

## 波生坦联合西地那非治疗肺动脉高压的Meta分析

李海志<sup>1</sup>, 龚媛媛<sup>2</sup>, 徐文秀<sup>1</sup>, 李特<sup>1\*</sup>

(1. 云南省阜外心血管病医院 昆明医科大学附属心血管病医院 药剂科, 昆明 650000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院 药剂科, 昆明 650000)

**【摘要】目的** 系统评价在治疗单一药物控制不佳的肺动脉高压方面波生坦和西地那非联合使用在临床的疗效, 为临床用药提供循证方面的参考。**方法** 计算机检索维普(VIP)、万方(Wangfang data)、中国知网(CNKI)、Medline、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆和CBM。检索时间从建库至2019年4月1日。收集波生坦联合西地那非(观察组)对比其他两种药物联合组(对照组)治疗肺动脉高压疗效的文献。疗效指标包括: 肺动脉压力、6分钟步行距离、呼吸困难指数。根据纳入和排除的标准, 利用EndNote软件进行文献筛查, 资料提取, 并使用RevMan5.3软件进行数据处理。**结果** 最终纳入24项研究, 共3114例患者, 对照组和观察组的Meta分析结果显示波生坦联合西地那非(观察组)在改善肺动脉压力( $WMD=-4.65$  mmHg, 95%  $CI: -7.52 \sim -1.78$ ,  $P=0.002$ )、降低呼吸困难指数( $WMD=-0.56$ , 95%  $CI: -0.83 \sim -0.29$ ,  $P<0.001$ )、提高6分钟步行距离( $WMD=30.08$  m, 95%  $CI: 17.26 \sim 42.90$ ,  $P<0.001$ )方面均优于其他两种药物联合组(对照组)。**结论** 波生坦联合西地那非治疗肺动脉高压效果显著。

**【关键词】** 波生坦; 西地那非; 肺动脉高压; 疗效; Meta分析

**【中图分类号】** R972; R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2020)01-0063-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.01.015

## Systematic review and Meta-analysis on the efficacy of bosentan combined with sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension

LI Hai-zhi<sup>1</sup>, GONG Yuan-yuan<sup>2</sup>, XU Wen-xiu<sup>1</sup>, LI Te<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Fu Wai Yun Nan Cardiovascular Hospital, Affiliated Cardiovascular Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, China; 2. Department of Pharmacy, The 920th Hospital of the Toint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Kunming 650000, China)

**【Abstract】Objective** This study was designed to systematically review the efficacy of bosentan combined with sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension in order to provide a reference for clinical medication in terms of evidence-based pharmacy. **Methods** Literatures in Medline, Embase, PubMed, Cochrane Library, Wanfang database, CNKI and VIP databases were searched and retrieved by computer from inception to April 1, 2019. The data were collected on the efficacy of both bosentan combined with sildenafil (experimental group) and other drugs (control group) in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Collected indicators included pulmonary artery pressure, 6-minute walking distance, and dyspnea index. According to the inclusion and exclusion criteria, EndNote software was used for literature screening, data extraction, and RevMan5.3 was used for data processing. **Results** A total of 3114 patients were enrolled in 24 studies. Meta analysis showed: bosentan combined with sildenafil (observation group) in terms of reducing pulmonary artery pressure ( $WMD = -4.65$  mmHg, 95%  $CI: -7.52 \sim -1.78$ ,  $P = 0.002$ ), reducing dyspnea index ( $WMD = -0.56$ , 95%  $CI: -0.83 \sim -0.29$ ,  $P < 0.001$ ), and improving 6 minutes walking distance ( $WMD = 30.08$  m, 95%  $CI: 17.26 \sim 42.90$ ,  $P < 0.001$ ) were superior to the other two pul-

作者简介: 李海志, 药师; 研究方向: 心血管药物和抗感染药物的循证药学; E-mail: 1454473841@qq.com

\*通信作者: 李特, 硕士研究生, 副主任药师; 研究方向: 医院药学; E-mail: at1029@163.com

monary hypertension drugs combined group (control group). **Conclusion** The efficacy of bosentan combined with sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension was significant.

