

• 临床研究 •

## 培哚普利和坎地沙坦倍增剂量治疗老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭疗效观察

胡佳勇, 王红勇, 曾春雨, 张 晔, 袁 东, 刘 质, 杨 剑, 王旭开

**【摘要】** 目的 评估培哚普利和坎地沙坦倍增剂量对老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭的疗效。方法 218例老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者随机分为3组:培哚普利组(4 mg/d治疗2周后改用8 mg/d)、坎地沙坦组(4 mg/d治疗2周后改用8 mg/d)、对照组(常规抗心力衰竭治疗,不用血管紧张素转换酶抑制剂),治疗24周,观察患者治疗前后坐位血压、血清高敏C反应蛋白(hsCRP)、脑钠肽、左室质量指数(LVMI)的变化,并记录治疗期间的不良反应。结果 培哚普利组治疗后LVMI、血清脑钠肽、hsCRP均明显下降( $P<0.05$ );坎地沙坦组血清LVMI、脑钠肽亦出现下降,但无统计学意义,而血清hsCRP则显著降低( $P>0.05$ );3组抗心力衰竭治疗的有效率分别为:培哚普利组84.9%,坎地沙坦组69.3%,对照组52.0%,3组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。培哚普利组不良反应发生率最高(15.1%),其中咳嗽副反应发生率为6.5%,而双下肢水肿发生率对照组明显高于治疗组( $P<0.05$ )。结论 培哚普利和坎地沙坦倍增剂量治疗均能减轻左室肥厚,对于老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者耐受性较好。

**【关键词】** 老年人;心脏瓣膜疾病;心力衰竭;培哚普利;坎地沙坦

**【中图分类号】** R542.5

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-5403(2010)06-0512-04

## Double dosage of perindopril and candesartan for treatment of elderly heart failure patients with degenerative valvular disease

HU Jiayong, WANG Hongyong, ZENG Chunyu, et al

Department of Cardiology, Daping Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

**【Abstract】** Objective To evaluate the therapeutic effects of double dosage of perindopril and candesartan in the elderly heart failure (HF) patients with degenerative valvular disease. Methods A total of 218 elderly HF patients with degenerative valvular disease were divided into three groups: perindopril group, candesartan group, and control group. In perindopril group, the patients received 2-week perindopril treatment at daily dosage of 4mg, then the dosage changed to 8mg. In candesartan group, the treatment regimen was similar to that in perindopril group, except that perindopril was replaced by candesartan. In control group, the patients received routine treatment. After 24-week treatment, the adverse reactions, serum high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), brain natriuretic peptide (BNP), and left ventricular mass index (LVMI) were determined. Results The serum hsCRP, BNP and LVMI decreased significantly in perindopril group ( $P<0.05$ ). In candesartan group, the serum LVMI and BNP decreased, but with no significance ( $P>0.05$ ), while serum hsCRP decreased significantly ( $P<0.05$ ). The effectiveness rate was 84.9%, 69.3%, and 52% in perindopril, candesartan, and control groups, respectively, with significant difference among 3 groups ( $P<0.05$ ). The adverse reaction was most obvious in perindopril group (15.1%), among which, coughing incidence accounted for 6.5%. The Lower limb edema was the most obvious in control group (6%,  $P<0.05$ ). Conclusion Both perindopril and candesartan can alleviate left ventricular hypertrophy and afford good tolerance to the elderly HF patients with degenerative valvular disease.

