

西地那非联合贝前列素或阿托伐他汀治疗肺动脉高压的临床观察

鲁惠敏, 梁新亮*, 张传军, 刘煜昊(河南省人民医院, 郑州 450003)

摘要: 目的 比较西地那非联合阿托伐他汀、西地那非联合贝前列素治疗肺动脉高压的疗效及安全性。方法 选择 54 例肺动脉高压患者随机分成 2 组, 分别给予西地那非联合阿托伐他汀(A 组)、西地那非联合贝前列素(B 组)治疗, 治疗前及治疗后 6 个月观察 6 min 步行距离(6MWD)、平均肺动脉压(mPAP)、肺血管阻力(PVR)和心脏指数(CI)。结果 2 组均能增加 6MWD, 降低 mPAP 和 PVR, 提高 CI, 且西地那非联合贝前列素疗效更显著。2 组间不良反应无明显差异, 均未见严重不良反应。结论 西地那非联合贝前列素治疗肺动脉高压的疗效优于西地那非联合阿托伐他汀, 是一种安全有效的治疗方法。

关键词: 肺动脉高压; 西地那非; 阿托伐他汀; 贝前列素

中图分类号: R972.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)12-1134-03

Effect of Combination of Sildenafil and Beraprost or Atorvastin on Pulmonary Arterial Hypertension

LU Huimin, LIANG Xinliang*, ZHANG Chuanjun, LIU Yuhao(Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the clinical effect and safety of combination of sildenafil and atorvastin or beraprost on pulmonary arterial hypertension (PAH). **METHODS** Fifty-four patients with PAH were randomly divided into two groups and were given treatment with combination of sildenafil and atorvastin or combination of sildenafil and beraprost respectively. 6-Minute walk distance (6MWD), mean pulmonary artery pressure (mPAP), pulmonary vascular resistance (PVR) and cardiac index (CI) were observed after six months. **RESULTS** Two groups could both increase 6MWD, decrease mPAP and PVR and improve CI. The effect in the group given with combination of sildenafil and beraprost was more significant. There was no significant side-effect and severe adverse reaction in every group. **CONCLUSION** The effect of combination of sildenafil and beraprost is more significant than the combination of sildenafil and atorvastin on PAH. The combination of sildenafil and beraprost is safe and effective in treating PAH.

KEY WORDS: pulmonary arterial hypertension; sildenafil; atorvastin; beraprost

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是由多种病因和发病机制引起的以肺血管阻力(PVR)增加为主要特征的临床病理生理综合征, 临床上常以在静息状态下右心导管测定平均肺动脉压(mPAP)≥25 mmHg 作为诊断标准^[1]。PAH 是一种恶性心血管疾病, 由于肺血管收缩、肺动脉内膜增生或重构引起肺循环血流动力学改变, 最终可导致患者右心衰竭甚至死亡。传统的钙离子拮抗剂在降低肺动脉压的同时, 也引起体循环动脉压的下降, 使其应用受限。近年来随着前列环素、内皮素受体拮抗剂及磷酸二酯酶抑制剂等药物的出现, 使 PAH 的药物治

疗有了较大的进展, 但目前单药治疗效果并不理想, 联合药物治疗已成为 PAH 的较好选择^[2]。

目前, 有文献报道西地那非联合阿托伐他汀治疗肺动脉高压疗效确切, 也有文献报道西地那非联合贝前列素有较好疗效。但国内外均未见这 2 种联合方法的疗效比较, 为此, 本试验拟比较西地那非联合贝前列素或西地那非联合阿托伐他汀治疗 PAH 的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

入选对象为 2009 年 9 月—2011 年 9 月笔者所在医院住院确诊为 PAH 患者。入组标准: ①行右

基金项目: 河南省科技厅 2011 年重点科技攻关项目(112102310071)

作者简介: 鲁惠敏, 女, 主管药师 Tel: (0371)65580561 E-mail: 13939055087@163.com *通信作者: 梁新亮, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0371)65580966 E-mail: lxshy-120@163.com

心导管检查, mPAP \geq 25 mmHg, 肺毛细血管压(PCPW) \leq 15 mmHg, PVR \geq 240 dyn·s·cm⁻⁵, 心脏指数(CI)正常或下降; ②急性肺动脉扩张试验阳性。符合以上条件的共 54 例, 其中男 33 例, 女 21 例, 年龄 16~55 岁, 特发性 PAH 22 例, 先天性体-肺循环分流性心脏病 PAH 19 例, 结缔组织疾病相关 PAH 13 例。54 例患者随机分为 A、B 两组, 服药期间均未行手术及介入治疗。本研究通过医院伦理委员会同意, 并获得受试者的知情同意。

