

# 坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗老年性退行性心瓣膜病心力衰竭的临床观察

孙在茂\*(四川剑阁县人民医院内一科,四川 剑阁 628300)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2922-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.16

**摘要** 目的:观察坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗老年性退行性心瓣膜病心力衰竭的临床疗效和安全性。方法:120例老年性退行性心瓣膜病心力衰竭患者随机均分为观察组、对照1组、对照2组。所有患者均给予限制活动量、限盐、限水,加用洋地黄类、硝酸盐类强心药等常规治疗。在此基础上,观察组患者给予坎地沙坦酯分散片4 mg,口服,每日1次+氢氯噻嗪片25 mg,口服,每日1次,连用10 d停2 d;对照1组患者给予马来酸依那普利片10 mg,口服,每日1次+氢氯噻嗪;对照2组患者给予酒石酸美托洛尔缓释片50 mg,口服,每日2次+氢氯噻嗪。各组患者均治疗1年后评价疗效。观察各组患者治疗前后血浆脑利钠肽(BNP)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、每搏输出量(SV),用药依从性及不良反应发生情况。结果:各组患者总有效率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后BNP、LVEDD均显著低于同组治疗前,LVEF、SV均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组患者用药依从率显著高于对照1组和对照2组,不良反应发生率显著低于对照1组和对照2组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但对照1组和对照2组两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗老年性退行性心瓣膜病心力衰竭的临床疗效和安全性均较好。

**关键词** 心力衰竭;坎地沙坦酯;氢氯噻嗪;疗效;安全性

## Clinical Observation of Candesartan Cilexetil Combined with Hydrochlorothiazide in the Treatment of Elderly Degenerative Valvular Heart Disease Heart Failure

SUN Zai-mao (Section 1, Dept. of Internal Medicine, the People's Hospital of Jiange County, Sichuan Jiange 628300, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in the treatment of elderly degenerative valvular heart disease heart failure. METHODS: 120 patients with elderly degenerative valvular heart disease heart failure were randomly divided into observation group, control group 1 and control group 2. All patients were given conventional treatment, including limited activity, limited salt, limited water, additional use of digitalis and nitrates cardiac drugs, etc. On this basis, observation group was orally treated with Candesartan cilexetil dispersible tablet 4 mg, once a day+Hydrochlorothiazide tablet 25 mg, once a day, took 10 d then stopped 2 d; control group 1 was orally treated with Enalapril maleate tablet 10 mg, once a day+Hydrochlorothiazide tablet; control group 2 was orally treated with Metoprolol tartrate tablets 50 mg, twice a day+Hydrochlorothiazide tablet. All efficacies of patients were evaluated after one year, and the BNP, LVEF, LVEDD and SV before and after treatment, medication compliance and incidence of adverse reactions were observed. RESULTS: There was no significant difference in the total effective rate in each group ( $P>0.05$ ). After treatment, the BNP and LVEDD were significantly lower than before, LVEF and SV were significantly higher than before, with significant difference ( $P<0.05$ ). The medication compliance in observation group was significantly higher than control group 1 and control group 2, incidence of adverse reactions was significantly lower than control group 1 and control group 2 with significant differences ( $P<0.05$ ); however, there was no significant difference between control group 1 and control group 2 ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide has good clinical efficacy and safety in the treatment of elderly degenerative valvular heart disease heart failure.

**KEYWORDS** Heart failure; Candesartan cilexetil; Hydrochlorothiazide; Efficacy; Safety

老年性退行性心瓣膜病是一种因机体老化而发生瓣膜退行性变和钙质沉积所致的老年性疾病。随着我国人口老龄化趋势的加快,发病率亦逐渐增加。为此,笔者采用坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗老年性退行性心瓣膜病心力衰竭患者后,观察了患者血浆脑利钠肽(BNP)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、每搏输出量(SV)的变化及用药