**【Key words】** elderly; valvular heart diseases; heart failure; perindopril; candesartan

我国老年退行性心脏瓣膜病发病率正呈明显上升趋势,所引起的心力衰竭至今为止仍是心血管疾病死亡的主要原因之一。近年流行病学研究证实,老年退行性心脏瓣膜病患者存在血管壁炎性反应,炎性反应参与了瓣膜病的发生发展<sup>[1]</sup>。培哚普利是一种高选择性血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI),通过高度选择性抑制血管紧张素转换酶活性,减少血管紧张素Ⅱ生成,可逆转心室重塑作用,世界卫生组织已将其作为治疗心力衰竭的基石,而且其特有的减少缓激肽生成的“平衡作用”,大大降低了咳嗽副反应发生率<sup>[2,3]</sup>。增加 ACEI 剂量对老年退行性心脏瓣膜病合并心力衰竭患者是否有更好的疗效,目前尚未见报道。本研究以老年退行性心脏瓣膜病心力衰竭患者为研究对象,采用倍增剂量的培哚普利和坎地沙坦治疗,观察对入选患者血清高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)的影响和心室肥厚的治疗效果,并记录倍增剂量治疗的不良反应。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 根据 1999 年 NYHA 心功能分级,选择 2006 年 9 月至 2009 年 10 月我科门诊及住院的老年退行性心脏瓣膜病合并心力衰竭患者 218 例,心功能在Ⅱ~Ⅲ级。将患者随机分为培哚普利组[(93 例,男 43 例,女 50 例,平均年龄(62±9)(60~85)岁]及坎地沙坦组[75 例,男 39 例,女 36 例,平均年龄(62±10)(61~80)岁]。另设对照组 50 例,男 24 例,女 26 例。平均年龄(75±7)(68~84)岁。三组在性别、年龄、用药前血压、心率、均无显著差异( $P>0.05$ ;表 1)。排除年龄 $>90$  岁,血压 $\geq 180/110$  mmHg,心、脑、肾并发症功能不全,双侧肾动脉狭窄,高钾血症及其他不宜使用的患者,并剔除患有高血压、各种慢性感染、肿瘤、风湿性瓣膜病、心肌病、结缔组织等影响血清 hsCRP 水平的患者。

**1.2 研究药品及方法** 培哚普利为法国施维雅国际公司生产,坎地沙坦为重庆西南合成制药厂生产。各组药物起始剂量均为 1 片/d(培哚普利 4 mg/d,坎地沙坦 4 mg/d),治疗 2 周后倍增剂量(培哚普利 8 mg/d,坎地沙坦 8 mg/d),所有患者总的疗程均为 24 周。同时,三组均用常规抗心力衰竭治疗。入院后均限盐、低脂饮食,积极治疗心力衰竭病因及诱因。6 min 步行距离(6 minutes walk test, 6MWT)方法采用 Bittner 等报道的方案,即在 30 m 长直走廊的中间和两端各放一把椅子,备患者

休息。鼓励患者在 30 m 长直走廊上尽最大可能来回行走,以 6 min 内步行完成的最大距离为试验结果。试验前让患者了解试验过程和环境,试验过程中若患者出现头昏、心绞痛、呼吸困难等症状立即停止试验。必要时允许患者放慢脚步或停下来休息,但要在受试者感觉良好时,让他继续行走,到 6 min 时终止试验。疗效评价:6 min 内若步行距离增加 $>450$  m 为显效、50~450 m 为有效、 $<150$  m,表示无效。

**1.3 hsCRP 和 BNP 测定** 所有研究对象均于清晨空腹抽取静脉血 3 ml 置于普通干试管中,离心取血清检测。hsCRP 的测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),高灵敏度定量测定 CRP 浓度,BNP 测定采用放射免疫试剂盒检测。

**1.4 超声心动图检测** 采用惠普 SONO 5500 型彩色超声心动图机,以 Simpson 法检测 CHF 患者的左室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)。超声心动图检查固定专人操作,分别于服药前 1~2 d、服药后 6 个月检查 1 次,测定左室收缩末期内径、左室舒张末期内径、左室舒张末期容量、左室收缩末期容量、室间隔厚度、左室后壁厚度、左室射血分数和短轴缩短率( $\Delta D$ ),Devereux 公式计算左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS12.0 行配对  $t$  检验、方差分析及一般统计学的计算,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,  $P<0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 倍增剂量治疗对患者血压和心率的影响** 培哚普利组患者 93 例,显效率 68.9%(64/93),总有效率 84.9%(79/93);坎地沙坦组 75 例,显效率 54.6%(41/75),总有效率 69.3%(52/75);对照组 50 例显效率 42.0%(21/50)总有效率 52.0%(26/50)。

**2.2 倍增剂量的培哚普利和坎地沙坦治疗对患者血清 hsCRP 和 BNP 和心室重构的影响** 老年退行性心脏瓣膜病合并心力衰竭患者给予倍增剂量的培哚普利和坎地沙坦治疗后,可明显降低患者 BNP、hsCRP 水平( $P<0.05$ ),并且超声心动图检测发现明显逆转患者的心室肥厚( $P<0.05$ )。坎地沙坦组对纠正上述心衰指标和逆转心室肥厚有明显疗效(表 2)。