1.2 给药方法

A 组给予阿托伐他汀 10 mg, qn, 西地那非 25 mg, tid; B 组给予贝前列素 20 μ g, tid, 西地那非 25 mg, tid。2 组患者均不用钙离子拮抗剂, 但给予强心、利尿等基础治疗, 每组患者服药 6 个月。

1.3 观察指标

所有患者服药前和服药后 6 个月行 6 min 步行距离实验(6MWD), 右心导管检测 mPAP, CI, 根据 Fick 法计算肺血流量(QP), 根据公式 $PVR=(mPAP-PAWP)/QP$ 计算 PVR(式中, PAWP 为肺小动脉嵌压), 同时记录 2 组用药期间的不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料间比较采用 *t* 检验, 其中组内是配对样本 *t* 检验, 2 组间是独立样本 *t* 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为 2 组数据差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

入选患者 54 例, 随机分为 A、B 两组, 每组 27 例, 2 组患者基本资料差异无统计学意义, 结果见表 1。

表 1 2 组患者基本资料比较

Tab 1 General characteristics in two groups

项目	A 组(27 例)	B 组(27 例)
年龄/岁	34.2 \pm 16.5	35.3 \pm 13.4
男/女/例	16 : 11	17 : 10
特发性 PAH/例	10	11
先天性心脏病 PAH/例	9	10
结缔组织相关 PAH/例	8	6

2.2 治疗前后疗效比较

西地那非联合贝前列素或西地那非联合阿托

伐他汀均能降低 mPAP 和 PVR, 升高 CI 和 6MWD, 前者在改善患者血流动力学指标及提高 6MWD 上比后者更显著($P < 0.05$), 结果见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后疗效比较

Tab 2 Comparison after treatment in two groups

组别	6MWD/ m	mPAP/ mmHg	PVR/ dyn·s·cm ⁻⁵	CI/ L·min ⁻¹ ·m ⁻²
用药前				
A 组	354 \pm 81	54 \pm 16.4	1 268 \pm 627	2.23 \pm 0.41
B 组	351 \pm 78	55 \pm 16.8	1 225 \pm 659	2.31 \pm 0.43
用药后				
A 组	387 \pm 85 ¹⁾	42.0 \pm 15.1 ¹⁾	945 \pm 481 ¹⁾	2.79 \pm 0.46 ¹⁾
B 组	419 \pm 92 ¹⁾²⁾	36.3 \pm 14.7 ¹⁾²⁾	798 \pm 416 ¹⁾²⁾	2.88 \pm 0.45 ¹⁾

注: 与用药前比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 A 组比较, ²⁾ $P < 0.05$

Note: Compared with pretreatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with A group, ²⁾ $P < 0.05$

2.3 不良反应

A 组脸红 2 例, 头痛 1 例, 头晕 1 例, 皮疹 1 例, 恶心 2 例; B 组脸红 2 例, 头痛 1 例, 恶心 2 例, 心悸 2 例。不良反应症状轻微, 均可耐受。

3 讨论

西地那非是磷酸二酯酶-5(phosphodiesterases-5, PDE-5)抑制剂, 其降低肺动脉压与一氧化氮(NO)对血管的作用有关。NO 是一种血管舒张因子, 在平滑肌细胞内 NO 激活可溶性的鸟苷酸环化酶, 产生环磷酸鸟苷(cGMP), 舒张平滑肌。PAH 患者内皮型一氧化氮合酶(eNOS)减少。NO 扩张血管作用依赖于其对血管平滑肌内 cGMP 水平的放大与维持, 这种作用会随着磷酸二酯酶对 cGMP 的降解而消失。西地那非作为 PDE-5 抑制剂, 通过抑制 PDE-5 活性, 减少 cGMP 降解, 增加肺血管平滑肌细胞内 cGMP 浓度, 引起肺血管扩张。PDE-5 在肺组织中含量丰富, 因而西地那非可以特异性的扩张肺血管, 降低肺动脉压。临床许多实验证实, 西地那非具有逆转右心室重塑、改善心功能、提高 PAH 患者的运动耐力、降低 PVR 和 PAP 的作用, 本试验结果与文献报道相似^[3]。

前列环素类似物是肺动脉高压靶向治疗药物中最早上市的一类物质, 包括依前列醇、曲前列环素、伊洛前列素, 其中仅有贝前列素可以口服给药, 空腹口服 30 min 后血药浓度达峰值。前列素通过血小板和血管平滑肌的前列环素受体, 激活腺苷酸环化酶, 使细胞内 cGMP 浓度升高, 抑制 Ca²⁺内流及血栓素 A₂ 生成等, 从而有抗血小板

