

不同剂量培哚普利对充血性心力衰竭患者心脏功能的影响

常海英*,江永红,杨刚,刘地川,邓昌明,黄晶[#](重庆医科大学附属第二医院心血管内科,重庆 400010)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1850-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.09

摘要 目的:观察不同剂量培哚普利对充血性心力衰竭(CHF)患者心脏功能的影响。方法:135例CHF患者按随机数字表法分为对照组(68例)和观察组(67例)。两组患者均给予利尿药、 β 受体阻滞药等常规治疗后,对照组患者给予培哚普利,起始剂量为2 mg,根据患者情况每间隔1~2周加量2 mg,靶剂量为2~4 mg/d;观察组患者给予培哚普利,起始剂量为2 mg,根据患者情况每间隔1~2周加量2 mg,靶剂量为8~10 mg/d。如果加量过程中出现咳嗽、血压降低时则维持原有剂量。两组患者至靶剂量后均维持治疗6个月。观察两组患者治疗前后6 min步行距离、血浆脑钠肽(BNP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血钾、肌酐、左室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)。结果:治疗前两组患者心功能各指标、6 min步行距离、SBP、DBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者LVESD、LVEDD、BNP、SBP、DBP均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;LVEF、6 min步行距离显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血钾、肌酐及不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:高剂量培哚普利改善CHF患者的心脏功能效果优于常规剂量,安全性较好。

关键词 培哚普利;充血性心力衰竭;心脏功能;剂量

Effects of Different Dose of Perindopril on Cardiac Function in Patients with Congestive Heart Failure

CHANG Hai-ying, JIANG Yong-hong, YANG Gang, LIU Di-chuan, DENG Chang-ming, HUANG Jing (Dept. of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of different dose of perindopril on cardiac function in patients with congestive heart failure (CHF). METHODS: 135 CHF patients were randomly divided into control group ($n=68$) and observation group ($n=67$). Both groups were given conventional treatment of diuretics and β -blockers; control group was given perindopril 2 mg firstly, increasing to target dose of 2-4 mg/d by increasing 2mg every 1 or 2 weeks according to the conditions of patients; observation group was given perindopril 2 mg firstly, increasing to target dose of 8-10 mg/d by increasing 2 mg every 1 or 2 weeks according to the conditions of patients. If cough and the reduction of blood pressure appeared in the process of adding amount, the dose maintained original level. Both groups received target dose of drugs after consecutive 6 months. The 6-min walking distance, plasma brain natriuretic peptide (BNP), SBP, DBP, serum potassium, creatinine, LVESD, LVEDD and LVEF were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: Before treatment, heart function index, 6-min walking distance, SBP and DBP of both groups had no statistical significance ($P>0.05$). LVESD, LVEDD, BNP, SBP and DBP of both groups after treatment were significantly lower than before, and those of observation group was lower than those of control group; LVEF and 6-min walking distance was significantly higher than before, and those of observation group was higher than those of control group; there was statistical significance ($P<0.05$); the difference of serum potassium, creatinine and the incidence of ADR had no significant difference between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). CONCLUSIONS: perindopril can improve cardiac function in patients with congestive heart failure with good security.

KEYWORDS Perindopril; Congestive heart failure; Cardiac function; Dose

充血性心力衰竭(CHF)是心血管疾病最常见、最主要的死亡原因。流行病学调查显示,心力衰竭的患病率为1%~10%,每年的新发病率高达1%^[1]。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)通过抑制肾素-血管紧张素系统,减少血管紧张素II合成和缓激肽降解,使血管扩张、抑制心肌重塑,改善心脏功能^[2]。ACEI是慢性心力衰竭治疗指南推荐的一线药物^[3-4]。而培哚普利是强效和长效血管紧张素转换酶抑制剂的代表药物

之一,同时也是临床常用药物之一。尽管有证据显示高剂量ACEI可降低心血管死亡率及非致命性心肌梗死发生率^[5],但在临床研究中ACEI应用剂量偏低^[6]。为此,笔者观察了不同剂量培哚普利对CHF患者心脏功能的影响,以为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年1月—2013年6月我院收治的135例CHF患者,其中男性83例,女性52例,年龄53~78岁,平均年龄(62.73 ± 7.21)岁,均符合2007年版《中国慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[3]中慢性心力衰竭诊断标准。纳入标准:(1)入选前4周末使用过ACEI药物;(2)按照纽约心脏病学会(NYHA)^[7]心功能分级为II~III级。排除标准:(1)风湿性心脏病、先天性

* 医师,硕士研究生。研究方向:介入医学与超声医学。电话:023-63693702。E-mail:changhaiying123@163.com

[#] 通信作者:主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:心血管内科学、介入医学与超声医学、心血管药物。电话:023-63693038。E-mail:huangjing_9901@yahoo.com