依从性,以评价临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

选择我院2012—2014年收治的120例老年性退行性心瓣膜病心力衰竭患者,男性66例,女性54例;平均年龄(70.4±2.1)岁;单纯性老年性退行性心瓣膜病88例;合并冠心病18例,高血压22例,2型糖尿病35例,高脂血症14例。纳入标准:(1)年龄≥60岁;(2)典型的瓣膜钙化和(或)瓣环钙化,合并或

\* 副主任医师。研究方向:心血管内科。电话:0839-6662512。  
E-mail:470640147@qq.com

不合并瓣环的狭窄或关闭不全；(3)美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级，LVEF≤40%，BNP≥1 000 ng/L。排除标准：(1)冠心病、扩张型心肌病、肥厚和限制性心肌病、风湿性心瓣膜病、高血压性心脏病、肺源性心脏病、心内膜炎；(2)乳头肌功能不全；(3)结缔组织病等原因所致瓣膜病变，心源性休克；(4)严重肾功能不全；(5)心率<60次/min；(6)严重原发肺部疾病及禁用正性肌力药物。将所有患者按随机数字表法均分为观察组、对照1组、对照2组。观察组男性24例，女性16例，平均年龄(70.3±2.2)岁；对照1组男性22例，女性18例，平均年龄(70.2±2.1)岁；对照2组男性20例，女性20例，平均年龄(70.3±2.2)岁。各组患者年龄、性别等基本资料比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准，所有患者家属均签署了知情同意书。

## 1.2 治疗方法

所有患者均给予限制活动量、限盐、限水，加用洋地黄类、硝酸盐类强心药等常规治疗。在此基础上，观察组患者给予坎地沙坦酯分散片(昆明源瑞制药有限公司，规格：4 mg/片)4 mg，口服，每日1次+氢氯噻嗪片[世贸天阶制药(江苏)有限责任公司，规格：25 mg/片]25 mg，口服，每日1次，连用10 d停2 d；对照1组患者给予马来酸依那普利片(上海现代制药股份有限公司，规格：10 mg/片)10 mg，口服，每日1次+氢氯噻嗪(用法用量同观察组)；对照2组患者给予酒石酸美托洛尔缓释片(太极西南药业股份有限公司，规格：50 mg/片)50 mg，口服，每日2次+氢氯噻嗪(用法用量同观察组)。各组患者均治疗1年后评价疗效。

## 1.3 观察指标

观察各组患者治疗前后BNP、LVEF、LVEDD、SV，用药依从性及不良反应发生情况。

## 1.4 依从性判断标准<sup>[1]</sup>

优：按时服药，临床症状显著改善，无明显不良反应；良：按时服药，临床症状有所改善，无明显不良反应或不良反应较轻，患者能忍受；差：按时服药，临床症状无改善，不良反应重，患者不能忍受。用药依从率=显优例数/总例数×100%。

## 1.5 疗效判断标准<sup>[2]</sup>

显效：心功能改善>2级；有效：心功能改善1~2级；无效：心功能无改善或加重或死亡。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0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 $t$ 检验；计数资料以率表示，采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者临床疗效比较

各组患者总有效率比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )，详见表1。

### 2.2 各组患者治疗前后BNP、LVEF、LVEDD、SV比较

治疗前，各组患者BNP、LVEF、LVEDD、SV比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后，各组BNP、LVEDD均显著

低于同组治疗前，LVEF、SV均显著高于同组治疗前，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；但对照1组与对照2组比较，差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，详见表2。

表1 各组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy among groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	40	34	5	1	97.5
对照1组	40	33	6	1	97.5
对照2组	40	32	6	2	95.0

表2 各组患者治疗前后BNP、LVEF、LVEDD、SV比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of BNP, LVEF, LVEDD and SV before and after treatment among groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	BNP,ng/L	LVEF,%	LVEDD,mm	SV,ml
观察组	40	治疗前	6 438.5±1 614.3	37.5±6.4	67.4±9.7	2.9±0.9
		治疗后	1 626.3±1 217.5*	57.9±7.2*	62.2±9.6*	4.7±0.9*
对照1组	40	治疗前	6 532.4±1 642.6	36.6±6.9	67.4±9.8	2.9±0.9
		治疗后	1 638.3±1 218.5*	58.2±7.3*	62.3±9.7*	4.7±0.9*
对照2组	40	治疗前	6 430.5±1 620.6	37.2±6.7	67.3±9.8	2.9±0.9
		治疗后	1 625.4±1 214.8*	57.6±7.4*	62.3±9.8*	4.7±0.9*