和扩张血管的作用。在肺动脉高压时,血管内皮细胞产生的前列环素减少,因此使用前列环素类似物是一种替代治疗,近年来很受推崇。在一个为期12个月的随机、双盲、安慰剂对照试验中证实,贝前列素与安慰剂治疗心功能II级或III级患者,3个月和6个月的6MWD增加,但9个月或12个月的6MWD并没有继续增加,提示单用该药疗效不能维持,可能随时间延长而减弱^[4]。

他汀类药物是羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,是临床上广泛使用的一类降脂药物^[5-6],随着对该类药物研究的深入,发现其还有很多非降脂作用,例如改善内皮细胞功能、抗炎、抗氧化、抗凝、抗血小板及诱导凋亡等,这些作用对治疗多种疾病和保护受损器官都是有益的^[7]。阿托伐他汀可以改善肺血管内皮功能,改善肺血管舒张功能,抑制炎症反应,减少炎症细胞在肺血管周围浸润,降低肺血管平滑肌细胞增生,逆转肺血管重构,从而降低PAP。

PAH是一种发病机制复杂,预后差的疾病^[8]。每种药物作用于不同的靶点,单一药物治疗有其局限性,疗效往往也不能令人满意,因此联合药物治疗的研究已成为治疗PAH的一个热点。联合药物治疗可利用不同药物对不同靶点的作用而使治疗作用相互叠加相互促进,从而在增加疗效的同时尽可能减少单一用药剂量过大而引起的不良反应。2009年美国ACCF/AHA PAH专家共同指出:不同药物靶向作用的药理机制不同,联合治疗在理论上具有很好的前景,如同左心功能不全的药物联合治疗。目前多项研究表明联合药物治疗PAH是可行和安全有效的^[9-10]。联合药物治疗PAH的方案研究比较多的主要有3个:磷酸二酯酶抑制剂与前列环素类似物的联合,磷酸二酯酶抑制剂与内皮素受体拮抗剂的联合,前列环素类似物与内皮素受体拮抗剂的联合。在笔者参与药物治疗PAH的另一项课题研究中提示贝前列素联合西地那非联合治疗先心病PAH有较好的疗效^[11]。

本试验通过对2种药物联合治疗方案的研究,提示磷酸二酯酶抑制剂西地那非联合前列环素类似物贝前列素或联合他汀类降脂药阿托伐他汀治疗PAH,均能降低PAH患者的mPAP,改善血流动力学指标,减轻PAH患者的症状,且不良反应

较轻,是简单、有效、安全的治疗方法,同时通过2种方案的比较,可以看出西地那非联合贝前列素疗效更加显著。不过,由于本研究样本量较小,观察时间较短,治疗方案的长期有效性和安全性还需进一步的验证。

REFERENCES

- [1] MCLAUGHLIN V V, ARCHER S L, BADESCH D B, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Document and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc. and the Pulmonary Hypertension Association [J]. *Circulation*, 2009, 119(16): 2250-2294.
- [2] PARK M H. Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(2): 205-213.
- [3] WONG R C, KOH G M, CHOONG P H, et al. Oral sildenafil therapy improves health-related quality of life and functional status in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 119(3): 400-402.
- [4] IKEDA D, TSUJINO I, SAKAUE S, et al. Pilot study of short-term effects of a novel long-acting oral beraprost in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Circ J*, 2007, 71(11): 1829-1831.
- [5] WANG Z L, YING J, LIN S C, et al. Progress in synthesis of atorvastatin calcium [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2011, 28(5): 423-428.
- [6] HASIYETI Y, ZHONG X L. Clinical effects of Shuxuetong injection combined with atorvastatin in patients with carotid atherosclerosis and effects on lipid levels [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2011, 28(13): 1362-1364.
- [7] WIKINS M R, ALI O, BRADLOW W, et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10): 1106-1113.
- [8] HUANG M J, TANG X Y, LENG B L, et al. Clinical effectiveness of *Poligonum cuspidatum* in COPD with pulmonary hypertension [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2011, 28(4): 294-297.
- [9] CHEN Y F, JOWETT S, BARTON P, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxsentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indication: a systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13(49): 1-320.
- [10] LAUUAY D, SITHOU O, LE PAVEC J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the additional prostanoids or sildenafil [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(3): 490-500.
- [11] LIANG X L, LU H X, LIU Y H, et al. Efficacy observation of sildenafil combined with beraprost in the treatment of congenital heart disease complicating with pulmonary artery hypertension [J]. *J China Pharm(中国药房)*, 2011, 22(34): 3213-3215.

收稿日期: 2012-03-23