

## · 综述 ·

## 西地那非治疗儿童肺动脉高压的现状与进展

陈仁伟 综述 周文武 审校

肺动脉高压 (PHTN) 是由肺血管阻力逐渐增加导致以右心衰竭和过早死亡为特点的一种罕见疾病。通常肺动脉高压与一些基础条件相关,如先天性心脏病、结缔组织病、先天性膈疝等。当肺动脉高压同时存在这些疾病时,被称为继发性肺动脉高压 (APAH)。特发性肺动脉高压 (IPAH) 以前被称为原发性肺动脉高压,为基础病因未知的肺动脉高压,每百万人口中发生 1~2 例<sup>[1]</sup>。最近英国一项治疗和生存研究回顾了 216 例肺动脉高压患者,发现随着依前列醇、波生坦和西地那非的使用,肺动脉高压的患者生存率大大提高<sup>[2]</sup>。近年来临床上已获得了大量治疗儿童肺动脉高压的经验,并通过研究进一步证实了其安全性和有效性。

## 一、儿童肺动脉高压

1. 定义: 2003 年世界肺动脉高压研讨会修订了儿童肺动脉高压的诊断分类。与成人不同,儿童肺动脉高压常继发于其他病症,特发性肺动脉高压很少见。儿童肺动脉高压的常见原因包括:先天性心脏病和血管疾病、慢性肺部疾病、新生儿持续肺动脉高压、代谢和遗传因素<sup>[3]</sup>。

肺动脉高压的诊断标准为静息时平均肺动脉压力 (PAP) 大于 25 mmHg,活动时大于 30 mmHg;同时肺血管阻力 3 Woods 单位/ $\text{m}^2$  以上,标准肺动脉楔压小于 15 mmHg<sup>[4]</sup>。虽然这个定义在成人和儿童是相同的,但疾病过程在儿童往往大不相同。成人的典型表现为心脏指数减少,而儿童往往心脏指数正常<sup>[2]</sup>。此外,运动时由于血管活性反应减少,儿童患者的血流动力学异常更大。通常,肺血管床通过扩张血管和动员未使用的血管能够容纳增加的血流量。这种能力在肺动脉高压时丧失,导致运动时肺动脉压力进一步升高。由于无法对需氧量的增加反应性增加心输出量,可表现为呼吸困难和晕厥。活动时和活动后晕厥发作在儿童中发生较普遍,这是心输出量代偿不足、脑血流量减少的结果。

2. 病理生理学: 不同类型肺动脉高压尽管病因不同,但其病理生理学改变是相同的。肺动脉高压的主要机制是肺血管收缩、血管重塑和肺血管内血栓形成。进一步研究发现,血管收缩和血管重塑与内皮功能障碍有关,在肺动脉高压的发展中起到关键作用<sup>[5]</sup>。众多动物和人体模型确定了内源性一氧化氮 (NO) 和环磷酸鸟苷酸 (cGMP) 信号传导通路在肺血管舒张中的调节作用。内源性一氧化氮激活可溶性鸟苷酸环化酶,进而使细胞内 cGMP 增加。cGMP 和 cGMP 依赖蛋白激酶相互作用继而使血管舒张<sup>[6]</sup>。对这个途径的进一步认识导致临床上重要治疗方法的出现,包括吸入 NO (iNO) 治疗和抑制 cGMP 代谢的药物如西地那非。

先天性心脏病导致肺血流量增加 (通常通过左向右分流)、肺静脉阻塞和紫绀,它们可能与肺动脉高压有关。许多心脏病手术需要体外循环。体外循环后肺血管内皮功能障碍与暂时内源性 NO 生成受抑制有关<sup>[7]</sup>。此外,体外循环的全身炎症反应与内皮素的生成增加有关,内皮素是一种很强的肺血管收缩因子<sup>[8]</sup>。

NO 吸入的影响进一步证明了肺动脉高压的病理生理过程。出生时患有完全性肺静脉异位引流、大动脉转位、大型室间隔缺损以及房室间隔缺损的儿童,手术前后均有很高的患肺动脉高压的风险<sup>[9]</sup>。这些患儿术前需要吸入 NO,且这种治疗往往需要延续到手术后。外源性或吸入 NO 的作用与内皮 NO 合成酶的表达下调有关。长期肺血管活性介质如 NO 和前列环素的生成减少以及血管收缩介质如内皮素-1 的过度表达,导致肺血管张力改变及肺动脉平滑肌肥厚<sup>[10]</sup>。所有这些因素都导致重大严重先天性心脏病患儿手术治疗后发生肺动脉高压的风险。

