

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00675

厄贝沙坦联合雷米普利在风湿性心脏病慢性心力衰竭患者中的作用

丁平¹, 李莉^{1*}, 徐志云¹, 韩林¹, 何斌¹, 胡莹²

1. 第二军医大学长海医院心胸外科, 上海 200433

2. 第二军医大学卫生勤务学系卫生统计学教研室, 上海 200433

[摘要] 目的: 观察厄贝沙坦联合雷米普利在风湿性心脏病慢性心力衰竭患者中的作用。方法: 120例风心病瓣膜置换术后慢性心力衰竭患者随机分为试验组(60例)和对照组(60例)。所有患者常规给予雷米普利 5 mg, 1/d 治疗, 试验组加用厄贝沙坦 150 mg, 1/d。随访 6 个月, 观察指标为心功能(纽约心脏协会, NYHA)分级、6 min 步行实验、超声心动图各参数。结果: 治疗 6 个月, 试验组较对照组心功能分级、6 min 步行实验、超声心动图各项指标(左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、左室射血分数、短轴缩短率)均改善明显($P < 0.05$)。结论: 厄贝沙坦联合雷米普利可显著改善风心病慢性心力衰竭患者心功能、逆转心室重塑。

[关键词] 厄贝沙坦; 雷米普利; 慢性心力衰竭; 风湿性心脏病

[中图分类号] R 541.61

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2008)06-0675-04

Ramipril in combination with irbesartan for treatment of chronic heart failure in patients with rheumatic heart disease

DING Ping¹, LI Li^{1*}, XU Zhi-yun¹, HAN Lin¹, HE Bin¹, HU Ying²

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Health Statistics, Faculty of Medical Services, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the effectiveness of irbesartan in combination with ramipril for treatment of chronic heart failure in patients with rheumatic heart disease (RHD). **Methods:** A total of 120 RHD patients with chronic heart failure were randomized into treatment group ($n=60$) and control group ($n=60$) after valve replacement. All patients received regular ramipril treatment (5 mg/d); treatment group were also given irbesartan (150 mg/d). The patients were followed up for 6 months. The indices of observation included cardiac function (NYHA Class), 6-Minute Hall-Walk distance, and echocardiographic parameters. **Results:** Six months later the cardiac function in the treatment group was obviously improved compared with the control group; the patients in the treatment group had significant increase in 6-Minute Hall-Walk distance and improvement in echocardiographic parameters (left ventricle end-systolic diameters, end-diastolic diameter, ejection fraction, fractional shortening, $P < 0.05$). **Conclusion:** Irbesartan in combination with ramipril can obviously improve the cardiac function and reverse ventricle remodeling in RDH patients with chronic heart failure.

[KEY WORDS] irbesartan; ramipril; chronic heart failure; rheumatic heart disease

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6): 675-678]

慢性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)是各种心血管疾病发展的终末阶段, 有很高的病死率和致残率。近年来随着循证医学和基础研究的进展, 证明在 CHF 的发生和发展过程中, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin system, RAS)的激活发挥着重要的作用, 并创立了以调控神经内分泌紊乱为基础的新的心力衰竭治疗模式^[1]。针对 RAS 在 CHF 病程中的过度激活, 血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor,

ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)类药物应用日趋广泛。国外已有很多 ACEI 类和 ARB 类药物在 CHF 中作用的临床试验, 已证明能减少 CHF 的病残率和病死率^[2-3]。但这些研究对象均为高血压病、冠心病、心肌梗死后引起的 CHF, 尚未见到对风湿性心脏病心力衰竭患者进行的研究。这可能与风湿性心脏病在国外发病率较低有关。而据统计, 我国成人中有 1.99% 存在风湿性瓣膜病变, 特别是病程较长的老

[收稿日期] 2007-12-08

[接受日期] 2008-03-27

[作者简介] 丁平, 硕士, 主治医师. E-mail: dingping153@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25074733, E-mail: liliHBS@163.com

年患者,所占比例更高^[4]。本研究观察了厄贝沙坦联合雷米普利对风湿性心脏病 CHF 患者心功能及左心室重塑的影响。

1 资料和方法

1.1 试验对象 选择2005年6月至2006年12月在我科住院的120例风心瓣膜置换术后的CHF患者。年龄(65±8)岁,女性51例,男性69例。均为纽约心脏协会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅲ级和心脏超声显示左室射血分数(LVEF)<50%者。所有患者院外规律服用雷米普利>3个月,同时未服用过ARB类药物的时间>3个月。均签署知情同意书,并报请第二军医大学长海医院医学伦理委员会批准。

