

## 波生坦联合西地那非治疗先心病合并重度肺动脉高压的临床研究

薛强<sup>1)</sup>, 鲁一兵<sup>1)</sup>, 张伟华<sup>1)</sup>, 光雪峰<sup>1)</sup>, 杨栋<sup>1)</sup>, 戴海龙<sup>1,2)</sup>

(1) 昆明医科大学附属延安医院, 云南心血管病医院心内科, 昆明 650051; 2) 昆明医科大学分子临床医学研究院, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 观察内皮素受体拮抗剂波生坦 + 磷酸二酯酶抑制剂西地那非联合治疗先心病合并重度肺动脉高压的安全性及有效性. **方法** 对 2009 年 1 月至 2012 年 8 月到昆明医科大学附属延安医院就诊的先心病合并重度肺动脉高压患者进行筛选, 符合入组标准者 10 例, 其中男性 3 例, 女性 7 例, 平均年龄 (43.04 ± 19.74) 岁; 均予以波生坦 + 西地那非联合治疗 6 月, 主要研究终点为 WHO 肺动脉高压功能分级等临床指标, 次要研究终点为肺动脉压力等血流动力学指标. **结果** 波生坦 + 西地那非联合治疗 6 月, WHO 功能分级等主要研究指标与基线相比较有显著改善, 肺动脉压力、心输出量等次要研究指标亦有不同程度改善, 同时红细胞、尿酸等理化指标均较治疗前显著好转, 上述差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而三尖瓣反流速度、转氨酶等理化指标较治疗前无明显变化; 亦未发现影响治疗的严重副反应. **结论** 波生坦 + 西地那非治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压安全有效.

**[关键词]** 波生坦; 西地那非; 先心病; 肺动脉高压; 安全性

**[中图分类号]** R541.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 03 - 0054 - 04

## Clinical Analysis of Bosentan and Sildenafil in Treatment of Severe Pulmonary Artery Hypertension with Congenital Heart Disease

XUE Qiang<sup>1)</sup>, LU Yi-bing<sup>1)</sup>, ZHANG Wei-hua<sup>1)</sup>, GUANG Xue-feng<sup>1)</sup>, YANG Dong<sup>1)</sup>, DAI Hai-long<sup>1,2)</sup>

(1) Dept. of Cardiology, Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Cardiovascular Hospital, Kunming Yunnan 650051; 2) Institute of Molecular and Clinical Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of bosentan and sildenafil in the treatment of the severe pulmonary artery hypertension with congenital heart disease. **Methods** All patients with severe pulmonary hypertension as well as congenital heart disease in our hospital from January 2009 to February 2012 were selected as the object, and ten patients were enrolled, of which, 3 cases were male, 7 cases were female, the average age was 43.04 ± 19.74 years old. They were all treated with bosentan and sildenafil for 6 months. The main end points were WHO classifications of pulmonary hypertension, and the second end points were hemodynamic indexes such as pulmonary artery pressure. **Results** After treatment for 6 months, there were significant improvements in the main end points including WHO classifications of pulmonary hypertension; there improvements of the second end points such as pulmonary artery pressure and cardiac output; and then there were notable improvement of physical properties for instance red blood cell and uric acid; difference of which had statistical significance. But there were no significant changes in aminotransferase and three tricuspid regurgitation velocity of other physical properties than those of before treatment. No severe side effects and complications were observed.

**[基金项目]** 云南省自然科学基金资助项目 (2011FB237)

**[作者简介]** 薛强 (1981~), 男, 山西方山县人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事心血管病临床诊疗工作.

**[通讯作者]** 鲁一兵. E-mail: luyibing929@126.com

**Conclusion** The results revealed the efficacy and safety of oral administration of combining bosentan and sildenafil in the severe pulmonary artery hypertension with congenital heart disease.

