

## · 临床研究 ·

## 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

江 昆

聊城市第二人民医院 心胸外科, 山东 聊城 252600

**摘要:** **目的** 探讨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。**方法** 选取2013年1月—2015年1月在聊城市第二人民医院心胸外科接受治疗的先天性心脏病术后肺动脉高压患者76例,随机分为对照组和治疗组,每组各38例。对照组口服盐酸伐地那非片,20 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服波生坦片,根据患者体质量给药,体质量<10 kg: 15.625 mg/次;体质量10~20 kg: 31.25 mg/次;体质量21~40 kg: 62.5 mg/次,1次/d。两组患儿均治疗6个月。观察两组的临床疗效,同时比较治疗前后两组呼吸困难评分(Borg评分)、脑钠尿肽(BNP)、心脏功能分级(NYHAFC)、血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)、6 min步行实验距离(6 MWT D)及右心导管检查结果变化情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为73.68%、92.11%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者Borg评分、BNP及NYHAFC均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组这些观察指标的下降幅度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉平均压(mPAP)、肺动脉收缩压/体循环动脉收缩压(Pp/Ps)均明显降低,而肺循环血流量/体循环血流量(Qp/Qs)明显增高,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,两组患者SpO<sub>2</sub>和6 MWT D均明显增加,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 波生坦联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压具有较好的临床疗效,可提高患者的运动能力,改善患者的心脏功能,缓解呼吸困难症状,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 盐酸伐地那非片;波生坦片;先天性心脏病;肺动脉高压

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0762-05

**DOI:**10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.007

## Clinical observation of bosentan combined with vardenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension after congenital heart disease operation

JIANG Kun

Department of Cardiothoracic Surgery, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng 252600, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical effect of bosentan combined with vardenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension after congenital heart disease operation. **Methods** Patients (76 cases) with pulmonary arterial hypertension after congenital heart disease operation in Department of Cardiothoracic Surgery, the Second People's Hospital of Liaocheng from January 2013 to January 2015 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 38 cases. Patients in the control group were *po* administered with Vardenafil Hydrochloride Tablets, 20 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* Bosentan Tablets on the basis of the control group, body weight < 10 kg: 15.625 mg/time, body weight 10 — 20 kg: 31.25 mg/time, body weight 21 — 40 kg: 62.5 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Borg scores, BNP, NYHAFC, SpO<sub>2</sub>, 6 MWT D, and right heart catheterization results in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 73.68% and 92.11%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, Borg scores, BNP, and NYHAFC in two groups were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ( $P <$

收稿日期: 2016-02-16

作者简介: 江 昆 (1980—), 男, 山东临清人, 硕士, 研究方向为心胸外科。Tel: 18265532626 E-mail: jk18260@163.com

0.05)。After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ )。After treatment, sPAP, mPAP, and Pp/Ps in two groups were significantly decreased, but Qp/Qs in two groups were obviously increased, and the differences were statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ )。After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ )。After treatment, SpO<sub>2</sub> and 6 MWTD in two groups were significantly increased, and the differences were statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ )。After treatment, the observational indexes were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ )。Conclusion Bosentan combined with vardenafil has clinical curative effect in treatment of pulmonary arterial hypertension after congenital heart disease operation, and can improve exercise capacity, and heart function of patients, and relieve dyspnea of patients, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Vardenafil Hydrochloride Tablets; Bosentan Tablets; congenital heart disease; pulmonary arterial hypertension

肺动脉高压是导致先天性心脏病患者右心衰竭和死亡的重要因素<sup>[1]</sup>。因此,如果能有效降低肺血管阻力,遏制或逆转肺血管病变,对提高患者生存率,改善患者生活质量具有重要意义。伐地那非是一种高效、半衰期长的磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂,可提高肺动脉平滑肌细胞内环磷酸鸟苷(cGMP),进而降低内源性一氧化氮(NO),使肺动脉平滑肌松弛,降低肺动脉压<sup>[2]</sup>。波生坦为内皮素A受体(ETA)和内皮素B受体(ETB)的竞争拮抗剂,能够竞争拮抗人血管壁内皮素-1(ET-1)受体,具有松弛血管平滑肌、改善肺循环等作用<sup>[3]</sup>。基于上述药物测定药理作用,聊城市第二人民医院心胸外科对先天性心脏病术后肺动脉高压患者采用波生坦联合伐地那非治疗,取得了较为满意的临床效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取2013年1月—2015年1月在聊城市第二人民医院心胸外科接受治疗的先天性心脏病术后肺动脉高压患者76例为研究对象,其中男39例,女37例;年龄3个月~10岁,平均(7.48±1.62)岁;体质量4.5~32 kg,平均(18.67±3.24) kg。所有患者均符合先天性心脏病-肺动脉高压(CHD-PAH)诊断标准<sup>[4]</sup>。

纳入标准:(1)手术结束时存在反应性肺动脉高压或肺动脉高压危象;(2)术后肺动脉收缩压/体循环动脉收缩压(Pp/Ps)≥0.3,1周内没有下降;(3)术后随访发现中度以上肺动脉高压者;(4)术前肺血管阻力指数(PVRI)≥4者;(5)取得医院伦理委员会批准并签署知情同意书者。