1.2 试验方案 所有患者随机分为试验组(60例)和对照组(60例),组间一般临床情况无差异(表1)。试验组给予厄贝沙坦150mg+雷米普利5mg,1次/d(商品名分别为安博维和瑞泰,赛诺菲圣德拉堡民生药业生产),若患者基础血压较低,厄贝沙坦可从75mg开始逐渐加量至150mg。对照组继续给予雷米普利5mg/d。所有患者均常规使用利尿剂、洋地黄类、β受体阻滞剂等治疗CHF药物,两组间常规用药无差异。

1.3 随访方法 所有患者入组前均行6min步行实验(6MHW)记录步行距离。常规检查肝、肾功能;测量血压、心率(HR);心电图;超声心动图测量左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVESd)、左室射血分数(LVEF)、短轴缩短率(FS);在治疗6个月后再次进行上述检查并临床评价心功能分级。观察用药期间不良反应情况,有严重不良反应或不能耐受者可停止试验。

表1 两组 CHF 治疗前一般情况

Tab 1 Baseline clinical data of the patients

(n=60)

Index	Control group	Trial group
Sex(female/male)	25/35	26/34
Age(year)	64±9	65±7
Mitral valve replacement n	21	19
Aortic valve replacement n	29	28
Double valve replacement n	10	13
NYHA function class n		
Ⅱ	33	32
Ⅲ	27	28
Systolic blood pressure p/mmHg	135±18	135±20
Diastolic blood pressure p/mmHg	87±10	86±11
β-Blockers n	33	31
Diuretics n	46	45
Digoxin n	35	34

1 mmHg=0.133 kPa

1.4 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用SPSS 13.0 统计软件,对数据进行 t 检验。

2 结果

所有入组患者均顺利完成试验,治疗期间无因严重不良反应或不能耐受而中途退出者,无死亡。治疗6个月后试验组平均心率(75.3±6.6)/min,对照组平均心率(73.67±7.0)/min,比较无统计学差异。试验组治疗6个月后收缩压(113±13.2)mmHg、舒张压(68±10.4)mmHg,未发生严重低血压、肾功能不全、频繁咳嗽及高血钾症等严重不良反应。治疗6个月后,心功能分级试验组较对照组明显改善[(2.02±0.68) vs (2.6±0.73)];超声心动图各项指标、6MHW,试验组较对照组明显改善(P<0.05,表2)。

表2 两组治疗前后各项指标比较

Tab 2 Echocardiographic parameters and 6 MHW results of 2 groups before and after treatment

(n=60, $\bar{x} \pm s$)

Group	LVEDd d/mm	LVESd d/mm	LVEF(%)	FS(%)	6MHW l/m
Control					
Before treatment	61.9±6.8	47.4±4.9	35.6±8.6	18.3±4.4	340±70
6 months after treatment	60.2±5.7	47.2±3.7	37.8±7.6	20.4±5.3	330±82
Trial					
Before treatment	60.4±7.2	46.9±3.8	36.4±7.2	19.0±3.9	342±68
6 months after treatment	53.6±4.9*	42.6±4.2*	44.7±6.7*	25.2±5.5*	386±75*

* P<0.05 vs 6 months after treatment in control group; LVEDd:Left ventricular end-diastolic dimension; LVESd:Left ventricular end-systolic dimension; LVEF:Left ventricular ejection fraction; FS:Fractional shortening; 6MHW:6-Minute Hall-Walk

3 讨论

瓣膜关闭不全是引起 CHF 最常见的原因之一。

在我国,由风湿性心脏病引起的瓣膜关闭不全仍居首位,其导致的 CHF 发病率和住院率居高不下。虽然这些患者在瓣膜置换术后,病理状态已消除,各房

室压力恢复正常,血流动力学和心衰症状得到相应改善,但是本组入选患者治疗前超声心动图各指标均低于正常值。这一现象是由于风心瓣膜关闭不全的患者心脏代偿能力强大,院外可长期无症状,等到入院时往往疾病已到中晚期,心功能严重低下,这些术前已形成的心脏病理损害,术后难以彻底恢复。如何改善风心瓣膜置换术后的 CHF 患者心功能和心室重塑,是值得探讨的一个难题。