**[Key words]** Bosentan; Sildenafil; Congenital heart disease; Pulmonary artery hypertension; Safety

肺动脉高压 (pulmonary artery hypertension PAH) 是先天性心脏病晚期出现最严重并发症之一, 是以肺小动脉的血管增生和重构为主要特征的一种疾病, 其致残率及病死率均较高, 患者常表现为肺血管阻力异常增高. 由于对先心病合并 PAH 的发病机理不清和缺乏有效的肺血管扩张药物, 先心病合并 PAH 的治疗依然是临床困境. 目前治疗 PAH 的 3 条主要途径是: 前列环素途径、内皮素途径以及一氧化氮 (NO) 途径. 波生坦及西地那非均为目前美国、欧洲食品药品监督管理局允许使用的一线肺动脉高压治疗药物<sup>[1,2]</sup>. 目前波生坦加西地那非 (联合疗法) 是一种新疗法, 部分 PAH 患者适用, 2 种药物作用机理不同, 可能互补, 联合应用有协同作用<sup>[3,4]</sup>.

本临床研究拟通过对接受波生坦与西地那非联合治疗的先心病合并肺动脉高压患者进行随访评估, 探讨波生坦与西地那非联合治疗先心病合并重度肺动脉高压患者的有效性及安全性.

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2009 年 1 月至 2012 年 2 月病房及门诊就诊的肺动脉高压患者. 符合入组标准的患者 10 例, 平均年龄 (43.04 ± 19.74) 岁; 其中男性 3 例, 女性 7 例, 法洛三联症 1 例, 心内膜垫缺损 1 例, 房间隔缺损 3 例, 动脉导管未闭 4 例, 房间隔缺损修补术后 1 例. 完成随访 34 例次, 最长随访 12 月.

**1.1.1 纳入标准** 年龄 ≤ 70 岁, ≥ 6 岁先心病合并重度肺动脉高压并已丧失手术治疗机会患者; 并曾接受西地那非或波生坦单一药物治疗半年而疗效不佳者.

**1.1.2 排除标准** 除先心病原因之外的其他 PH 患者; 体循环压较低的患者 (血压 < 90/60 mmHg) 或高血压 (血压 > 180/110 mmHg) 患者; 精神障碍; 合并上述任何一种药物应用禁忌症者.

### 1.2 用药方法

对于符合纳入标准的患者, 给予口服波生坦 + 西地那非 + 传统治疗 (右心衰竭患者予以洋地黄、利尿剂等药物). 波生坦 (艾克泰隆制药有限公司) 剂量方案: ≥ 14 岁: 口服波生坦 125 mg, 2 次/d; < 14 岁, 随体重调整. 西地那非 (辉瑞制

药有限公司) 剂量方案: ≥ 18 岁: 口服西地那非 25 mg, 3 次/d; < 18 岁, ≥ 6 岁: 口服西地那非 0.25 mg/kg, 3 次/d.

### 1.3 评价标准

治疗前后对所有患者进行疗效评价, 主要评价指标包括: WHO 肺动脉高压功能分级、6 min 步行距离 (6 MWD) 和 Borg 呼吸困难指数, 并运用心脏彩超等手段评价的血流动力学指标 [体循环平均压 (MBP)、肺动脉压 (PASP)、心输出量 (CO)、心指数 (CI)、三尖瓣反流速度 (TRV)、左心室舒张末期直径 (LVEDD)、右心室直径 (RVD)、左心室射血分数 (EF)], 外周血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>), 血常规和血生化指标 [红细胞 (RBC)、血红蛋白 (HGB)、白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、国际化标准比值 (INR)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、门冬氨酸转氨酶 (ALT)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)]<sup>[2-6]</sup>.

### 1.4 随访

治疗 3 月及治疗 6 月进行门诊随访观察评价指标.

### 1.5 统计学处理

统计分析采用 SPSS 统计软件包, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 治疗前后差异判断以配对 *t* 检验与 *F* 检验进行检测, 定性定量分析随访中的观察指标, *P* < 0.05 为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 入选患者治疗前后评价指标变化

WHO 肺动脉高压功能分级、6 min 步行距离和 Borg 呼吸困难指数药物治疗 3 月、6 月后 WHO 功能分级逐步提高, 与基线比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.01), 见表 1. 6 min 步行距离和 Borg 呼吸困难指数二者治疗前后明显改善, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2.

**2.1.1 治疗前后血流动力学指标及血氧饱和度变化** 治疗后患者的肺动脉压 (PASP)、心输出量 (CO)、心指数 (CI)、左心室射血分数 (EF)、外周血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>) 均较治疗前显著改善 (*P* < 0.05), 而三尖瓣反流速度 (TRV)、右心室直径 (RVD)、体循环平均压 (MBP)、左心室舒张期直径 (LVEDD) 变化不明显, 无统计学意义 (*P* >

0.05), 见表 3.