排除标准:(1)妊娠及哺乳期妇女;(2)严重肝肾功能障碍者;(3)先天性QT间期延长综合征者;(4)同时应用抗心律失常药物者。

### 1.2 药物

盐酸伐地那非片由德国拜耳制药公司生产,规格20 mg/片,产品批号120708;波生坦片由爱可泰隆医药有限公司生产,规格125 mg/片(以C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S计),产品批号120804。

### 1.3 分组和治疗方法

患者采用计算机法随机分为对照组和治疗组,每组各38例。其中对照组男19例,女19例;年龄3.5个月~10岁,平均(7.46±1.63)岁;体质量4.5~31 kg,平均(18.63±3.26) kg。治疗组男20例,女18例;年龄3个月~10岁,平均(7.45±1.64)岁;体质量5~32 kg,平均(18.65±3.25) kg。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别,具有可比性。

对照组口服盐酸伐地那非片,20 mg/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服波生坦片,根据患者体质量给药,体质量<10 kg: 15.625 mg/次;体质量10~20 kg: 31.25 mg/次;体质量21~40 kg: 62.5 mg/次,1次/d。两组患儿均治疗6个月。

### 1.4 临床疗效判定标准<sup>[5]</sup>

显效:治疗后患者血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)>95%或者肺动脉压(PAP)<30 mmHg(1 mmHg=133 Pa);有效:治疗后患者SpO<sub>2</sub>较治疗前增加10%以上或者PAP下降大于10 mmHg;无效:治疗后患者SpO<sub>2</sub>和PAP均没有明显好转。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

(1)利用GEM3000血气分析仪测定两组治疗前后SpO<sub>2</sub>;(2)6 min步行实验距离(6 MWTD):受试者在安静及空气流通的长30 m的走廊上来回行走,测量6 min行走的距离;(3)患者在静息状态下采用SwanGanz漂浮导管进行右心导管检查,测定肺动脉收缩压(sPAP)、肺动脉压、主动脉压,

采用 Fick 法计算肺动脉平均压 (mPAP)、肺循环血流量/体循环血流量 (Qp/Qs) 和 Pp/Ps; (4) 患者在治疗前后晨起空腹静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附试验测定脑钠尿肽 (BNP); (5) 按照参考文献方法比较治疗前后患者呼吸困难评分 (Borg 评分) [6]、心脏功能分级 (NYHAFC) [7]。

1.6 不良反应

在治疗过程中, 观察两组患者疲劳、头痛、颜面潮红等不良反应发生情况。

1.7 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 连续变量分析使用 *t* 检验, 率的比较选用  $\chi^2$  检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 16 例, 有效 12 例, 总有效率为 73.68%; 治疗组显效 20 例, 有效 15 例, 总

有效率为 92.11%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

2.2 两组 Borg 评分、BNP 及 NYHAFC 比较

治疗前两组患者 Borg 评分、BNP 及 NYHAFC 组间比较没有明显差异。治疗后, 两组患者 Borg 评分、BNP 及 NYHAFC 均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降幅度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.3 两组右心导管检查结果比较

治疗前两组患者 sPAP、mPAP、Pp/Ps 及 Qp/Qs 组间比较没有明显差异。治疗后, 两组患者 sPAP、mPAP、Pp/Ps 均明显降低, 而 Qp/Qs 明显增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	38	16	12	10	73.68
治疗	38	20	15	3	92.11*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 Borg 评分、BNP 及 NYHAFC 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

Table 2 Comparison on TC, HbA1c and BUN between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

组别	观察时间	Borg 评分/分	BNP/(ng·L <sup>-1</sup> )	NYHAFC
对照	治疗前	2.48 ± 0.27	188.21 ± 43.31	2.76 ± 0.33
	治疗后	1.57 ± 0.15*	156.43 ± 35.66*	1.24 ± 0.13*
治疗	治疗前	2.47 ± 0.25	187.36 ± 43.27	2.75 ± 0.32
	治疗后	1.32 ± 0.13*▲	139.43 ± 36.58*▲	1.02 ± 0.11*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组右心导管检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

Table 3 Comparison on right heart catheterization results between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

组别	观察时间	sPAP/mmHg	mPAP/mmHg	Pp/Ps	Qp/Qs
对照	治疗前	92.33 ± 13.29	83.35 ± 9.51	0.94 ± 0.23	0.62 ± 0.21
	治疗后	86.45 ± 12.34*	70.42 ± 6.61*	0.67 ± 0.14*	0.96 ± 0.31*
治疗	治疗前	92.31 ± 13.27	83.32 ± 9.48	0.93 ± 0.22	0.63 ± 0.23
	治疗后	79.33 ± 12.23*▲	65.43 ± 6.58*▲	0.54 ± 0.13*▲	1.12 ± 0.34*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$  (1 mmHg=133 Pa)