近年来研究显示 RAS 与 CHF 发生发展密切相关,其中血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 在 CHF 发病机制中起着重要作用^[5]。ACEI 和 ARB 分别在不同环节阻滞 Ang II,前者已广泛应用并被称为慢性心力衰竭治疗的基石,其中 HOPE(Heart Outcomes Prevention Evaluation) 试验^[6]报道了雷米普利能够降低高危心血管患者心力衰竭进程,改善预后。与 ACEI 不同,首先,ARB 能够在受体水平对于经 ACE 和非 ACE 途径产生的 Ang II 更直接、更完全地阻断。已知 Ang II 的主要心血管作用是通过 AT1 受体实现的,后者的激活与心脏重构关系密切^[7]。而目前 ARB 类药物均为选择性阻断 AT1 受体,拮抗 Ang II 介导的强力缩血管、水钠潴留、组织增生和交感兴奋,从而降低血压、逆转左室重塑,对 CHF 产生有益的效应。其次,ARB 不减少醛固酮的分泌,避免了长期使用 ACEI 造成的“醛固酮逃逸现象”^[8]。第三,因 ARB 对缓激肽代谢无影响,也就不会产生可能相关的咳嗽、低血压等反应。从本实验结果来看联合治疗未发生频繁咳嗽及高血钾症等严重不良反应。理论上讲 ARB 能够增强并补充阻滞血管紧张素 II 的作用,与 ACEI 类药物合用会具有更强的心脏保护作用。近年来一些大型临床研究不断完善了 ARB 联合 ACEI 治疗 CHF 的证据。最早的是 RESOLVD (re-Studies Of Left Ventricular Dysfunction) 研究^[9],对 768 例 CHF 患者治疗 43 周后发现,坎地沙坦联合依那普利较两种药物单独治疗能够更好地预防左室重塑,降低血浆 Ang II 水平。随后 Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) 多中心临床试验^[10]对 5 010 例轻、中度心衰患者观察在常规治疗基础上(包括应用 ACEI 和 β 受体阻滞剂)加用缬沙坦或安慰剂的疗效,2 年随访结果显示与安慰剂组比较,缬沙坦组不仅病死率、病残率的危险性降低,心力衰竭住院率下降,而且 LVEF 明显增加、左室直径明显缩小,表明 ARB 类治疗慢性心力衰竭有效,与 ACEI 类合用可能改善心衰患者预后、逆转心室重塑。虽然 ARB 类之间存在的“类效应”^[11]还未被公认,但 Kum 等^[12]报道厄贝沙

坦联合 ACEI 较单独使用 ACEI 治疗慢性心力衰竭具有更多的临床益处。以上研究提示在 ACEI 基础上加用 ARB 可进一步减少 CHF 患者心血管事件的发生。我们的试验结果也显示,在常规应用雷米普利的基础上,对于风湿性心脏病心力衰竭患者加用厄贝沙坦 150 mg/d 治疗 6 个月后,心功能明显改善、运动耐力显著提高;而且联合治疗可能延缓了左心室重塑进程,这些结果与国外报道^[13]是相一致的。此外加用厄贝沙坦后,试验组患者未出现严重低血压和肾功能不全现象,说明联合治疗具有较高的安全性和耐受性。由于本试验随访时间短,未进行病死率和其他心血管不良事件的观察,其结果有待今后进一步深入研究和论证。

[参考文献]

- [1] Hamroff G, Blanford I, Mancini D, Katz S D, Bijou R, Jondeau G, et al. Angiotensin II receptor blockade further reduces afterload safely in patients maximally treated with angiotensin converting enzyme inhibitor for heart failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 1997, 30: 533-536.
- [2] Kapoor J R. Effect of combination angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptor blocker therapy on heart failure mortality and morbidity[J]. Am J Cardiol, 2008, 101: 744-745.
- [3] Mielniczuk L, Stevenson L W. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor blockers in the management of congestive heart failure patients: what have we learned from recent clinical trials[J]? Curr Opin Cardiol, 2005, 20: 250-255.
- [4] 叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 313.
- [5] Angiotensin II receptor antagonists and heart failure: angiotensin-converting-enzyme inhibitors remain the first-line option [J]. Prescribe Int, 2005, 14: 180-186.
- [6] Arnold J M, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avazum A, et al. Prevention of heart failure in patients in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) study[J]. Circulation, 2003, 107: 1284-1290.
- [7] Loot A E, Roks A J, Henning R H, Tio R A, Suurmeijer A J, Boomsma F, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats[J]. Circulation, 2002, 105: 1548-1550.
- [8] Struthers A D. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure[J]. J Card Fail, 1996, 2: 47-54.
- [9] Vermees E, Tardif J C, Bourassa M G, Racine N, Levesques S, White M, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials [J]. Circulation, 2003, 107: 2926-2931.
- [10] Maggioni A P, Latini R, Carson P E, Singh S N, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [J]. Am Heart J, 2005, 149: 548-557.
- [11] Pitt B, Poole-Wilson P A, Segal R, Martinez F A, Dickstein K, Camm A J, et al. Effect of losartan compared with captopril on

mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II [J]. *Lancet*, 2000, 355: 1582-1587.

[12] Kum L C, Yip G W, Lee P W, Law Y Y, Wu E B, Chan A K, et al. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and in combination with irbesartan for the treatment of heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 125: 16-21.

[13] Tokmakova M, Solomon S D. Inhibiting the renin-angiotensin system in myocardial infarction and heart failure: lessons from SAVE, VALIANT, and CHARM, and other clinical trials[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2006, 21: 268-272.