**2.1.2 治疗前后血常规和血生化结果对比变化**  
治疗前后患者的红细胞 (RBC)、血红蛋白(HGB)、国际化标准比值 (INR)、尿酸 (UA) 与治疗前有显著性差异 ( $P < 0.05$ ). 而白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、门冬氨酸转氨酶 (ALT)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN) 与治疗前差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4.

## 2.2 安全性评价

波生坦 + 西地那非联合治疗后共计发生各种并发症 13 例次 (38.24%), 其中转氨酶升高 4 例次 (11.85%), 浮肿 1 例次 (2.94%), 总胆红素升高 2 例次 (5.88%), 恶心 1 例次 (2.94%), 皮疹等皮肤反应 4 例次 (11.85%), 脸红 3 例次 (8.82%)、头痛 2 例次 (5.88%)、鼻充血 1 例次 (2.94%), 阴茎异常勃起 1 例次 (2.94%), 均为一过性, 不影响治疗.

表 1 治疗前后 WHO 功能分级变化 (n)

Tab. 1 Comparison of changes in WHO classification of PAH before and after treatment (n)

分 级	时 间		
	治疗前 (n = 10)	治疗 3 月 (n = 10)	治疗 6 月 (n = 10)
I 级	0	0	1
II 级	0	6**	8**
III 级	8	3**	1**
IV 级	2	1	0**

与治疗前比较, \*\* $P < 0.01$ .

表 2 治疗前后 6 min 步行距离 (6MWD) 和 Borg 呼吸困难指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of mean changes in 6 min walking distance and Borg dyspnea index before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	n	时 间		
		治疗前	治疗 3 月	治疗 6 月
6MWD (m)	10	281 ± 40	336 ± 78**	402 ± 64**
Borg 指数	10	5.1 ± 1.4	3.6 ± 1.5*	2.5 ± 1.2*

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

表 3 治疗前后患者血流动力学指标及血氧饱和度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of mean changes in hemodynamic index and peripheral oxygen saturation before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

时 间	n	PASP (mmHg)	CO (L/min)	CI (L/min.m <sup>2</sup> )	EF (%)	SaO <sub>2</sub> (%)	TRV (m/s)	MBP (mmHg)	LVEDD (mm)
治疗前	10	121 ± 40	4.12 ± 0.83	1.76 ± 0.41	0.39 ± 0.06	88.6 ± 5.9	5.2 ± 0.68	106 ± 30	58.4 ± 7.1
治疗 3 月	10	104 ± 18*	5.87 ± 0.41*	2.38 ± 0.33*	0.45 ± 0.02*	90.1 ± 3.2*	4.9 ± 0.51	108 ± 29	57.9 ± 6.5
治疗 6 月	10	88 ± 12*	7.01 ± 0.74*	2.91 ± 0.42*	0.53 ± 0.07*	91.7 ± 2.4*	4.7 ± 0.38	107 ± 31	58.2 ± 4.3

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ .

表 4 治疗前后患者血常规及血生化指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of mean changes in blood and blood biochemistry before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

时 间	n	RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	HGB (g/L)	INR	UA (mmol/L)	WBC ( $\times 10^9/L$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ )	AST (mmol/L)	ALT (mmol/L)	Cr (mmol/L)
治疗前	10	5.4 ± 0.9	162 ± 28	1.06 ± 0.22	552 ± 48	6.8 ± 1.7	175 ± 61	33 ± 8	28 ± 8	121 ± 17
治疗 3 月	10	5.1 ± 0.8*	157 ± 25*	1.33 ± 0.34*	504 ± 35*	6.4 ± 1.8	175 ± 58	31 ± 9	27 ± 6	123 ± 19
治疗 6 月	10	4.9 ± 0.8*	149 ± 29*	1.47 ± 0.27*	471 ± 32*	6.0 ± 1.9	174 ± 64	32 ± 8	27 ± 7	122 ± 18

与治疗前比较, \* $P < 0.05$ .

