± 17 <sup>ab</sup>    |
| SAP(mm Hg)                  | 86 ± 8     | 83 ± 8                  | 84 ± 8     | 82 ± 7                   |
| CO(L/min)                   | 3.6 ± 1.2  | 4.3 ± 1.1 <sup>a</sup>  | 3.8 ± 1.4  | 5.2 ± 2.3 <sup>ab</sup>  |
| CI[L/(min/m <sup>2</sup> )] | 2.7 ± 1.0  | 3.0 ± 0.9 <sup>a</sup>  | 2.6 ± 1.1  | 3.7 ± 1.2 <sup>ab</sup>  |
| PaO <sub>2</sub> (mm Hg)    | 47.8 ± 1.9 | 68.9 ± 3.1 <sup>a</sup> | 46.8 ± 2.3 | 81.2 ± 2.5 <sup>ab</sup> |
| PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)   | 47.9 ± 2.7 | 41.6 ± 2.3 <sup>a</sup> | 48.2 ± 2.8 | 39.8 ± 2.4               |
| OI                          | 192 ± 40   | 232 ± 43 <sup>a</sup>   | 199 ± 39   | 259 ± 39 <sup>ab</sup>   |

注: a 示与本组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; b 示与对照组治疗后比较,  $P < 0.05$ 。mPAP: 平均肺动脉压; SAP: 平均体动脉压; CO: 心输出量; CI: 心脏指数; PaO<sub>2</sub>: 动脉血氧分压; PaCO<sub>2</sub>: 动脉二氧化碳分压; OI: 氧合指数。

表 2 观察组患儿西地那非治疗前后血常规及血生化结果的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间  | 例数 | 红细胞<br>( $\times 10^{12}/L$ ) | 血红蛋白<br>(g/L) | 白细胞<br>( $\times 10^9/L$ ) | 血小板<br>( $\times 10^9/L$ ) | 国际标准化<br>比值 | 丙氨酸转氨<br>酶 (U/L) | 天冬氨酸转<br>氨酶 (U/L) | 尿素氮<br>(mmol/L) | 肌酐<br>(mmol/L) |
|-----|----|-------------------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|-------------|------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| 治疗前 | 25 | 4.8 ± 1.1                     | 131 ± 25      | 5.5 ± 1.7                  | 178 ± 58                   | 1.25 ± 0.23 | 25 ± 14          | 23 ± 7            | 5.4 ± 1.1       | 94 ± 9         |
| 治疗后 | 25 | 4.7 ± 1.2                     | 128 ± 23      | 5.3 ± 1.4                  | 182 ± 62                   | 1.36 ± 0.27 | 27 ± 13          | 24 ± 8            | 5.1 ± 1.2       | 96 ± 10        |
| t 值 |    | 0.859                         | 1.312         | 1.685                      | 1.478                      | 1.537       | 1.279            | 0.953             | 1.549           | 1.703          |
| P 值 |    | 0.413                         | 0.198         | 0.267                      | 0.228                      | 0.247       | 0.154            | 0.456             | 0.259           | 0.287          |

## 3 讨论

高原性心脏病是指生活在海拔 3000 m 以上地区移居者第一代出生的婴儿或出生在低海拔地区的小儿迁往高原后发病<sup>[5]</sup>。患儿有呼吸急促、发绀、尿少、高原性心脏病面容、夜啼、第二心音亢进、心力衰竭、声音嘶哑、前胸张力高及低氧血症等临床表现<sup>[6]</sup>。由于高原地区寒冷时间长, 无霜期短, 氧分压低而易使肺循环血管床收缩, 导致肺动脉持续痉挛形成肺动脉压增高, 造成右室的排出阻力较大而发展为右心衰竭或以右心衰竭为主的全心衰竭。因此, 降低肺动脉压力, 增强心肌收缩力, 改善全身微循环障碍, 是治疗重症小儿高原性难治性心力衰竭的关键。本研究意在强心、利尿和改善心脏重构措施的基础上加用西地那非降低肺动脉压力, 减轻心脏后负荷。西地那非是目前研究最为透彻的强力选择性 PDE-5 抑制剂, 通过特异性抑制在肺血管平滑肌细胞中高度表达的 PDE-5, 抑制环磷酸腺苷或环磷酸鸟苷的降解, 提高细胞内环磷酸鸟苷水平, 达到扩张肺血管平滑肌、降低 PAH 以及改善血管重构的目的。另外局部环磷酸鸟苷水平升高也可增强一氧化氮 (NO) 的扩

