

米力农在儿科心血管系统治疗中的应用

周财勤 李亚雄 蒲 磊

昆明医科大学附属延安医院心脏大血管外科 云南昆明 650051

〔摘 要〕米力农为第二代磷酸二酯酶 (phosphodiesterase-3 PDE-3) 抑制剂, 通过抑制磷酸二酯酶 III 的活性, 抑制心肌细胞内环磷酸腺苷 (cyclicadenosine monophosphate CAMP) 降解为 5' AMP, 从而使 CAMP 浓度增高, 从而增加心肌细胞内钙离子内流和流出的速度, 使心肌收缩力增强。在周围血管系统, CAMP 浓度增加和钙离子外流增加会导致平滑肌扩张。临床上主要用于治疗心衰, 预防心脏术后低心排, 降低肺动脉高压, 小儿高原性心脏病, 以及顽固性充血性心力衰竭 (congestive heart failure CHF)、心脏手术后低心排出量综合征 (low cardiac outputs syndrome LOS) 心血管系统的治疗, 其临床运用广泛, 不良反应低。虽然洋地黄类药物在强心方面的治疗效果已经得到临床公认, 但对小儿来说易发生洋地黄中毒, 所以, 在小儿心血管系统用药中, 米力农可能是最好的选择。

〔关键词〕米力农; 儿科; 先天性心脏病; 心力衰竭; 肺动脉高压

〔中图分类号〕R972.1 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2019) 08-235-02

米力农为第二代 PDE-3 抑制剂, 主要用于各种原因引起的急性、慢性难治性充血性心力衰竭患者, 尤其是对洋地黄、利尿剂、血管扩张药物治疗无效或者效果差的患者^[1]。近年来, 随着对米力农的药理作用、药代动力学及临床应用的研究, 米力农在儿科的应用逐渐增多, 并取得了良好的效果。尤其是在儿科心血管系统中的应用得到了越来越得到国内外学者的认可, 现综述如下:

1 药理作用

米力农可以产生正性肌力作用, 其机制主要是通过抑制细胞内磷酸二酯酶 III 的活性, 抑制心肌细胞内 CAMP 降解为 5' AMP, 使 CAMP 浓度增高, 增加心肌细胞内钙离子进入和排出的速度, 使心肌收缩力增强。而在周围血管系统, CAMP 增加浓度和钙的去除增加会导致平滑肌扩张, 血管平滑肌扩张一方面导致回心血量减少, 从而降低心脏的前负荷, 另一方面, 血管平滑肌扩张, 可以降低心脏收缩遇到的阻力, 从而降低心脏的后负荷。因此, 米力农可以降低左室充盈压, 改善左室功能, 增加心脏指数, 但不能增加心肌耗氧量^[1]。

2 药代动力学

静脉给药 5 ~ 15 分钟起效, 清除半衰期为 2 ~ 3 小时^[2]。此药血浆蛋白结合率为 90%。24 小时后, 80% 随尿液排出体外, 严重心力衰竭或肾功能受损患者的半衰期延长。

3 在儿科心血管疾病中的应用

3.1 治疗小儿先天性心脏病 (congenital heart disease CHD) 合并重症肺炎及心力衰竭

我国每年大概有 15 万名患有先天性心脏病的儿童出生, 先心病发病率约 7% ~ 9%, 这些患儿出生后如果得不到及时治疗, 在出生后一年内自然死亡率高达 20% ~ 60%, 其中有 30% 患儿新生儿期死亡, 严重或复杂的心血管畸形及其并发症是患儿死亡的主要原因。先心病患儿大部分发育差, 免疫系统功能低下, 容易发生反复且难控制的心衰, 随着病情的持续发展, 可导致严重危及患儿生命的心源性休克, 心脏泵衰竭等。近年来, 有报道称米力农对难治性心力衰竭有显著的治疗作用。资料提示, 在 56 例 CHD 合并重症肺炎及心力衰竭 患儿的治疗中, 在常规治疗的基础上联合使用米力农 0.5 μg/(kg · min) 输液泵静脉滴注直至心衰纠正, 结果显示米力农治疗组

的临床症状改善时间和临床治愈时间均明显短于常规治疗组, 证明米力农治疗后明显改善心衰, 并且治疗过程中未出现不良反应, 用药安全。研究人员选取 86 例患儿的治疗中, 发现在使用洋地黄毒苷片强心、呋塞米利尿、抗生素抗感染、吸氧、体液补充等专科治疗的基础上联合接受米力农治疗的患儿, 治疗后左室射血分数 (left ventricular ejection fraction LVEF)、左室短轴缩短率 (Left Ventricular Systolic Function LVSF)、左室收缩末径 (left ventricular end diastolic diameter LVDD) 以及房室瓣 E、A 峰比 (E/A) 改善效果高于接受专科治疗的患儿, 且治疗过程未见不良反应, 表明米力农不但能显著改善患儿的心功能, 临床症状和体征, 提高治疗疗效, 而且安全性高。而最新的临床研究也证实, 在纠正电解质紊乱、吸氧治疗、心电图监护、抗感染治疗等常规治疗的基础上联合使用米力农治疗, 能明显提高患者的治疗效果, 改善心功能, 并且未出现心律失常, 血小板减少等明显不良反应, 认为米力农治疗效果显著且安全^[3]。

