

米力农在儿科疾病中的应用进展

刘志君 孟庆祝 张培芬

[关键词] 米力农; 医院; 儿科; 心力衰竭; 心脏病; 高血压; 肺性; 手足口病

[中国图书资料分类号] R972.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1002-3429(2014)12-0099-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1002-3429.2014.12.039

米力农为非洋地黄类强心药物双吡啶衍生物^[1],属于新一代磷酸二酯酶抑制剂,是作用过程完全不同于洋地黄和儿茶酚胺类的抗心力衰竭(心衰)药物。米力农既往主要用于对洋地黄、利尿剂、血管扩张药物治疗无效或效果欠佳的各种原因引起的急慢性顽固性充血性心力衰竭患者,多用于成人,随着对其药理作用、药代动力学及临床应用研究的进展,米力农在儿科应用逐渐增加,并取得了较好疗效,现综述如下。

1 药理作用

1.1 正性肌力和扩张外周血管作用 通过选择性抑制心肌和血管平滑肌的磷酸二酯酶同工酶Ⅲ,减少环磷酸腺苷的降解,调节细胞内钙的分布和吸收,使心肌细胞和平滑肌细胞兴奋收缩耦联过程发生改变,提高心肌收缩力,从而改善心脏收缩功能,使血管平滑肌松弛,动、静脉血管扩张^[2]。

1.2 改善舒张期心室顺应性 通过细胞内环磷酸腺苷的蓄积,增强肌浆网钙泵作用,降低肌浆中游离钙浓度,使心肌舒张间期缩短,舒张速度加快,从而改善舒张功能^[2]。

2 药代动力学

米力农一般静脉给药 5~15 min 起效,清除半衰期为 2~3 h^[1]。血浆蛋白结合率为 90%,用药 24 h 后 80% 以原形随尿排泄,严重心衰或肾功能受损患者的半衰期延长^[3]。

3 在儿科疾病中的应用

3.1 重症肺炎合并心衰 肺炎尤其是重症肺炎,仍居儿科住院疾病病死率的首位。重症肺炎主要是由于支气管、肺泡炎性病变及渗出物滞留,通气和换气功能障碍引起的一系列生理改变,本病容易合并心衰^[4]。洋地黄制剂治疗心衰的效用已得到公认,但易发生洋地黄中毒。李同川等^[5]应用米力农 0.5 μg/(kg·min) 24 h 泵入维持,治疗 5 d 后评价

效果,通过对患儿临床症状及体征改变的观察和多普勒超声检测左室的心功能指标,显示患儿的心功能指标、临床症状和体征均有改善,且疾病恢复时间缩短。宋卫娜和宋春华^[6]选取 50 例重症肺炎合并心衰患儿随机分为治疗组和对照组,治疗组 25 例在常规治疗基础上加用米力农,对照组 25 例在常规治疗基础上加用多巴胺。结果显示:治疗组在临床症状和体征好转时间方面均明显优于对照组,组间比较差异有显著统计学意义,且治疗组未见不良反应。重症肺炎患儿应用米力农较洋地黄制剂安全性高,与多巴胺相比,米力农不会使心率增快,更有利于心功能的恢复。

3.2 高海拔地区小儿心衰 高海拔地区小儿心衰是高原特发的小儿心血管疾病,即小儿高原性心脏病^[7]。根据本病发病机制降低肺动脉压,减轻心脏后负荷是治疗本病的关键。王美英^[8]观察米力农 0.5 μg/(kg·min) 微泵给药治疗(米力农组)高海拔地区小儿心衰的效果,并与多巴胺组 5 μg/(kg·min) 比较。两组均持续 24 h 泵入,连用 5~7 d,结果显示米力农组临床效果优于多巴胺组,说明米力农可有效扩张肺血管,降低肺动脉压。