[本文编辑] 尹 茶

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00678

• 病例报告 •

乙胺碘呋酮转复房颤致室颤 1 例报告

Ventricle fibrillation caused by amiodarone for cardioversion of atrial fibrillation: a case report

宗刚军^{1,2}, 赵仙先¹, 秦永文^{1*}

1. 第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433

2. 解放军第 101 医院心内科, 无锡 210044

[关键词] 乙胺碘呋酮; 心脏转复; 房颤; 室颤

[中图分类号] R 541.75

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2008)06-0678-01

1 临床资料 患者男性, 74 岁, 近 1 年来出现反复心慌, 多次在外院就诊, 心电图提示快速房颤, 未予特别治疗, 能自行转为窦性。1 周前, 再次心慌发作入院。查体: 脉搏 125 次/min, 血压 100/60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 两肺呼吸音清, 未闻及干湿性啰音, 第一心音强弱不等, 心率 150 次/min, 心律不齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 双下肢无水肿。心电图提示快速房颤。入院后即给予乙胺碘呋酮 150 mg 稀释后静脉推注, 并以 1 mg·kg⁻¹·min⁻¹ 静脉微泵输入 6 h 后, 改为 0.5 mg·kg⁻¹·min⁻¹ 微泵输入 18 h, 同时口服利尿剂。患者自诉心慌有所好转, 心电监护提示: 房颤节律, 心室率较前减慢, 波动在 110~150 次/min。停用乙胺碘呋酮针剂, 给予乙胺碘呋酮片 0.2 g 口服, 3 次/d。查血、尿、粪常规, 肝、肾功能, 血糖, 电解质, 甲状腺功能均未见明显异常。心脏彩超显示: (1) 主动脉少量反流(瞬时量: 1.73 ml), (2) 左房偏大, (3) 二尖瓣、三尖瓣少量反流, (4) 左室肌顺应性下降, (5) 左室收缩功能正常。入院第 4 日上午, 复查血钾: 5.4 mmol/L, 心电图仍为房颤, 心室率 110 次/min。入院第 5 日凌晨患者排便时突然出现晕厥, 数分钟后自行苏醒。动态心电图提示夜间房颤转为窦性, 随即出现室性早搏, 自发性室颤, 近 45 s 后自行恢复窦性心律。

复查心电图提示: 窦性心律, Q-T 间期延长(Q-Tc: 0.57 s)。患者出现恶性心律失常考虑可能与应用乙胺碘呋酮引起 Q-T 延长有关。治疗上停用乙胺碘呋酮口服, 给予补钾、补镁等治疗后未再发生室颤、室扑。为进一步明确诊断, 行冠脉造影检查示: 左主干、前降支、回旋支、右冠状动脉均未见明显狭窄。患者房颤转复后 3 d, 又出现房颤, 治疗上给予

华法林预防血栓栓塞, 倍他乐克、地高辛控制心室率, 患者无特殊不适, 入院 10 d 后出院。

2 讨论 乙胺碘呋酮用作抗心律失常药物已经有 30 年的历史, 它在心律失常中的治疗地位褒贬不一。但自上个世纪 90 年代以来, 该药物的地位逐渐被多项临床试验所确定, 目前已经成为心律失常治疗的重要药物。它的电生理作用主要表现在抑制窦房结和房室交界区的自律性, 减慢心房、房室结和房室旁路的传导, 延长心房肌、心室肌的动作电位时程。可以用于房颤的转复, 其转复窦律的效果以及安全性已经被众多临床试验证实, 国内使用也比较广泛。胺碘酮转复房颤的有效率各家报道不一, 在 24 h 内复律占 25%~89%, 不良反应占 7%~27%。胺碘酮在服药期间 QT 间期均有不同程度的延长, 一般不是停药的指征。QT 间期延长是药物与组织结合的表现, 不属于药物不良反应的指征, 并发尖端扭转型室速不常见, 即使有扭转型室速发生, 多有诱因如低血钾、心动过缓或与洋地黄合用等。总之, 乙胺碘呋酮仍是一相对安全的药物, 尤其在器质性心脏病的心律失常的治疗上有较好的效果, 其促心律失常、负性肌力作用均低于其他抗心律失常药物。本病例在乙胺碘呋酮转复房颤时出现自发性室颤, 国内未见类似文献报道。患者虽然发作室颤前 1 d 查血钾正常, 但入院后一直口服利尿剂, 不能排除低镁的可能, 后经补镁后未再有恶性心律失常发生, 提示在乙胺碘呋酮使用上有一定的个体差异, 特别在电解质紊乱、心功能不全的情况下, 有出现严重心律失常的可能性。

[本文编辑] 李丹阳

[收稿日期] 2008-02-01 [接受日期] 2008-03-12

[作者简介] 宗刚军, 博士, 主治医师. E-mail: zonggj@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25074703, E-mail: ywqin@citiz.net