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

## 2.4 两组 SpO<sub>2</sub> 和 6 MWT D 比较

治疗前两组患者 SpO<sub>2</sub> 和 6 MWT D 组间比较没有明显差异。治疗后, 两组患者 SpO<sub>2</sub> 和 6 MWT D 均明显增加, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组 SpO<sub>2</sub> 和 6 MWT D 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )  
Table 4 Comparison on SpO<sub>2</sub> 6 MWT D between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 38$ )

组别	观察时间	SpO <sub>2</sub> /%	6 MWT D/m
对照	治疗前	86.31 ± 1.35	412.55 ± 53.53
	治疗后	88.57 ± 2.45*	456.33 ± 54.68*
治疗	治疗前	86.27 ± 1.38	412.53 ± 53.45
	治疗后	92.72 ± 2.43* <sup>▲</sup>	495.47 ± 54.72* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 2.5 两组患者不良反应发生情况比较

在治疗过程中, 对照组中有 2 例头痛, 1 例颜面潮红, 不良反应发生率为 7.89%; 治疗组有 1 例出现疲劳, 1 例头痛, 不良反应发生率为 5.26%, 两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

## 3 讨论

肺动脉高压是导致先天性心脏病患者发生死亡的一个重要因素, 随着对肺动脉高压发病机制的不断研究, 发现血管收缩、细胞增殖、炎症反应、纤维化和血栓形成等都与肺血管重构有关, 而血栓素、NO、ET-1 和前列腺环素等血管活性介质在其中发挥了重要作用<sup>[8]</sup>。因此, 如何有效地降低患者肺血管阻力, 遏制或逆转肺血管病变, 对提高患者生存率, 改善生活质量具有十分重要的意义。

内皮素是缩血管作用最强的一种活性物质, 其生产和清除的主要场所均为肺组织, 是导致肺动脉高压的重要因素之一。波生坦片为内皮素 ETA 和 ETB 受体的竞争拮抗剂, 能够竞争拮抗人血管壁 ET-1 受体, 具有抑制血管收缩和促进细胞增殖等作用<sup>[3]</sup>。有关研究表明, 波生坦片可以明显改善肺动脉高压患者的心功能, 并能提高患者运动耐力和延缓到达临床恶化时间<sup>[9-10]</sup>。PDE5 广泛存在于肺血管平滑肌细胞内, 参与肺血管收缩, 在肺动脉高压时 PDE5 的表达也明显增加, 活性也增强<sup>[11]</sup>。伐地那

非是一种更为高效、半衰期更长的 PDE5 抑制剂, 具有提高肺动脉平滑肌细胞内 cGMP 的水平, 进而降低内源性 NO 的作用, 使得肺动脉平滑肌松弛, 有效舒张肺动脉, 阻断活性氧产生, 抑制肺血管重构和平滑肌细胞增生, 进一步增强右心室的收缩力, 使肺循环得以改善<sup>[2]</sup>。研究显示, 应用伐地那非治疗肺动脉高压患者, 可明显提高患者的活动耐量, 并能明显改善患者的心功能状态以及有效地降低肺动脉收缩压, 减少肺高压危象的发生率<sup>[12]</sup>。基于上述药物的作用, 本研究对先天性心脏病术后肺动脉高压患者采用波生坦片联合伐地那非治疗, 取得了满意疗效。

本研究, 治疗后对照组与治疗组总有效率分别为 73.68%、92.11%, 两组差异比较具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 Borg 平分、BNP 及 NYHAFC 均较治疗前明显降低, 但治疗组更为明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 sPAP、mPAP、Pp/Ps 均较治疗前明显降低, 而 Qp/Qs 明显升高, 且治疗组这些观察指标改善程度明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组 SpO<sub>2</sub> 和 6 MWT D 均较治疗前明显增加, 但治疗组更为显著 ( $P < 0.05$ )。治疗过程中, 对照组和治疗组不良反应发生率分别为 7.89%、5.26%, 组间差别比较没有统计学意义。说明波生坦片联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压疗效确切。

综上所述, 波生坦片联合伐地那非治疗先天性心脏病术后肺动脉高压具有较好的临床疗效, 可明显提高患者的运动能力以及改善患者的心功能和缓解呼吸困难症状, 值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] 尚小珂, 肖书娜, 周红梅, 等. 肺动脉高压与心律失常 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(1): 1-4.
- [2] 金 杰, 郭应禄. 伐地那非的药效学和药代动力学 [J]. 中华男科学杂志, 2004, 10(9): 710-716.
- [3] 荆志成. 波生坦治疗肺动脉高压药理机制及其临床评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(6): 334-339.
- [4] Galiè N, Hoeper M M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. Eur Heart J, 2009, 30(20):

- 2493-2537.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 59-68.
- [6] Borg G A. Psychophysical bases of perceived exertion [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1982, 14(5): 377-381.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [8] 徐美荣. 肺动脉高压发病机制和药物治疗进展 [J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2015, 29(2): 164-166.
- [9] Keogh A M, McNeil K D, Wlodarczyk J, *et al*. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(2): 181-187.
- [10] Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, *et al*. Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(10): 2479-2485.
- [11] 郑晓宇. 肺动脉高压血管重构与磷酸二酯酶关系进展 [J]. *内科*, 2010, 5(3): 310-313.
- [12] Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H, *et al*. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(2): 123-128.