**【Key words】** bosentan; sildenafil; pulmonary hypertension; efficacy; systematic evaluation

肺动脉高压是一种破坏性并呈进行性发展的严重疾病,其特征是由于血管收缩和重构而导致肺血管阻力增加,从而导致肺动脉压升高、右心衰竭和死亡。肺动脉高压的发病机制复杂,可能与遗传、肺血管内皮功能、平滑肌功能障碍、自身免疫及炎症反应等多个因素有关。近年来,单一药物治疗效果不是很理想,联合治疗成为肺动脉高压未来的发展方向。有报道波生坦联合西地那非在治疗肺动脉高压单一药物控制不佳需要进行联合用药方面比其他两种药物联合方案具有更显著的治疗效果。此外,另有文献报道,西地那非联用波生坦治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压可显著改善患者心肺功能,提高患者生活质量<sup>[1-2]</sup>。但却缺乏对于波生坦联用西地那非与其他两种药物联合使用进行对比的系统性评价,为进一步探讨其疗效对比,现将关于波生坦联用西地那非与其他两种药物联合使用对比的文献进行系统性的评价,旨在为临床治疗肺动脉高压提供用药参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

波生坦联用西地那非(观察组)与其他两种药物联合使用对比的文献。纳入标准:①文献内容以波生坦和西地那非联合应用为观察组,并以其他两种药物联用治疗为对照组;②文献为RCT研究;③有明确的有效性结局指标,包括肺动脉压力、呼吸困难评分、6分钟步行距离临床疗效指标数据;④中文及英文文献;⑤需要联合用药来治疗肺动脉高压的患者包括儿童。排除标准:①综述及单一病例报道的文献;②样本量<10的文献;③数据不全的文献;④动物实验研究。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索策略** 计算机检索维普(VIP)、万方(Wangfang data)、中国知网(CNKI)、Medline、PubMed、Embase、Cochrane 图书馆、CBM。检索时

间为建库至2019年4月1日,中文检索词为“波生坦”“西地那非”“肺动脉高压”;英文检索词为bosentan、bosentan hydrate、sildenafil、sildenafil citrate、revatio、sildenafil、PAH、PH、pulmonary hypertension、pulmonary artery hypertension。

**1.2.2 文献质量评价方法** 文献质量评价采用Jadad 量表进行评价,分数区间为0~5分。低质量文献分数评价≤2,高质量文献分数评价区间为3~5。其评分的原则包括① RCT方法:描述清楚2分,描述不清楚1分,不恰当0分;② 盲法:描述恰当2分(有描述具体方法),不详细1分(没有具体表述,仅提及盲法),非盲法0分(未采用盲法或方法不恰当);③ 失访或退出:描述患者退出或者失访者给予1分,未描述0分。

**1.2.3 资料提取** 应用Excel表格,数据由2名研究者分别依照之前确定的策略进行文献检索,并对检索的文献内容进行阅读和判定,利用EndNote软件进行文献筛查,并提取数据。

### 1.3 统计学分析

利用RevMan5.3软件对提取的数据进行分析,WMD及CI为疗效分析统计量,异质性分析采用Q检验,若不存在异质性( $P>0.05$ ,  $I^2\leq 50\%$ ),则应用固定效应模型进行分析;假如存在异质性( $P\leq 0.05$ ,  $I^2>50\%$ )时,则应用随机效应模型进行分析,并分析其产生异质性的原因。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本信息

依据检索词,共检索到672篇文献,应用End-Note软件进行查重,初筛得到英文文献172篇,中文文献78篇。依据纳入和排除标准,最终纳入英文文献17篇,中文文献7篇,最终纳入24项研究,患者共计3114例,详见表1。

对纳入的文献以Jadad 量表进行评价,其中3篇文献评分为2分,11篇文献评分为3分,5篇文献评分为4分,5篇文献评分为5分。

## 2.2 西地那非联合波生坦治疗肺动脉高压的Meta分析

**2.2.1 肺动脉压力** 此项指标在纳入的15篇文献中报告了波生坦联合西地那非组与其他两种药物联合使用后在肺动脉压力方面的对比,见表1。共纳入了983例患者,其中波生坦联合西地那非组(观察组)466例,其他两种药物联合组(对照组)517例,两组在改善肺动脉压力方面差异具有统计学意义( $WMD=-4.65$  mmHg,  $95\% CI: -7.52 \sim -1.78, P=0.002$ )。选用随机对照模型进行Meta分析,分析其异质性,考虑为各临床试验中药物剂量和治疗时间存在差异所致。森林图数据结果显示观察组在降低肺动脉压力方面优于对照组,见图1。