3.3 先天性心脏病合并肺炎 儿童先天性心脏病易发生反复呼吸道感染,肺炎的发生率较高,极易并发充血性心力衰竭(CHF),如果治疗不够及时有效,极有可能导致死亡。朱光照^[9]在常规应用地高辛、螺内酯、卡托普利等治疗的基础上,予米力农 0.5 μg/(kg·min) 24 h 泵入维持,连用 5 d,观察心功能变化和临床效果,记录用药前和用药第 5 天的超声心动图检测结果,研究显示在先天性心脏病合并肺炎的治疗中应用米力农安全有效。秦小菀和杨红^[10]对先天性心脏病合并肺炎及心衰的患儿使用维持量的米力农 [0.5 μg/(kg·min)] 及多巴酚丁胺 [5~10 μg/(kg·min)] 进行疗效对比观察,用药 3~5 d 后,米力农组在临床症状、体征及心功能指标方面优于多巴酚丁胺,且用药安全。说明米力农可降低心脏的前后负荷,通过迅速改善心衰患者的血流动力学而缓解临床症状,且不增加心肌耗氧量,

作者单位:065000 河北 廊坊 廊坊市广阳区妇幼保健院(刘志君、孟庆祝);065000 河北 廊坊 廊坊市新型农村合作医疗管理中心(张培芬)

患者耐受性好。

3.4 先天性心脏病合并肺动脉高压和(或)心衰 温晓春和蔡爱东^[11]选择先天性心脏病合并 CHF 的患儿,分为研究组和对照组,对照组采用常规抗心衰治疗,研究组在上述治疗基础上加用米力农注射剂,两组在临床症状及体征改善所需时间及治疗后心功能指标(LVEF、LVFS)改善方面比较,米力农组效果确切,不良反应少。于运福和史景柏^[12]对先天性心脏病合并肺动脉高压患者的肺动脉内注射米力农,结果显示肺动脉平均压下降、全肺阻力降低、动脉血氧饱和度升高,疗效优于对照组,说明米力农具有正性肌力和扩血管作用,对肺血管床有选择性扩张作用,能明显改善重症先天性心脏病并肺动脉高压患儿的临床症状及心功能,降低肺动脉压力,且不影响血压和心率,能有效改善肺氧合功能,是治疗先天性心脏病合并肺动脉高压和(或)心衰患者可选择的一种安全、有效的药物。

小儿先天性心脏病合并急性心衰是导致患儿死亡的重要原因。谢利剑等^[13]对先天性心脏病合并肺动脉高压及心衰患儿进行术前干预,在常规强心、利尿及扩血管治疗的基础上,研究组加用米力农 $0.5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 静脉维持,用药 72 h 后心脏收缩功能和舒张功能指标均显著优于对照组,肺动脉压力下降程度显著高于对照组,心功能改善有效率优于对照组。米力农可抑制心衰患者内皮素和心钠素的分泌,对先天性心脏病合并肺动脉高压及心衰患儿具有正性肌力和扩血管作用,能明显改善心功能和降低肺动脉压力,为手术纠正心脏畸形提供良好时机。

3.5 先天性心脏病术后右心衰竭 防治右心衰竭可有效降低先天性心脏病合并肺动脉高压患儿手术早期的病死率。周智恩等^[14]联合应用一氧化氮与米力农防治先天性心脏病术后右心衰竭,治疗组中心静脉压(CVP)、跨肺压(TPG)降幅及动脉收缩压、动脉血氧饱和度升幅均明显高于单纯一氧化氮组,显示米力农可改善心脏收缩与舒张功能,降低肺循环及体循环阻力,同时保持一氧化氮撤离后肺血管阻力的稳定性,对肺血管阻力的下调有协同作用。

3.6 先天性心脏病术后低心排综合征 25% 的新生儿及儿童在心脏病术后会出现低心排综合征(LCOS),是导致术后并发症发生率和病死率增高的主要原因。Hoffman 等^[15]对先天性心脏病儿童术后予米力农静脉滴注(静滴),首先予高剂量的米力农(负荷量 $75 \mu\text{g}/\text{kg}$) 静脉注射(静注),60 min 后继予 $0.75 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 的速度持续静滴 35 h,可显著减

少 LCOS 发生的风险。赵玉宏等^[16]对行体外循环下心脏直视手术的患儿,术后在常规应用多巴胺+多巴酚丁胺的同时泵入维持量的米力农,实时床旁超声心电图监测射血分数和室壁运动,结合血压、心率、尿量、血乳酸等指标变化,观察重症监护病房滞留时间(ICUST)、机械通气带管时间(MVT)。结果显示:米力农组心率、血乳酸、ICUST、MVT 均显著降低,说明米力农在扩张血管方面不依赖内皮细胞,能有效防治婴幼儿心脏病术后 LCOS 的发生率。