**2.3 不良反应** 三组不良反应不同表现为双下肢水肿、双肺啰音、头昏、头痛、心悸、皮疹、体位性低血压和咳嗽(表 3)。其中培哚普利组仅出现了头昏和咳嗽,咳嗽发生率为 6.5%,远高于坎地沙坦组(1.2%)。

表 1 三组患者治疗前后血压、心率变化

| 组别    | n  | 收缩压(mmHg) |        |         | 舒张压(mmHg) |      |        | 心率差      |
|-------|----|-----------|--------|---------|-----------|------|--------|----------|
|       |    | 用药前       | 用药后    | 血压差     | 用药前       | 用药后  | 血压差    |          |
| 培哚普利组 | 93 | 158±20    | 119±19 | 28±21*  | 93±12     | 67±8 | 13±112 | 1.1±9.1* |
| 坎地沙坦组 | 75 | 155±16    | 114±11 | 21±18** | 91±11     | 70±9 | 11±11  | 4.4±6.8# |
| 对照组   | 50 | 156±17    | 90±9   | 25±15   | 122±10    | 68±7 | 13±11  | 8.6±1.1  |

注:与坎地沙坦组比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.01$ ;与对照组比较,# $P<0.05$

表 2 各组患者 LVMI、hsCRP、BNP、6MWT 的变化( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | n  | hsCRP(mg/L) |          | BNP( $\mu$ g/L) |         | LVMI(g/m <sup>2</sup> ) |        | 6MWT(min) |         |
|-------|----|-------------|----------|-----------------|---------|-------------------------|--------|-----------|---------|
|       |    | 治疗前         | 治疗后      | 治疗前             | 治疗后     | 治疗前                     | 治疗后    | 治疗前       | 治疗后     |
| 培哚普利组 | 93 | 2.58±0.37   | 1.5±0.4* | 516±24          | 193±19* | 118±9                   | 90±7*  | 261±47    | 403±51* |
| 坎地沙坦组 | 75 | 2.36±0.28   | 1.3±0.6* | 489±34          | 189±21* | 122±12                  | 93±10* | 255±31    | 390±46* |
| 对照组   | 50 | 1.92±0.61   | 1.7±0.6  | 99±7            | 91±13   | 78±6                    | 77±5   | 273±46    | 352±68* |

注:hsCRP:血清高敏 C 反应蛋白;BNP:脑钠肽;LVMI:左室质量指数;6MWT:6 min 步行距离。与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 3 三组不良反应发生率[n(%)]

| 组别    | n  | 双下肢水肿   | 双肺啰音   | 头昏     | 咳嗽      | 夜间阵发端坐呼吸 | 心悸     | 体位性低血压 | 总计       |
|-------|----|---------|--------|--------|---------|----------|--------|--------|----------|
| 培哚普利组 | 93 | 1(1.1)  | 3(3.2) | 2(2.2) | 6(6.5)* | 3(3.2)   | 2(2.2) | 1(1.1) | 14(15.1) |
| 坎地沙坦组 | 75 | 1(1.3)  | 2(2.6) | 3(4.0) | 1(1.3)  | 2(2.6)   | 1(1.3) | 1(1.3) | 10(13.3) |
| 对照组   | 50 | 3(6.0)* | 2(4.0) | 1(2.0) | 0(0.0)  | 4(8.0)   | 1(2.0) | 1(2.0) | 12(24.0) |

注:与坎地沙坦组比较,\* $P<0.05$

### 3 讨论

近年来 ACEI 广泛应用于治疗心力衰竭,其机制主要是通过抑制血管紧张素转换酶减少血管紧张素 II 的生成,抑制心肌重塑而起到降压和治疗心力衰竭的作用<sup>[4,5]</sup>。ACEI 还有改善胰岛素抵抗、保护血管、抑制局部炎症、逆转心肌肥厚、减少蛋白尿等心、脑、肾保护作用,因此 ACEI 不仅在高血压患者具有较好的降压效果,而且在合并有肥胖、血脂紊乱、糖尿病等及代谢综合征及心力衰竭方面的治疗中具有相对较好的效应<sup>[6]</sup>。ACEI 要求从小剂量逐渐递增至靶剂量或最大耐受剂量,但目前临床上小剂量应用非常普遍,大剂量的 ACEI 对血流动力学、神经内分泌可能产生更大的作用,亦存在增加副作用的风险。为了解增强剂量的培哚普利和坎地沙坦对重庆地区老年退行性瓣膜病合并心衰患者的疗效,我们向应用基础剂量的培哚普利和坎地沙坦治疗 2 周后采用倍增剂量治疗,分析对老年退行性瓣膜病合并心衰患者 hsCRP 和 BNP 的影响,