3. 治疗方案: 目前没有药物能治愈现有肺动脉高压。治疗的目的是缓解症状,减缓疾病进程。不到 10 年前,婴幼儿肺动脉高压的治疗仅限于机械通气吸入 NO 治疗重症住院病人,而门诊病人应用钙通道阻滞剂、抗凝剂以及静脉持续注射依前列醇治

疗<sup>[11]</sup>。随后的临床试验表明,内皮素受体阻滞剂以及雾化吸入前列环素和其类似物也有治疗效果。由于严重的副作用,复杂的管理技术以及很难获得这些药物,因此这些治疗方法往往只限于在专业的肺动脉高压治疗中心使用<sup>[12]</sup>。

## 二、西地那非对肺动脉高压的作用

1. 作用机制/药理学:西地那非是一种高选择性磷酸二酯酶-5(PDE-5)抑制剂。PDE-5 的表达大部分位于肺血管平滑肌上,它能阻断 cGMP 鸟核苷酸 3'-环磷酸化(5'-GMP)。因此,PDE-5 抑制导致内皮 cGMP 水平升高,血管平滑肌松弛。使用 PDE-5 抑制剂类药物治疗,如西地那非,是一种治疗肺动脉高压导致内皮细胞功能障碍和肺血管收缩的合理方案。西地那非作用的这种特殊机制也使其成为一种可考虑用来在停用 iNO 时使用的理想药物。

2. 药代动力学:西地那非的药代动力学和代谢类型是基于成年病人在不同年龄、性别、种族和肝肾功能的一些研究<sup>[13]</sup>。西地那非治疗儿童肺动脉高压的药代动力学和药效学尚无报道。其吸收迅速,口服患者在 30~120 min(平均 60 min)起效。与脂肪膳食同时食用时,起效时间延长 60 min,并且由于吸收减少其所获得的最高浓度减少 29%。

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>[13]</sup>。

3. 西地那非的疗效:西地那非最早在 2005 年经美国 FDA 批准用于治疗成年肺动脉高压患者<sup>[14]</sup>。大量研究证实西地那非在成年肺动脉高压患者中的疗效,但很少有研究评估其在儿童的效果。儿童的研究包括各种病因的肺动脉高压患者。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,西地那非改善血流动力学和运动耐量的效果<sup>[15-17]</sup>。这些前瞻性研究为随机对照实验,包含了持续肺动脉高压的新生儿或先天性心脏病相关肺动脉高压的儿童患者。与基线和安慰剂治疗 7 例婴儿至少 6~30 h 后的结果比较,西地那非能改善治疗后的氧合指数(用吸入氧浓度×平均气道压÷动脉血氧分压计算)。与基线和安慰剂比较,西地那

非治疗婴儿也能显著改善氧饱和度( $P < 0.05$ )<sup>[15]</sup>。与安慰剂治疗儿童肺动脉压比较,西地那非能显著降低术后肺动脉收缩压。肺动脉高压严重程度的一项重要数据是肺动脉压与主动脉压的比值,西地那非组比安慰剂组显著下降( $P = 0.001$ )<sup>[16]</sup>。这些前瞻性研究中,西地那非的有效剂量为  $0.3 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

4. 停用吸入一氧化氮时的作用:iNO 的应用使许多儿童收益,但内皮 NO 的下调使患者及时停用 iNO 变得很困难,临床应用 iNO 的普遍做法是缓慢停用。作为急性肺动脉压力升高和心肺功能不稳定的表现,肺动脉高压反跳与 iNO 的撤离有关。

有研究已经证实西地那非能最大程度减少肺动脉高压反跳和长期 iNO 治疗的需要。Namachivayama 等证实西地那非在 29 例婴儿和儿童患者中应用能有效促进 iNO 的停用<sup>[17]</sup>。这项研究中,肺动脉高压反跳定义为肺动脉压力上升 20% 以上或停用 iNO 失败。15 例西地那非治疗患者(每次  $0.4 \text{ mg/kg}$ )无临床肺动脉高压反跳现象出现,15 例患者均成功停用 iNO。14 例安慰剂治疗患者中,10 例出现临床肺动脉高压反跳( $P < 0.001$ ),4 例停用 iNO 失败。停用 iNO 后,西地那非组平均肺动脉压上升 1%,而安慰剂组上升 25%( $P < 0.001$ )。