注：与治疗前比较，\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$

## 2.3 各组患者用药依从性比较

观察组患者用药依从率显著高于对照1组和对照2组，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；但对照1组与对照2组比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )，详见表3。

表3 各组患者用药依从性比较(例)

Tab 3 Comparison of drug compliance among groups

组别	n	优	良	差	用药依从率,%
观察组	40	39	1	0	97.5*
对照1组	40	30	5	5	87.5
对照2组	40	28	6	6	85.0

注：与对照1组和对照2组比较，\* $P<0.05$

Note: vs. control group 1 and control group 2, \* $P<0.05$

## 2.4 不良反应

观察组患者出现1例低血压，不良反应发生率为2.5%；对照1组出现2例低血压、10例咳嗽，不良反应发生率为30.0%；对照2组出现9例心动过缓，不良反应发生率为22.5%。观察组患者不良反应发生率显著低于对照1组和对照2组，差异均有统计学意义( $P<0.05$ )；但对照1组与对照2组比较，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

老年性退行性心瓣膜病好发于年龄>60岁的老年人，主要累及主动脉瓣和二尖瓣的瓣叶和瓣环或联合瓣膜，亦有左心室乳头肌和腱索的钙化，易引发心力衰竭<sup>[3]</sup>。老年性退行性心瓣膜病合并心力衰竭时，可引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活及心室重塑，进而导致心室功能恶化<sup>[4]</sup>。血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)受体拮抗药(ARB)类药物能拮抗RAAS及改善心室重塑，是治疗老年性退行性心瓣膜病心力衰竭具有潜力的一类药物<sup>[5]</sup>。

坎地沙坦酯为第三代ARB类药物，其作用机制为：阻滞RAAS系统和其他旁路途径生成的ATⅡ与AT<sub>1</sub>受体结合，在受体水平直接阻滞导致心力衰竭的途径；增加ATⅡ与AT<sub>2</sub>受体

的结合,刺激一氧化氮和前列环素的增加,从而最终起到扩张血管的效果。

日本的评价充血性心力衰竭患者口服坎地沙坦酯的有效性和安全性研究(ARCH-J试验)资料证实,坎地沙坦酯可降低心力衰竭继续发展的累积发生率<sup>[6]</sup>。坎地沙坦酯治疗心力衰竭降低病死率和发病率的评估研究(CHARM试验)证实,坎地沙坦酯治疗后心血管病病死率降低了12%,心力衰竭入院治疗率降低了21%<sup>[7]</sup>。据CHARM试验结果,建议对所有慢性心力衰竭患者,不必考虑射血分数、年龄、性别等因素,均可采用坎地沙坦酯进行治疗<sup>[8]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类和β受体阻滞药类药物治疗慢性心力衰竭的疗效已得到公认<sup>[9]</sup>。

氢氯噻嗪属噻嗪类利尿药,口服吸收迅速但不完全,口服后2h起效,达峰时间为4h,作用持续时间为6~12h,药物半衰期为15h,对肾功能受损者半衰期可延长。该药可增强氯化钠(NaCl)和水的排泄,产生温和持久的利尿作用,减轻心脏前负荷,故可作为老年性退行性心瓣膜病心力衰竭患者的治疗药物。其作用机制为:主要抑制远曲小管前段对NaCl的重吸收,从而增加远曲小管和集合管的Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>交换,使K<sup>+</sup>分泌增多;抑制碳酸酐酶活性,抑制近曲小管(作用较轻)对NaCl的重吸收;抑制磷酸二酯酶活性,减少肾小管对脂肪酸的摄取和线粒体氧化,从而抑制肾小管对Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>的主动重吸收。