张肺血管作用<sup>[7]</sup>。近年来西地那非用于先天性心脏病合并 PAH 治疗的报道越来越多, 一项有关 PAH 患儿 5 年存活率的回顾性研究结果显示, 该药物可显著提高患儿的生存率<sup>[8]</sup>。一些儿童 (年龄从婴儿至 19 岁) 口服西地那非的前瞻性研究表明, 西地那非有改善血流动力学和运动耐量的效果<sup>[9-10]</sup>。西地那非常用的有效给药方案为 0.5~2 mg/kg, 每日 3 次, 每日最大剂量约为 8 mg/kg<sup>[11]</sup>。本研究应用西地那非 1 mg/kg, 每日 3 次治疗小儿高原性心脏病合并重度 PAH 结果显示, mPAP 的下降程度、PaO<sub>2</sub>、CO、CI 及 OI 的上升程度均明显优于采用常规治疗的对照组。

西地那非大部分经过首过代谢, 口服生物利用度为 40%。肝脏代谢通过细胞色素 P (CYP) 3A4 (主要) 和 CYP 2C9 (次要) 成为活性代谢产物。活性代谢产物 N- 去甲基西地那非的血药浓度为 40%, 有 20% 具有药理活性。西地那非和 N- 去甲基西地那非大约 96% 与血浆蛋白结合, 半衰期约 4 h。西地那非的代谢消除主要通过粪便 (大约 80% 给药剂量), 约 13% 从尿中排出体外<sup>[12]</sup>。资料报道成人口服西地那非的主要副作用有头痛、脸红、消化不良、鼻衄等, 一般较轻, 目前的临

床研究未发现有严重肝肾功能损害等严重的不良反应的发生<sup>[13]</sup>。相比之下,儿童有关不良反应报告的数据有限。本研究通过对口服西地那非小儿进行初步的安全性评估,结果显示SAP、血常规、血生化指标等均无明显变化,患者耐受性较好,未见严重不良事件。

综上所述,西地那非治疗小儿高原性心脏病合并PAH具有良好前景,从某种程度上提示西地那非治疗儿童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试验来验证<sup>[14]</sup>。基于小儿的病理生理特点,对于个体化剂量、疗程、安全性等问题尚缺乏多中心、大样本的研究,目前医药市场上仍缺乏适于儿童的西地那非相应剂型,有待进一步研究和开发。

#### [参 考 文 献]

- [1] Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(20): 2093-2103.
- [2] 严晓娟, 马可忠, 刘海, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的前瞻性研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(30): 2855-2857.
- [3] 周正茂, 覃军, 黄岚, 等. 西地那非干预早期高原肺动脉高压人群的临床研究[J]. *第三军医大学学报*, 2012, 34(6): 485-487.
- [4] 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会. 慢性高原病青海诊断标准[J]. *青海医学院学报*, 2005, 26(1): 3-5.
- [5] 宋晓兰. 高原出生者重返高原致急性右心衰竭1例[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(24): 1881.
- [6] 扇敏娜, 德吉美朵, 吴素兰. 拉萨地区汉族高原性心脏病婴幼儿临床特征与电解质变化[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(13): 1054-1055.
- [7] 冯宇, 莫绪明. 西地那非治疗先天性心脏病伴肺动脉高压的研究进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 6(2): 426-428.
- [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(3): 312-317.
- [9] Peiravian F, Amirghofran AA, Borzouee M, et al. Oral sildenafil to control pulmonary hypertension after congenital heart surgery[J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2007, 15(2): 113-117.
- [10] Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, et al. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(9): 1042-1047.
- [11] 陈仁伟, 周文武. 西地那非治疗儿童肺动脉高压的现状与进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, 11(2): 145-146.
- [12] Pfizer Ltd. REVATIO U. S. Physician Prescribing Information 2007[EB/OL]. [2009-11]. [http://media.pfizer.com/files/products/usp\\_i\\_revatio.pdf](http://media.pfizer.com/files/products/usp_i_revatio.pdf).
- [13] 张颖, 刘双, 朱光发, 等. 西地那非治疗肺动脉高压的临床疗效观察[J]. *心血管病杂志*, 2011, 30(1): 20-24.
- [14] 何翠瑶. 西地那非在儿童肺动脉高压的应用现状[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(6): 509-511.

(本文编辑: 邓芳明)