3.2 治疗小儿心力衰竭

心力衰竭分为急性和慢性心力衰竭, 其中急性心力衰竭是小儿时期常见的心血管系统危重症之一, 导致心力衰竭的因素很多, 慢性心力衰竭急性失代偿、严重瓣膜关闭不全、创伤、心肌梗死 (川崎病)、继发于感染性心内膜炎、暴发性心肌炎等均可引起急性心力衰竭^[4], 也可见于小儿严重心律失常并发心力衰竭。临床治疗原则为强心、利尿、扩血管, 临床上公认的传统正性肌力药物洋地黄制剂对于增强心肌收缩力, 治疗心力衰竭效果好, 但对小儿来说易发生洋地黄中毒, 而且不适于某些特殊类型的心力衰竭。研究人员分析 152 例小儿的临床资料, 常规抗生素抗感染、利尿、洋地黄强心等治疗基础上分别采用米力农和多巴胺治疗, 两组用药均以静脉泵入 5 ~ 10 μg/(kg · min) 的速度持续 3 ~ 5d, 通过患儿治疗前后的症状和体征来判断患儿的治疗效果, 结果发现米力农治疗的患儿呼吸、心率状况恢复正常, 肺部湿啰音明显减少或消失、肝脏缩小接近正常, 精神状态明显好转, 临床症状和体征改善明显, 临床效果显著好于多巴胺, 证明了在小儿急性心力衰竭的治疗中, 使用米力农能有效改善患儿的心肌代谢功能, 明显改善患儿症状和体征, 且没有儿茶酚

胺类药物的依赖性及毒性, 用药安全。

3.3 治疗新生儿持续肺动脉高压 (PPHN)

PPHN 是在新生儿出生后随着肺血管阻力的持续增加, 胎儿向正常成人循环过渡的过程中发生障碍, 导致心房和 / 或动脉导管水平右向左分流, 发生严重低氧血症等症状。在活产儿中, PPHN 占的比例约为 0.2%。病死率高达 10~20%。PPHN 超声诊断可依据 (1) 肺动脉收缩压 (SPAP) > 35mmHg, 或肺动脉收缩压大于 2/3 体循环收缩压或 (2) 存在心房或动脉导管水平的右向左分流。研究人员在 52 例新生儿持续性肺动脉高压患儿的治疗中随机分为两组, 一组采用机械通气、静脉注射前列腺素等常规治疗, 另一组在常规治疗基础上给予米力农治疗, 予米力农 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的负荷剂量, 在 10 分钟内完成静脉注射, 随后以 0.75 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的剂量静滴治疗。两组治疗时间均为 48h。通过观察治疗前后氧合疗效 [SpO₂、PaO₂、氧合指数]、肺动脉压 (PAP) 肺动脉平均压 PAMP、左心室输出量 (SV) 水平来评估治疗总有效率, 结果显示米力农临床治疗总有效率显著高于常规治疗组, 并未观察到不良反应。证实了米力农可扩张肺动脉血管, 降低肺动脉压力, 改善持续性肺动脉高压状态, 提高氧合疗效, 安全性较好。

4 小结

米力农作为新一代心血管系统药物, 通过增强心肌的收缩力产生正性肌力作用, 同时可扩张血管平滑肌, 使外周血管扩张, 从而降低心脏的前负荷和后负荷, 改善左室功能, 增加心脏指数^[5]。扩张肺血管, 降低肺血管阻力, 有效降低肺动脉压, 改善低氧及右心功能, 不增加心肌耗氧量。在儿

科心血管领域已应用于 CHD 合并重症肺炎及心力衰竭、急性心衰、新生儿持续肺动脉高压、重症肺炎合并心衰的治疗、预防先心病术后低心排、以及先心病术后发生低心排的治疗。但是, 米力农在临床上的应用剂量和浓度不统一。目前, 到底什么样的给药方式及给药途径能够起到更好的治疗效果, 降低米力农引起的不良反应, 临床上也尚没有很好的办法来检测使用米力农以后患儿体内米力农的药物浓度是否过量, 可能雾化吸入米力农以及降低米力农的使用量能够降低米力农的不良反应^[6]。近年来, 米力农在儿童人群中药物监测得到了国外学者的重视, 但目前还没有统一的标准来实时监测米力农的药物浓度, 降低不良反应, 值得我们去关注。