心脏病及肺源性心脏病者；(2)肝源性、肾源性因素引起的心力衰竭者；(3)合并有其他脏器疾病者，如肾功能异常、恶性肿瘤等；(4)妊娠或哺乳期妇女；(5)过敏体质或对多个药物过敏者；(6)依从性差者。将所有患者按随机数字表法分为对照

组(68例)和观察组(67例)。本研究方案经我院医学伦理委员会批准，所有患者及其家属均知情同意且签署了知情同意书。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性，详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性/女性，例	平均年龄，岁	病程，月	合并疾病类型，例				NYHA心功能分级，例	
					高血压	冠心病	高血压合并冠心病	扩心病	Ⅱ级	Ⅲ级
对照组	68	42/26	63.43±7.14	24.56±19.75	15	24	22	7	24	44
观察组	67	41/26	61.67±5.20	23.73±21.45	13	25	23	6	22	45

1.2 治疗方法

两组患者均给予利尿药、β受体阻滞药等常规治疗后，对照组患者给予培哚普利(天津施维雅药业)，起始剂量为2 mg，根据患者情况每间隔1~2周加量2 mg，至靶剂量为2~4 mg/d；观察组患者给予培哚普利，起始剂量为2 mg，根据患者情况每间隔1~2周加量2 mg，至靶剂量为8~10 mg/d^[8]。如果加量过程中出现咳嗽、血压降低时则维持原有剂量。两组患者至靶剂量后均维持治疗6个月。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后6 min步行距离、血浆脑钠肽(BNP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血钾、肌酐、心功能指标，包括左室收缩末内径(LVESD)、左室舒张末内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)及不良反应发生情况。

采用干式快速定量心肌梗死/心力衰竭诊断检测仪(美国Biosite公司)检测BNP。采用7600-020型全自动生化分析仪(日立株式会社)测定血钾、肌酐。

1.4 随访

随访治疗过程中，记录每月因心力衰竭加重再次入院率以及猝死发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用配对t检验，组间数据比较采用随机t检验；计数资料以率表示，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 完成试验情况

观察组患者中有4例因出现持续性干咳，1例因发生直立性低血压退出；对照组患者中1例因干咳不能忍受，1例因发生直立性低血压退出。

2.2 两组患者治疗前后心功能各指标比较

治疗前两组患者心功能各指标比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者LVESD、LVEDD、BNP均显著低于同组治疗前，且观察组低于对照组；LVEF显著高于同组治疗前，且观察组高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，详见表2。

2.3 两组患者治疗前后6 min步行距离、SBP、DBP比较

治疗前两组患者6 min步行距离、SBP、DBP比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者SBP、DBP均显著低于同组治疗前，且观察组低于对照组，但均处于正常范围内；6 min步行距离均显著高于同组治疗前，且观察组高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)，详见表3(1 mm Hg=0.133

kPa)。

表2 两组患者治疗前后心功能各指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of cardiac function index parameters between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LVEDD,mm	LVESD,mm	LVEF,%	BNP,pg/ml
对照组	66	治疗前	64.99±3.99	60.16±1.30	36.18±1.17	817.72±256.12
		治疗后	56.28±0.91*	50.05±2.35*	41.28±1.56*	545.03±184.85*
观察组	62	治疗前	65.57±2.45	53.88±4.87	35.60±0.95	824.43±197.13
		治疗后	53.81±3.15**	45.88±3.26**	46.11±1.35**	265.53±119.73**

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：[#] $P<0.05$
vs. same group before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: [#] $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后6 min步行距离、SBP、DBP比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of 6-min walking distance, SBP and DBP between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	SBP,mm Hg	DBP,mm Hg	6 min步行距离,m
对照组	66	治疗前	123.00±5.04	76.67±6.54	232.00±12.12
		治疗后	110.70±7.46*	72.00±5.66*	317.67±1.66*
观察组	62	治疗前	125.20±3.90	77.03±4.22	236.67±2.52
		治疗后	103.13±4.56**	67.93±2.10**	416.33±6.66**

与同组治疗前比较：* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较：[#] $P<0.05$
vs. same group before treatment: * $P<0.05$; vs. control group after treatment: [#] $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后血钾和肌酐比较

两组患者治疗前、后血钾和肌酐比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，详见表4。

表4 两组患者治疗前后血钾和肌酐比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of serum potassium and creatinine between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	血钾,mmol/L	肌酐,μmol/L
对照组	66	治疗前	4.01±0.24	94.67±5.86
		治疗后	4.10±0.07	95.10±6.92
观察组	62	治疗前	4.09±0.21	95.33±3.91
		治疗后	4.15±0.15	95.90±5.11

2.5 不良反应

观察组患者出现4例持续性干咳，1例直立性低血压，不良反应发生率为7.46%；对照组患者出现1例持续性干咳，1例直立性低血压，不良反应发生率为2.94%。两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 随访

观察组患者出现9例因心力衰竭加重再次入院，再次入院率为14.5%；对照组患者出现12例因心力衰竭加重再次入院，

再次入院率为18.2%,两组患者再次入院率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者随访期间均未发生心血管猝死事件。