并结合 6 min 步行试验、心脏 B 超,观察倍增剂量治疗对心衰患者症状、心功能、心室肥厚的变化,并记录发生的副作用。结果发现,不论是培哚普利或坎地沙坦,采用倍增剂量治疗后,与心衰严重程度相关的 hsCRP 和 BNP 均出现明显下降,并且患者的步行能力和心室质量指数亦明显得到改善,与国外文献报道吻合<sup>[7]</sup>,提示倍增剂量的培哚普利和坎地沙坦对改善老年退行性瓣膜病合并心衰患者的症状和逆转心室重构均有明显的疗效。

但作为 ACEI 类药物,咳嗽往往使患者在治疗过程中不能耐受而终止治疗。其致咳嗽的机制仍未完全阐明,原因可能为在抑制血管紧张素转换酶的同时也抑制了缓激肽释放酶—缓激肽系统,导致缓激肽蓄积<sup>[8]</sup>。培哚普利的高度选择性表现为在机制上可延缓缓激肽水解,从而延缓了缓激肽释放,平衡了缓激肽蓄积作用,因此咳嗽发生率低于同类 ACEI 类药物<sup>[9]</sup>。多项研究报道培哚普利咳嗽发生率虽然较低,如培哚普利预防卒中复发研究(PROGRESS)研究中服用培哚普利 4 mg 发生咳嗽而退

出的患者仅2.2%,稳定性冠脉病培哚普利减少心脏事件欧洲试验研究(EUROPA)研究中,服用培哚普利8 mg咳嗽发生率也只有2.7%<sup>[10]</sup>,本研究培哚普利组的咳嗽发生率为6.5%,明显高于坎地沙坦组(1.3%),可能与本组老年退行性瓣膜病心衰时存在双肺淤血有关,但也低于国内报道的其他ACEI类药物(10%~20%)<sup>[11]</sup>。临床研究表明hsCRP与炎症介质稳定性存在密切关系<sup>[12,13]</sup>。本研究结果亦显示,老年退行性瓣膜病合并心力衰竭时hsCRP水平显著高于健康对照组( $P<0.01$ ),提示炎症反应可能参与了老年退行性瓣膜病心力衰竭的发生发展。

总之,培哚普利具有确切的抗心衰效果,坎地沙坦不良反应发生率较低,为心力衰竭、特别是老年退行性心脏瓣膜病患者提供了一种新的选择,可以广泛应用于老年退行性心脏瓣膜病合并心力衰竭的临床治疗。

#### 【参考文献】

- [1] Brugs JJ, Ferrari R, Smoons ML. Angiotensin-converting enzyme inhibition by perindopril in the treatment of cardiovascular disease[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7(4): 345-360.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(2): 97-106.
- [3] 吕 筠,李立明. 血管紧张素转换酶抑制剂致干咳机制的研究进展[J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(1): 1-4.
- [4] Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(3): 260-267.
- [5] Wilson AM, Swan JD, Ding H, *et al.* Widespread vascular production of C-reactive protein (CRP) and a relationship between serum CRP, plaque CRP and intimal hypertrophy[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(1): 175-181.
- [6] Grigioni F, Avierinos JF, Ling LH, *et al.* Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation: determinants and long-term outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(1): 84-92.
- [7] Cohen-Solal A, McMurray JJ, Swedberg K, *et al.* Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Programme[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(24): 3022-3028.
- [8] Kindermann M, Reil JS, Pleske B, *et al.* Heart failure with normal left ventricular ejection fraction: what is the evidence[J]? *Trends Cardiovasc Med*, 2008, 18(8): 280-292.
- [9] Passantino A, Lagiolo R, Mastropasqua F, *et al.* Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 99-105.
- [10] Tan LB, Williams SG, Goldspink DF. From CONSENSUS to CHARM—how do ACEI and ARB produce clinical benefits in CHF[J]? *Intern J Cardiol*, 2004, 94(2-3): 137-141.
- [11] Fett JD. ACEI and ARB may also benefit CHF through immune system modulation (down-regulation of immune system) [J]. *Intern J Cardiol*, 2005, 103(1): 107.
- [12] Francesco G, Avierinos JF, Lieng H, *et al.* Atrial fibrillation complicating the course of degenerative mitral regurgitation, determinants and long-term outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(1): 84-92.
- [13] Periaswamy V, Nasrin KK, Kevin G, *et al.* Predictors of short term mortality in heart failure—insights from the Euro Heart Failure survey[J]. *Intern J Cardiol*, 2010, 138(1): 63-69.

(收稿日期:2009-00-00;修回日期:2010-00-00)