【参考文献】

- [1] 顾莹莹. 米力农的临床应用 [J]. 中国实用药, 2013, 8(31):169-170.
- [2] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版, 北京: 人民卫生出版社, 2011:376.
- [3] 徐淑云. 中华临床药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:6.
- [4] 莫绪明. 中国先天性心脏病外科镶嵌治疗的现状及思考 [J]. 中华小儿外科杂志, 2015, (8): 55-58.
- [5] 李俊, 冯爱君. 米力农治疗小儿先天性心脏病合并重症肺炎及心力衰竭临床观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(3):539-540.
- [6] 吴克诚. 米力农治疗小儿先天性心脏病合并重症肺炎及心力衰竭临床观察 [J]. 保健文汇, 2018, (1):7.

(上接第 233 页)

- [2] 武延萍. 儿童咳嗽变异性哮喘 37 例临床症状分析 [J]. 智慧健康, 2019, 5(08): 80-86.
- [3] 蒋祥林, 蒲永莉, 刘奉. 咳嗽变异性哮喘与中医体质研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(22): 3497-3500.
- [4] 苏家辉. 小儿咳嗽变异性哮喘治疗的研究进展 [J]. 现代

医学与健康研究电子杂志, 2018, 2(19): 172-173.

- [5] 郭亦男, 李源. 冬病夏治穴位贴敷联合拔罐治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(08): 205-206.
- [6] 刘娟, 刘宝琴, 王晓燕, 等. 穴位埋线对儿童咳嗽变异性哮喘肺功能和血清免疫球蛋白的影响 [J]. 河南中医, 2015, 35(06): 1417-1419.

(上接第 234 页)

张艾民等认为如果患者健侧卧位, 肩关节周围肌肉、关节囊、韧带等最为松弛, 肩关节前屈、内收移动过程中肱骨头自然向关节盂斜向移动, 同时由于肩关节肌群及关节囊等自身的张力作用, 易使肱骨头自动滑入到关节盂内。

2.4 端坐位

主要适用于体格健壮, 不伴其他严重损伤的肩关节脱位患者。通常认为它是利用重力整复的原理进行复位。虽然坐位下患者是否能够充分放松仍存在争议, 但对于肩部及同侧胸壁损伤而致失去杠杆条件患者也不失为一可行体位。

3 总结

关节复位总的原则需遵循“按其原路返回”, 现尚无某一种方法能对所有脱位进行复位。随着对肩部解剖和创伤机制的进一步认识和临床实践, 整复肩关节脱位的方法越来越多, 但总的可以分为 3 种整复原理: ①利用杠杆作用整复; ②利用牵引整复; ③利用重力整复。其实质均以对抗牵引为整复特点, 或采用麻醉等各种方式使肌肉组织得到松弛。无论采用何种方法体位, 均需注意腋部血管神经的保护, 对于骨质疏松的患者更应选用适当的手法注意预防骨折。肩关节活动度最大的关节, 其稳定性主要依赖于肩袖、关节囊、孟唇。在肩关节脱位时也多伴有其损伤, 绝大多数经复位、制

动后治疗后可自身修复。但对于习惯性脱位、肩袖严重损伤、孟唇撕裂等常成为以后肩关节疼痛、不稳的主要原因”, 此类必要时则需进一步采用关节镜手术进行修复治疗。

【参考文献】

- [1] 胥少汛, 葛宝丰, 徐印坑. 实用骨科学 [M]. 3 版. 人民军医出版社, 2008: 406, 413.
- [2] 谷先光, 谷静, 孟庆山, 等. 介绍肩关节前脱位的简易复位法 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2004, 6(5): 593-594.
- [3] 文昌义, 吴建. 手法复位治疗肩关节脱位 [J]. 中医正骨, 2009, 22(2): 109-110.
- [4] 高道海, 刘军. 改良 Kocher 复位法整复肩关节脱位 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(2):109-110.
- [5] 苏士乐, 刘浩, 章宏志, 等. 肩关节脱位医源性并发症失误分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(18): 1433-1434.
- [6] 荣博. 肩关节脱位闭合复位的体位探讨 [J]. 中国骨伤, 2009, 22(1): 25-26.
- [7] 张艾民, 张君, 孙胜林. 健侧卧位自然复位法治疗肩关节脱位 [J]. 中国骨伤, 2003, 16(1): 54.
- [8] 黄克坚, 高立华, 藏学慧, 等. 节镜下孟唇缝合治疗肩关节前脱位 [J]. 临床骨科杂志, 2011, 14(1): 49-50.