**2.2.2 6分钟步行距离** 此项指标纳入的19篇文献中报告了波生坦联合西地那非组与其他两种药物联合使用组在6分钟步行距离的对比,见表1。共纳入1504例患者,其中波生坦联合西地那非组(观察组)750例,其他两种药物联合组(对照组)754例。选用随机对照模型进行Meta分析,结果显示,在提高6分钟步行距离方面,波生坦联合西地那非组与对照组之间的差异具有统计学的意义( $WMD=30.08$  m,  $95\% CI: 17.26 \sim 42.90, P<0.001$ )。森林图数据结果显示观察组在提高6分钟步行距离方面优于对照组,见图2。

**2.2.3 呼吸困难指数** 此项指标在纳入的11篇文

表1 纳入研究的观察疗效指标及结果( $\bar{x} \pm s$ )

文献	例数		肺动脉压力(mmHg)		6分钟步行距离(m)		呼吸困难指数	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
张路明 <sup>[1]</sup>	65	59	29.6±4.8	33.4±4.7	312.5±21.7	280.4±26.9	—	—
艾凌云 <sup>[2]</sup>	31	30	—	—	—	—	1.3±0.3	1.6±0.3
薛强 <sup>[3]</sup>	10	10	—	—	336±78	281±40	3.6±1.5	5.1±1.4
石纪萍 <sup>[4]</sup>	17	17	83.57±20.02	102.54±19.83	398.00±112.04	287.00±103.00	—	—
张玉振 <sup>[5]</sup>	31	31	29.4±8.5	33.4±4.7	—	—	—	—
孔祥紫 <sup>[6]</sup>	20	30	50.6±13.5	49.2±11.5	—	—	1.5±0.5	1.8±0.4
朱建勇 <sup>[7]</sup>	35	41	52.7±19.5	58.9±17.1	323.4±66.2	296.3±46.9	1.6±0.8	2.1±0.9
Benza <sup>[8]</sup>	19	19	47.0±2.7	56.0±3.6	374.0±25.0	333.0±18.0	2.9±0.4	3.6±0.5
Launay <sup>[9]</sup>	44	44	46±9	47±10	285±115	272±108	—	—
Douwes <sup>[10]</sup>	15	8	58±17	47±17	345±87	365±82	2.4±0.6	2.3±0.5
Mathai <sup>[11]</sup>	13	29	57±12	53±12	270±147	361±183	2.3±1.0	2.2±0.5
Vizza <sup>[12]</sup>	50	53	—	—	354.4±73.1	350.4±87.6	4.1±2.3	4.2±1.9
Fatima <sup>[13]</sup>	50	50	41.66±9.47	53.30±9.35	—	—	—	—
Kimura <sup>[14]</sup>	7	10	47.9±9.7	46.2±7.8	—	—	—	—
Keogh <sup>[15]a</sup>	65	94	57±14	55±15	—	—	—	—
	112	112	—	—	316±119	313±108	—	—
Buckley <sup>[16]</sup>	22	22	—	—	340±141	313±108	—	—
Sitbon <sup>[17]</sup>	61	61	45.1±10.9	53.9±10.4	395.0±114.0	324.0±132.0	3.1±1.9	4.3±2.0
Taçoý <sup>[18]</sup>	15	15	93.66±30.92	94.00±33.05	409.50±99.11	434.80±80.60	—	—
Lunze <sup>[19]a</sup>	9	9	46±18	62±12	—	—	—	—
	8	8	—	—	451±119	351±58	—	—
Porhownik <sup>[20]</sup>	60	34	—	—	354±117	321±118	—	—
McLaughlin <sup>[21]</sup>	159	175	—	—	363.1±78.5	357.6±73.1	—	—
D'Alto <sup>[22]</sup>	32	32	—	—	360±51	293±68	2.9±1.5	4.4±2.3
Baptista <sup>[23]a</sup>	4	8	—	—	428.8±96.9	440.1±103.8	—	—
	14	14	—	—	—	—	2.4±1.7	3.3±2.3
Hoeper <sup>[24]</sup>	9	9	—	—	392±61	337±73	—	—

注: —表示无数据;<sup>a</sup>试验分期进行,例数存在差别

献中,报告了波生坦联合西地那非组与其他两种药物联合使用组在呼吸困难指数方面的对比,见表1。共纳入627例患者,其中波生坦联合西地那非组(观察组)300例,其他两种药物联合组(对照组)327例。选用随机对照模型进行Meta分析,结果显示,波生坦联合西地那非组与其他两种药物联合组在降低呼吸困难指数方面差异具有统计学意义( $WMD=-0.56$ ,