3 讨论

CHF是各种心脏结构或功能的改变,导致心脏排血量减少,不能满足机体代谢需要,同时合并静脉血回流受阻所引发的一系列症状和体征。它是冠心病、高血压及扩张性心肌病等多种心血管疾病的最终归宿,也是最主要的死亡原因^[4]。随着研究的不断深入,发现血管紧张素系统(RAS)激活是心力衰竭患者主要的神经体液代偿机制之一。ACEI通过阻止RAS的激活减轻水钠潴留、扩张血管,减轻心脏负荷;同时,可抑制激肽释放酶-激肽系统(K-Ks),限制心肌重塑。BNP是由心肌细胞所分泌,心力衰竭时心室壁张力增加,BNP释放入血,血浆BNP水平升高,故可根据BNP水平的变化判断心功能的变化。同时,BNP也是欧洲心脏病协会和美国心脏协会指定的唯一诊断心力衰竭的血清标志物,也是评价心力衰竭治疗是否有效的指标^[8]。

培哚普利可抑制血管紧张素转换酶,减少血液和组织血管紧张素Ⅱ,舒张小动脉、减轻水钠潴留和心脏前后负荷;同时,还可减弱血管紧张素相关的交感神经活性和抑制去甲肾上腺素释放,使交感神经活性下降,减低心脏后负荷并引起前负荷一定程度下降;此外,还可减少缓激肽降解,改善心肌重塑。尽管有研究表明高剂量ACEI有更多的临床获益^[9],然而CHF患者需在配合其他药物治疗下从极小剂量开始逐渐加量至靶剂量。由于加量持续时间长,临床实施困难,且ACEI可引起低血压、肾功能一过性恶化等副作用,故目前ACEI的临床应用剂量偏低^[4,6]。梁健球等^[10]从能量代谢角度比较了给予培哚普利高剂量(8 mg)与常规剂量(4 mg)对CHF患者心脏功能的影响,发现培哚普利高剂量组患者心脏结构指标及能量消耗指标降低更明显,证实高剂量培哚普利可更明显抑制心肌重塑,改善左心室功能。徐贤雄等^[11]也发现给予8 mg培哚普利可提高慢性心力衰竭患者运动耐量,改善心肺功能,表明该剂量安全、可行。

本研究结果显示,两组患者LVESD、LVEDD、BNP均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;LVEF显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义,与宋浩明等^[12]的研究结果一致,表明高剂量培哚普利可更显著地降低BNP水平,更有效地改善心脏功能,抑制心肌重塑。Cleland JG等^[13]研究表明,高剂量培哚普利可以降低CHF患者1年后因心力衰竭加重的再次入院率。本研究结果显示,两组患者因心力衰竭加重再次入院率比较,差异无统计学意义,考虑可能与随访时间较短有关。本研究结果还显示,两组患者治疗前后血钾、肌酐及不良反应发生率比较,差异无统计学意义,与Ryder M等^[6]的研究结果一致,表明高剂量培哚普利治疗CHF安全性较好。

综上所述,高剂量培哚普利改善CHF患者的心脏功能效果优于常规剂量,安全性较好。由于纳入观察样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] Pearte CA, Furberg CD, O'Meara ES, *et al.* Characteris-

tics and baseline clinical predictors of future fatal versus nonfatal coronary heart disease events in older adults: the Cardiovascular Health Study[J]. *Circulation*, 2006, 113(18):2177.

[2] Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, *et al.* Beneficial effect of perindopril on cardiac sympathetic nerve activity and brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: comparison with enalapril[J]. *Circ J*, 2008, 72(5):740.

[3] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.2007中国慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076.

[4] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1787.

[5] Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ, *et al.* Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: the EUROPA trial[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, 5(6):1037.

[6] Ryder M, Travers B, Timmons L, *et al.* Specialist nurse supervised in-hospital titration to target dose ACE inhibitor-is it safe and feasible in a community heart failure population? [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2003, 2(3):183.

[7] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:169-170.

[8] de Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure: the versatile neurohormone [J]. *Chest*, 2004, 125(2):652.

[9] Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, *et al.* Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group [J]. *Circulation*, 1999, 100(23):2312.

[10] 梁健球,白书昌,许顶立,等.心肌梗死后心力衰竭患者经不同剂量培哚普利治疗后心肌能量消耗水平的变化[J].南方医科大学学报,2012,32(12):1673.

[11] 徐贤雄,李贺,欧细平,等.不同剂量ACEI对收缩性心力衰竭患者血浆BNP水平的影响[J].中国现代医学杂志,2010,20(22):3504.

[12] 宋浩明,张佳,邓兵,等.血管紧张素转换酶抑制剂对慢性心力衰竭患者脑钠肽和去甲肾上腺素的作用[J].中华医学杂志,2005,85(25):1737.

[13] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, *et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19):2338.

(收稿日期:2014-02-22 修回日期:2014-03-22)