

长疗程服用西地那非可降低跨肺压差并改善心输出量、提高心脏移植成功率

Eur J Heart Fail. 2007; 9(6-7): 674-677

对于接受心脏移植的患者,肺血管阻力(PVR)增高使得心脏移植术后早期死亡率增加。为评估长期服用西地那非对于那些心力衰竭等待心脏移植的患者的PVR、跨肺压差(TPG)和心输出量(CO)的改善效果,Jabbour A等人进行了一项研究,分析了6例行右心导管插入术(RHC)患者的一系列资料。所有患者均提示最初RHC后在服用西地那非前对血管扩张剂硝酸甘油或吸入伊洛前列素有反应。患者按照要求再次随访行RHC检查。研究结果显示,西地那非每日总剂量平均为100mg,患者平均疗程(68 ± 58)d(4~145)。平均TPG基线为23.7 mmHg,6名患者中的4名(67%)平均下降了(4.5 ± 7.3) mmHg(-5 to 14)。平均PVR基线为571 dyn s cm⁻⁵,6名患者中的5名(83%)平均下降了(167 ± 266) dyn s cm⁻⁵(74~518)。平均CO基线为3.95L/min,6名患者中的5名(83%)平均上升了0.58 L/min(-1.1 to 1.3)。肺毛细血管平均楔压(The mean pulmonary capillary wedge pressure, MPCWP)的基线水平为26.3 mmHg,其中5名患者(83%)平均下降了5.5 mmHg(-1 to 17)。6名患者中有4名最终达到了TPG < 15 mmHg,平均为11 mmHg(8~13),这意味着患者可以进行正位的心脏移植。其中3名患者已成功进行了顺利的心脏移植。由此研究者得出结论,心力衰竭等待心脏移植的病人通过长期服用西地那非可以安全有效地降低TPG和PVR,使得可能因为肺动脉高压禁忌进行心脏移植的患者重新获得了手术机会。

点评:西地那非的研发原本是为了治疗心血管疾病,后来偶然发现其治疗男性勃起功能障碍疗效显著,由此发现其通过抑制磷酸二酯酶,提高细胞内cGMP浓度,从而舒张阴茎动脉,增加阴茎血供而的ED治疗机理。近来许多研究趋于“返朴归真”,重新转向研究西地那非在心血管方面的作用。上述研究发现心力衰竭等待心脏移植的患者长期口服西地那非可以有效降低肺血管阻力和跨肺压差,增加了获得心脏移植的手术的机会。值得注意的是西地那非能够显著降低肺毛细血管楔压,这对于心衰患者意味着减轻患者肺部水肿、渗出,甚至降低肺纤维化的并发症。那么,对于那些长期口服西地那非的患者,是否能够同时降低阴茎海面体纤维化的危险从而发挥长期疗效?值得进一步究证实。

(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科 蓝儒竹 邮编:430030)

西地那非通过 PKG 依赖通道诱导局部缺血组织血管再生

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007; 27(9): 1947-1954

外周动脉血管病变(PAD)是一种常见心血管疾病,能够导致局部组织缺血,并可进展为严重的肢体缺血。通过刺激动脉生成和血管再生,恢复慢性缺血组织再灌注,这已经成为治疗PAD的重要靶点。然而,通过包括生长因子治疗和基因治疗在内的实验性治疗疗效甚微,由此提示对于血管再生治疗这一方法的分子通路需要进一步研究。为此Senthilkumar A等人进行了一项研究,报告了PDE₅抑制剂西地那非能提高血管灌注、组织血流量以及小鼠后肢慢性缺血组织的血管密度。重要的是,西地那非并不会改变非缺血组织的血流及血管密度。西地那非不是通过增加NO的生成而增加组织的cCMP含量,且西地那非在eNOS和iNOS敲除的小鼠的缺血肢体中也刺激血管生成。西地那非介导的血管活性能够被蛋白激酶G(PKG)抑制剂(DT-3)阻断。由此研究者得出结论,西地那非通过PKG依赖的通道增强血管生成活性,并非依赖NO的生成或者NOS的活性,从而肯定了西地那非作为严重的肢体缺血组织血管再生治疗方法的可能性。

点评:疾患,也是全身动脉粥样硬化的信号,与心脑血管意外密切相关,还会严重影响患者的活动能力。然而,临床上缺乏对于PAD有效的治疗方法,目前关于生长因子和基因治疗的研究也未取得令人满意的成果。上述研究显示,PDE₅抑制剂西地那非能提高小鼠下肢慢性缺血组织的血流量和血管密度,同时证实这种效应是通过蛋白激酶G介导的。这一研究结果将为PAD的治疗开辟新的有效途径,也为开发西地那非新的适应证提供了理论依据。

(华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科 王 涛 邮编:430030)