$95\%CI: -0.83 \sim -0.29, P < 0.001$ )。森林图数据结果显示观察组在降低呼吸困难指数方面优于对照组,见图3。

### 2.3 发表偏倚

以6分钟步行距离为指标绘制倒漏斗图,详见图4。由图4可知,各研究散点基本对称,大多数散点均分布于漏斗图内,提示本研究存在发表偏倚的可能性小。

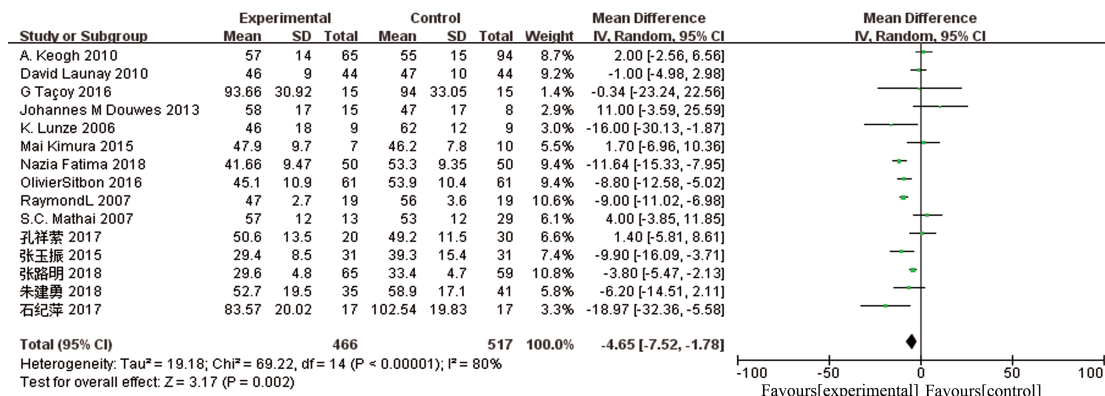


图1 波生坦联合西地那非(观察组)与对照组降低肺动脉压力比较森林图

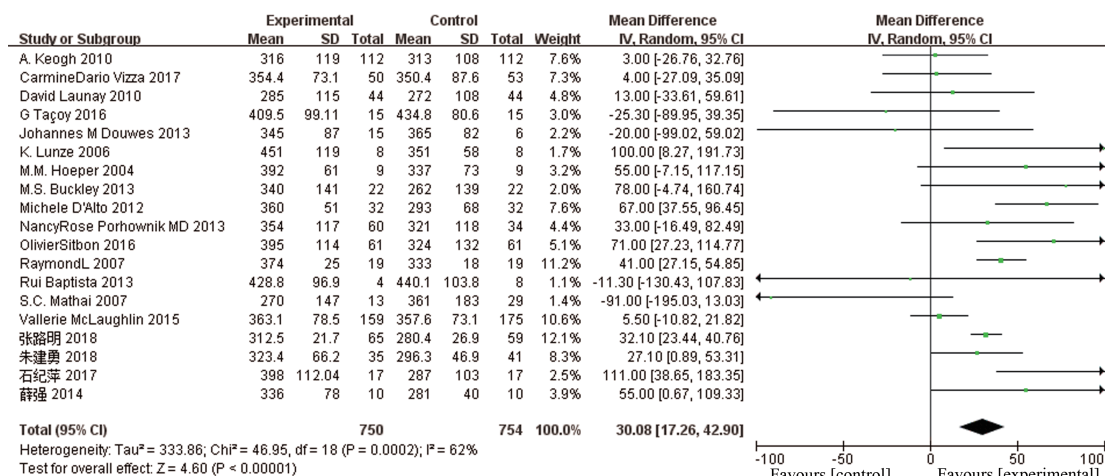


图2 波生坦联合西地那非(观察组)与对照组在提高6分钟步行距离比较森林图

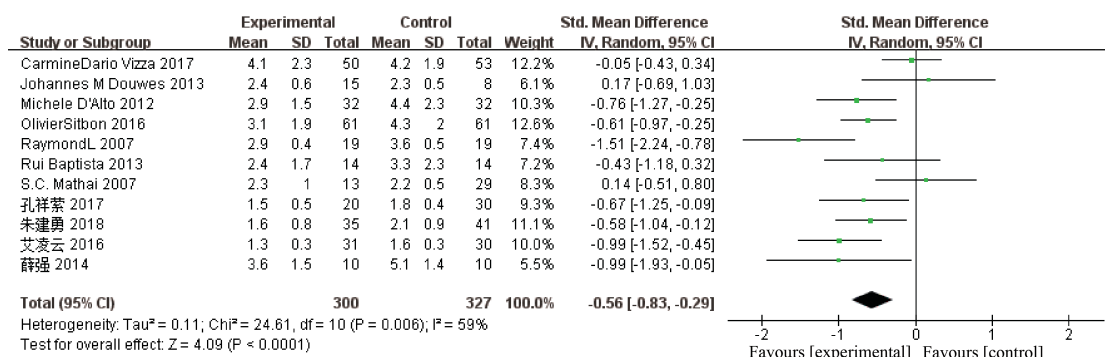


图3 波生坦联合西地那非(观察组)与对照组在降低呼吸困难指数比较森林图



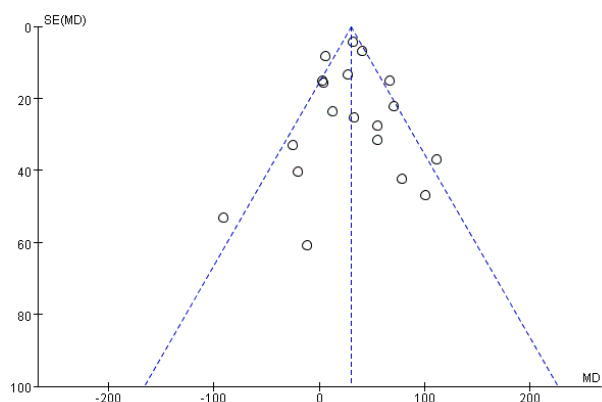


图4 波生坦联合西地那非在提高6分钟步行距离的漏斗图