### 3 讨论

近年针对肺动脉高压发病机制(抗增殖、改善内皮功能)的靶向药物治疗取得重要突破,目前靶向药物主要包括内皮素受体拮抗剂和5-型磷酸二酯酶抑制剂。本研究以6 min步行距离等临床状况作为联合治疗的主要评价终点,血流动力学指标作为次要评价终点,结果显示波生坦+西地那非联合治疗3月以上可改善肺动脉高压患者活动耐力及血流动力学指标,显著增加6 min步行距离,并可有效降低肺动脉压,使心输出量升高、心指数增加;在研究中发现尿酸亦随肺动脉高压症状改善、肺动脉压力降低出现下降倾向提示尿酸可以作为肺动脉高压预后评判的相关指标<sup>[6]</sup>。研究中患者循环血压无明显降低、心脏大小亦无明显变化,提示2种药物对于体循环影响较小。

由于多项大型多中心随机双盲对照研究均已证实波生坦降肺动脉压疗效,使其成为靶向治疗药物的翘楚,波生坦为非肽类非选择性内皮素受体拮抗剂,与血管中的内皮素受体A结合,阻止ET-1强效内源性血管收缩等作用;其口服生物利用度为50%,血浆浓度达峰时间为3~4 h,不受食物影响,消除半衰期为5.4 h,经肝脏细胞色素P450(CYP)3A4和CYP2C9代谢,90%以上由胆汁消除,不到3%原形随尿液排出<sup>[7]</sup>。

西地那非是近年来发现治疗PAH的另一热点药物,是选择性的磷酸二酯酶抑制剂,可增加肺血管细胞内cGMP浓度使内源性NO增多,进而扩张肺血管,并增加NO扩张肺血管作用,亦能预防停用NO后PAH的反弹,同时具有抑制血管增殖和血小板作用。口服吸收迅速,平均绝对生物利用度41%(25%~63%),半衰期约4 h<sup>[8]</sup>。

本研究虽然存在较高不良反应发生率,但均为一过性的轻微副反应,并无影响治疗的严重不良事件发生,同时患者各项指标无明显变化,提示联合治疗耐受性较好,安全性较高。肝损害是波生坦治疗PAH的主要不良反应,因此需接受该药治疗的患者定期复查肝功能<sup>[7]</sup>。西地那非抑制PDE-5,理论存在引起不可逆肾损害等不良反应<sup>[9]</sup>。因此对于联合治疗患者需要定期复查肾功能。

二者联合治疗中笔者的体会是服用波生坦的受益绝大多数发生在治疗开始的3个月之内,波

生坦治疗6个月而疗效不理想的应给予更积极疗法,最常见是联合应用PDE-5抑制剂(西地那非),一旦联合治疗不满意,进行心肺联合移植也许是此类患者唯一有效的方法。本研究结果与国外相关报道一致,再次证实波生坦+西地那非治疗肺动脉高压患者安全有效。同样该研究存在入选病例较少,观察时间较短等缺憾,对于死亡率等临床硬终点的远期疗效评价及部分不良反应观察尚存欠缺。

### [参考文献]

- [1] AGARWAL R, GOMBERG-MAITLAND M. Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension [J]. *Am Heart J*, 2011, 162(2): 201, 213.
- [2] 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.
- [3] HUMBERT M, BARST R J, ROBBINS I M, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 [J]. *Eur Respir J*, 2004, 24(3): 353-359.
- [4] GALIE N, RUBIN L J, HOEPER M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 21(3): 2093-2100.
- [5] DOUGLAS P Z, PETER L, ROBERT O B, et al. Braunwald's heart disease [M]. Singapore: Elsevier Pet Ltd, 2006: 1807-1828.
- [6] DIMITROULAS T, GIANNAKOULAS G, DIMITROULA H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(2): 263-267.
- [7] 荆志成. 波生坦治疗肺动脉高压药理学机制及其临床评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2006, 6(5): 333-339.
- [8] 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]. *心肺血管病杂志*, 2011, 30(1): 20-24.
- [9] HUMBERT M, SEGAL E S, KIELY D G, et al. Results of European postmarketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension [J]. *Eu Respir J*, 2007, 30(2): 338-344.

(2014-01-04 收稿)