Lee 等研究 7 例先天性心脏病患者在口服西地那非( $0.22 \sim 0.47 \text{ mg/kg}$ ,每天 4 次)前停用 iNO 失败。西地那非治疗在 24 h 内显著减少 iNO 需求,并促使 7 例患者停用 iNO。报道辅助停用 iNO 的西地那非有效剂量从  $0.2 \sim 1 \text{ mg/kg/次}$ (平均每次  $0.5 \text{ mg/kg}$ ),单剂给药或每 4~6 h 给药 1 次<sup>[18]</sup>。

5. 西地那非的安全性:不良事件的观察表明,在成年人群西地那非是一种普遍安全和耐受良好的药物。FDA 推荐剂量  $20 \text{ mg}$  口服,每日 3 次,观察到的大部分不良反应包括:鼻出血(8%)、头痛(7%)、消化不良(6%)、失眠(6%)和面部潮红(6%)<sup>[14]</sup>。超过 FDA 推荐剂量时,面部潮红、肌肉酸痛、腹泻和视力障碍(表现为视觉发生轻微而短暂的变色,对光敏感度增加或视力模糊)的发生率增加。相比之下,儿童有关不良反应报告的数据有限。

值得注意的是西地那非有视觉变化的风险,包括视力障碍、视网膜出血和视神经病变。由于西地那非对磷酸二酯酶-6 的作用导致视网膜 GMP 水平变化,造成一些患者出现视觉变色<sup>[19]</sup>。儿童应用西地那非有关视网膜出血的报道少见。迄今为止,没有证据表明西地那非与儿童视网膜或脉络膜血流

改变有关。

### 三、药物经济学的思考

肺动脉高压的治疗进展已经越来越引起患者和医疗机构在经济学上的关注。与其他治疗肺动脉高压的药物治疗方案比较,西地那非是一个经济实惠的选择。Namachivayam 等证实西地那非不仅可以预防肺动脉高压反跳,还可以节约成本<sup>[17]</sup>。使用西地那非治疗的 15 例患者平均机械通气时间 28.2 h,而使用安慰剂的 14 例患者平均机械通气时间为 98 h ( $P=0.024$ )。西地那非组的总 ICU 滞留时间由安慰剂组的 189 h 减少到 47.8 h ( $P=0.004$ )。

儿童肺动脉高压早期诊断和药物治疗方案的改进,不仅延长了患者的生存时间,而且改善了其生存质量、运动能力以及血流动力学<sup>[20-21]</sup>。随着进一步认识肺动脉高压的病理生理,新型药物制剂 PDE-5 抑制剂如西地那非已经开发,并迅速成为人们青睐的治疗方案。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>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。为了进一步确认西地那非治疗肺动脉高压在儿童患者中的安全性和有效性,还需进行大规模的随机对照实验。

### 参考文献

- Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children [J]. Eur Respir J, 2003, 21(1):155-176.
- 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.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(12):5S-12S.
- Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children [J]. Pediatr Pulmonol, 2004, 38(3):2-22.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2004, 351(14):1425-1436.
- Klinger JR. The nitric oxide / cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension [J]. Clin Chest Med, 2007, 28(1):143-167, ix.
- Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics [J]. Circulation, 1993, 87(2):440-446.
- Wessel DL. Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension before and after cardiopulmonary bypass [J]. Crit Care Med, 1993, 21(9):S344-S345.
- Schulze-Neick I, Li J, Penny DJ, et al. Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001, 121(6):1033-1039.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2004, 351(14):1425-1436.
- Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension [J]. Drugs, 1998, 56(6):989-1007.
- Hoepfer MM, Galie N, Simonneau G, et al. New treatments for pulmonary arterial hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(9):1209-1216.
- Revatio [package insert]. Pfizer, New York, 2007.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2005, 353(20):2148-2157.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease [J]. J Intensive Care Med, 2008, 23(5):329-334.
- Sivaswamy L, Vanstavern GP. Ischemic optic neuropathy in a child [J]. Pediatr Neurol, 2007, 37(5):371-372.
- Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin [J]. Ann Intern Med, 1994, 121(6):409-415.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [J]. N Engl J Med, 1992, 327(2):76-81.