### 3 讨论

西地那非是一类磷酸二酯酶-5抑制剂,其药理作用机制为选择性地抑制磷酸二酯酶,可以生成和释放一氧化氮,而一氧化氮通过激活肺动脉平滑肌内可溶性的鸟苷酸环化酶,促使环磷鸟苷生成环磷鸟苷酸,而环磷鸟苷酸具有松弛平滑肌的作用,从而引起肺动脉扩张,最终达到改善肺循环的目的。而波生坦是双重内皮素受体拮抗剂,通过与肺血管平滑肌中的内皮素受体和肺血管内皮细胞上的内皮素受体结合,起到阻止内皮素-1作用,降低肺血管压力而不激活其他神经内分泌的反射性反应。目前,在治疗单一药物控制不佳的肺动脉高压患者方面,相关文献报道了西地那非联用波生坦效果显著,但这两种药物的联用缺乏系统性的评价。本次研究中我们采用了RevMan 5.3软件,全面收集所有关于波生坦联用西地那非的相关研究,并在肺动脉压力、6分钟步行距离、呼吸困难指数3个方面进行严格的评价和分析,最后用定量合成的方法对纳入文献的数据资料进行统计学处理得到结论,旨在为临床合理用药方面提供循证药学的参考价值。在选用的24项研究中,统计学分析结果表明:波生坦联合西地那非在改善肺动脉压力方面、降低呼吸困难指数方面、提高6分钟步行距离方面均优于其他两种药物联合组。说明波生坦联合西地那非在治疗单一药物控制不佳的肺动脉高压方面效果显著。