3.7 新生儿持续性肺动脉高压 新生儿持续性肺动脉高压可分为肺血管发育不全、肺血管发育不良和肺血管适应不良 3 种病理类型,是新生儿危急重症之一,以严重的低氧血症为其临床特征。刘海英^[17]对此类患儿在抗感染(头孢他啶)、维持内环境稳定、纠正电解质及酸碱平衡紊乱、营养支持(脂肪乳)等综合治疗及常频通气治疗的基础上加用米力农,首先予米力农负荷量 $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静滴 1 h,然后予 $0.50 \sim 0.75 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 维持,结果显示可明显降低患儿肺动脉压力和肺血管阻力,改善呼吸功能,且对肺动脉压反跳有较好的预防作用。徐立军^[18]对肺动脉高压新生儿采用微量泵注射米力农的方法进行治疗,患者的左室射血分数、血氧饱和度、肺动脉收缩压得到明显的改善,且未对患者的血压、心率、血小板等造成不良影响,是治疗新生儿肺动脉高压的首选药物。韦毅^[19]对持续性肺动脉高压患儿在常频机械通气、镇静等常规治疗基础上加用维持量米力农持续泵入,显示血氧分压、血氧饱和度升高,肺动脉收缩压下降。

3.8 手足口病 手足口病是儿科常见传染病,多发生于夏秋季,近年来伴有多脏器损害的重症病例逐渐增多^[20]。彭昌等^[21]应用米力农联合多巴酚丁胺治疗儿童早期重症手足口病,结果显示米力农+多巴酚丁胺组平均住院时间、呼吸机撤机时间明显少于其他各组,提示两药合用能够防止重症手足口病患儿由神经系统受累期向心肺功能衰竭前期或衰竭期进展。宋晓玲等^[22]应用米力农联合莨菪碱类药物治疗危重型手足口病患儿,能有效改善患儿末梢循环,提高内脏器官组织血氧含量,降低肺循环压力,有效预防神经源性肺水肿。李子雄^[23]将米力农应用于重症手足口病并心血管损害患者,在常规治疗基础上,对有血压升高、心率增快者加用米力农治疗,效果显著。王立君等^[24]对兔蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的作用及潜在机制进行研究,显示米力农在控制蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发展中起到了重要作用,可能在一定程度上通过增加一氧

化氮合成酶(eNOS)的蛋白表达起到缓解脑血管痉挛的作用。王洁^[25]应用米力农治疗手足口病合并病毒性脑炎并进行观察,显示早期加用米力农干预,可阻止重症病例向危重症进展。