本次研究也存在一定的局限性和不足:在本次纳入的文献中,均未对分配隐藏进行详细的描述,检索的语言仅局限于中文和英文,样本量小,各纳入研究

存在服用波生坦和西地那非的剂量、时间不统一,患者依从性的问题等。因此,波生坦联合西地那非治疗肺动脉高压的疗效还需要在今后的研究中进一步加以证实。

### 【参考文献】

- [1] 张路明,傅宣,达娃次仁,等.波生坦联合西地那非治疗 COPD 并发肺动脉高压的疗效及对患者心肺功能的影响[J].川北医学院学报,2018,33(5):685-707.
- [2] 艾凌云,郭晨,丁琰,等.波生坦联合西地那非治疗先天性心脏病合并重度肺动脉高压的临床观察[J].中国当代医药,2016,23(26):112-114.
- [3] 薛强,鲁一兵,张伟华,等.波生坦联合西地那非治疗先心病合并重度肺动脉高压的临床研究[J].昆明医科大学学报,2014,35(3):54-57.
- [4] 石纪萍.波生坦联合西地那非治疗重度肺动脉高压的临床研究[J].中国实用医药,2017,12(3):106-108.
- [5] 张玉振,李玉峰,赵宏俊.波生坦片联合西地那非治疗儿童左向右分流型先天性心脏病术后残留肺动脉高压31例临床评价[J].中国药业,2015,24(5):14-15.
- [6] 孔祥紫,陆凤霞,周洁,等.西地那非联合波生坦治疗儿童先心病合并肺动脉高压的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(7):861-868.
- [7] 朱建勇,曾玉琴,胡清,等.西地那非联合波生坦治疗结缔组织病相关中重度肺动脉高压的临床疗效[J].中国呼吸与危重监护杂志,2018,17(4):369-372.
- [8] Benza R L, Park M H, Keogh A, et al. Management of pulmonary arterial hypertension With a Focus on Combination Therapy [J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(5): 438-445.
- [9] Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil [J]. Rheumatology, 2010, 49(3): 490-500.
- [10] Douwes J M, Rofothoof M T, Van Loon R L, et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre [J]. Heart, 2014, 100(3): 224-230.
- [11] Mathai S C, Girgis R E, Fisher M R, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2007, 29(3): 469-475.
- [12] Vizza C D, Jansa P, Teal S, et al. Sildenafil dosed concomitantly with bosentan for adult pulmonary arterial hypertension in a randomized controlled trial [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 239.
- [13] Fatima N, Arshad S, Qudusi A I, et al. Comparison of the efficacy of sildenafil alone versus sildenafil plus bosentan in newborns with persistent pulmonary hypertension [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2018, 30(3): 333-336.
- [14] Kimura M, Tamura Y, Takei M, et al. Dual phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy for refractory pulmonary arterial hypertension: a pilot study [J]. BMC Pulm Med, 2015, 15: 62.
- [15] Keogh A, Strange G, Kotlyar E, et al. Survival after the initiation of combination therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: an Australian collaborative report [J]. Intern Med J, 2011, 41(3): 235-244.

- [16] Buckley M S, Staib R L, Wicks L M. Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension [J]. Int J Clin Pract suppl, 2013, 179(67): 13-23.
- [17] Sitbon O, Sattler C, Bertoletti L, et al. Initial dual oral combination therapy in pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2016, 47(6): 1727-1736.
- [18] Taçoy G, Çengel A, Alsancak Y, et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: single centre long-term experience [J]. West Indian Med J, 2016, 65 (1): 46-51.
- [19] Lunze K, Gilbert N, Mebus S, et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension [J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36 (Suppl 3): S2-S8.
- [20] Porhownik N R, Myers R, Bshouty Z. Directing therapy in pulmonary arterial hypertension using a target 6 min walk distance [J]. Can Respir J, 2013, 20 (2): 111-115.
- [21] McLaughlin V, Channick R N, Ghofrani H A, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2015, 46(2): 405-413.
- [22] D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology [J]. Int J Cardiol, 2012, 155(3): 378-382.
- [23] Baptista R, Castro G, da Silva A M, et al. Long-term effect of bosentan in pulmonary hypertension associated with complex congenital heart disease [J]. Rev Port Cardiol, 2013, 32 (2): 123-129.
- [24] Hoeper M M, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2004, 24 (6): 1007-1010.

收稿日期: 2019-06-12

本文编辑: 周园

## · 消 息 ·

## 第三届临床药物治疗大会将在北京召开

随着人口老龄化、疾病谱变化以及消费结构的升级,健康产业迅猛发展,用药安全是实现生存健康的最重要手段之一。党的十八大以来,党中央、国务院以及各地方政府高度重视健康产业的发展,制定实施了一系列重要政策,保障药品在临床的合理使用。

为促进有限的医疗资源发挥最大的作用,“第三届临床药物治疗大会”将于2020年7月18日在北京召开。

临床药物治疗大会以交流探讨治疗药物与药物治疗的最新进展为核心话题,倡导多学科协力合作,共同探讨药物的安全性及临床合理应用,做好临床药物治疗管理,减轻患者病痛,降低疾病负担,共同追求适宜的药物。

欢迎全国临床一线医师、药师关注本次大会。