4 结论

米力农作为一种磷酸二酯酶Ⅲ抑制剂,具有强心苷类及儿茶酚胺类药物的强心作用,可增加心肌收缩力,同时扩张动静脉,减轻心脏的前后负荷,但不增加心肌耗氧,能降低肺动脉压,减少右室收缩末期容积,不受 β 受体改变的影响^[26],对收缩功能不全及舒张功能不全的心衰均有效,且不会加重心肌损伤,在儿科领域已应用于急慢性心衰、先天性心脏病合并肺动脉高压及心衰的治疗,并可防治先天性心脏病术后右心衰竭、LCOS,还可用于先天性心脏病合并肺动脉高压及心衰患儿的术前干预、重症手足口病。近年来,米力农的脏器保护作用日益受到重视,雾化吸入米力农开始受到关注^[27-29],但在儿科尚未广泛应用,值得关注。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Shipley J B, Tolman D, Hastillo A, et al. Milrinone: basic and clinical pharmacology and chronic management [J]. Am J Med Sci, 1996, 311(6):286-291.
- [3] 徐淑云.中华临床药理学[M].北京:人民卫生出版社,2003:6.
- [4] 杨云华,刘丹莉,刘红雨.米力农对婴幼儿重症肺炎的心功能改善的临床研究[J].临床荟萃,2009,24(15):1352-1353.
- [5] 李同川,黄存才,张慧娟,等.米力农治疗小儿重症肺炎合并心衰的临床疗效及对心功能的影响[J].实用药物与临床,2013,16(8):699-700.
- [6] 宋卫娜,宋春华.米力农治疗婴幼儿重症肺炎合并心力衰竭疗效观察[J].菏泽医学专科学校学报,2011,23(1):23-24.
- [7] 边巴卓嘎,益西央宗.小儿高原性心脏病的治疗[J].西藏医药杂志,2006,27(2):1-2.
- [8] 王美英.米力农微泵给药治疗高海拔地区小儿心力衰竭的疗效观察[J].中国妇幼保健,2011,26(29):4622-4623.
- [9] 朱光照.米力农治疗儿童先天性心脏病合并肺炎的临床分析[J].中国医药指南,2012,10(17):192-193.
- [10] 秦小菀,杨红.米力农治疗儿童先天性心脏病合并肺炎及心力衰竭疗效分析[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(13):37-38.
- [11] 温晓春,蔡爱东.第二十三届全国儿科药理学学术会议论文集[C].中国药学会医院药专业委员会,2012:148-151.
- [12] 于运福,史景柏.米力农对先天性心脏病合并肺动脉高压患者肺氧合功能及肺循环动力学的影响[J].实用医学杂志,2012,28(3):469-470.
- [13] 谢利剑,滕国良,张育才,等.米力农对先天性心脏病并肺动脉高压及心力衰竭患儿的术前干预作用[J].实用儿科临床杂志,2009,24(13):1022-1024.
- [14] 周智恩,王道庄,何伦德,等.一氧化氮和米力农联合应用防治心脏病术后右心衰竭[J].四川医学,2010,31(6):789-792.
- [15] Hoffman T M, Wernovsky G, Atz A M, et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease [J]. Circulation, 2003, 107(7):996-1002.
- [16] 赵玉宏,孙艳,唐伟,等.婴幼儿心脏术后低心排34例预防应用米力农效果观察[J].陕西医学杂志,2013,42(1):34-35.
- [17] 刘海英.米力农联合常频通气治疗新生儿持续肺动脉高压疗效观察[J].儿科药学杂志,2014,20(1):14-16.
- [18] 徐立军.新生儿肺动脉高压米力农治疗的临床分析[J].中外医学研究,2011,9(29):33-34.
- [19] 韦毅.米力农治疗新生儿持续肺动脉高压31例临床观察[J].重庆医学,2010,39(16):2215-2216.
- [20] 张春荣,王妍,刘虹,等.263例天津地区手足口病流行状况分析[J].解放军预防医学杂志,2009,27(4):278-279.
- [21] 彭昌,罗孝美,程兴东,等.米力农联合多巴酚丁胺早期治疗儿童重症手足口病的疗效观察[J].遵义医学院学报,2011,34(5):499-501.
- [22] 宋晓玲,贾德兴,冯静,等.米力农联合茛菪碱类药物预防手足口病神经源性肺水肿的临床观察[J].辽宁医学院学报,2012,33(6):501-503.
- [23] 李子雄.米力农治疗手足口病并发心血管损害的疗效观察[J].首都医药,2013,10(10):45-46.
- [24] 王立君,邵正凯,牟青春,等.米力农对兔蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的影响[J].牡丹江医学院学报,2013,34(5):22-24.
- [25] 王洁.米力农治疗手足口病合并病毒性脑炎的疗效观察[J].中国卫生产业,2013,40(15):73-75.
- [26] 赵枫,徐志云,邹良建,等.正性肌力药单独或联合应用治疗重症冠脉旁路移植术后低心排的临床研究[J].第二军医大学学报,2005,26(6):707-708.
- [27] 郭宏伟,王武军.特异性磷酸二酯酶抑制剂在风湿性左心瓣膜病肺动脉高压患者围术期的应用研究[C].中国博士学位论文全文数据库,2012:114-115.
- [28] 王燕,牛玲,安新江.雾化吸入米力农与硝酸甘油对先天性心脏病患儿继发肺动脉高压效果的比较[C]//江浙沪儿科学术年会暨浙江省医学会儿科学分会学术年会,儿内科学疾病诊治新进展国家级学习班论文集汇编,2012:480.
- [29] 韩洁,王占恩.米力农静脉滴注致严重低血压1例[J].中国实用医药,2011,6(23):181.

(收稿时间:2014-09-24 修回时间:2014-10-28)