本研究结果显示,各组患者总有效率比较,差异无统计学意义。治疗后BNP、LVEDD均显著低于同组治疗前,LVEF、SV均显著高于同组治疗前,差异均有统计学意义。观察组患者用药依从率显著高于对照1组和对照2组,不良反应发生率显著低于对照1组和对照2组,差异均有统计学意义;但对照1组与对照2组比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,坎地沙坦酯联合氢氯噻嗪治疗老年性退行性心瓣膜病心力衰竭的疗效和安全性均较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中

心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(5): 487.
- [2] 周淑珍,朱翠明.心力衰竭的诊断与评估[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(36): 102.
- [3] 王士雯.老年心脏病学[M].2版.北京:人民卫生出版社, 1998:552.
- [4] Takahashi R, Negishi K, Watanabe A, et al. Serum syndecan-4 is a novel biomarker for patients with chronic heart failure[J]. *J Cardiol*, 2011, 57(3): 325.
- [5] Christenson E, Christenson RH. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome[J]. *Ann Lab Med*, 2013, 33(5): 309.
- [6] Montoro-Garcia S, Hernandez-Romero D, Jover E, et al. Growth differentiation factor-15, a novel biomarker related with disease severity in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(2): 169.
- [7] Duran S, Duran I, Kaptanogasi FAO, et al. The role of pentraxin 3 as diagnostic value in classification of patients with heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(12): 983.
- [8] Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(2): 103.
- [9] 宋卫民.比索洛尔、依拉普利和螺内酯联合治疗风湿性心脏病慢性心力衰竭的效果[J]. *中国实用医学*, 2012, 7(31): 30.

(收稿日期:2015-01-21 修回日期:2015-05-22)

(编辑:陈宏)

## 国务院副总理刘延东访问安德森癌症中心

**本刊讯** 2015年6月21日,国务院副总理刘延东访问位于美国得克萨斯州休斯敦市的安德森癌症中心,与中心总裁德品霍进行座谈。国家卫生和计划生育委员会主任李斌、教育部部长袁贵仁、科技部副部长王志刚、国务院副秘书长江小涓、外交部副部长王超、教育部副部长郝平等陪同参加。

刘延东副总理祝贺安德森癌症中心在癌症预防、治疗和研究方面取得的成就,并积极评价该中心与中国医学科学院肿瘤医院等中国医疗机构开展的癌症早期预防、早期诊断、早期治疗的合作与交流。

刘延东副总理指出,近十年来,由于人口老龄化、吸烟、不健康饮食、身体活动不足、肥胖等不良生活方式、空气污染等原因,中国癌症发病率不断上升。目前每年新发癌症病例约337万,约占全球癌症发病的22%;每年因癌症死亡人数约211万,占全球癌症死亡人数的24%。中国加大了癌症科研投入,设立了癌症治疗专项科研基金。希望安德森癌症中心继续在政策、教育、服务等方面的优势,加强与中国卫生医疗机构的交流,在癌症的早期预防、早期诊断、早期治疗等方面开展务实合作,通过共同研发,降低癌症治疗费用,提高治疗效

果。

刘延东副总理说,目前中国正在深化医药卫生体制改革,积极推进卫生服务体系调整,按照“保基本、强基层、建机制”的指导原则,积极推进公共卫生服务均等化,通过大型医院支持基层卫生能力建设,培养合格全科医生,努力为13亿人民不断改善医疗卫生服务。虽然中美两国国情、经济发展水平等差异较大,但在卫生和健康方面面临着很多相似的挑战。中美卫生合作互利双赢,对整个人类健康事业的发展具有重要意义。

安德森癌症中心总裁德品霍介绍了该中心的基本情况,并建议中美双方可以通过控烟、人乳头瘤病毒疫苗、血液筛查等措施和研究项目,开展癌症早期预防、早期发现,并通过运用大数据、手机信息技术加以推广,降低癌症对人类的威胁。

李斌主任就德州医学中心的治理和运作模式、职责、医师执业,以及安德森癌症中心的患者收治等问题与德品霍总裁进行了交流。中国医学科学院肿瘤医院院长赫捷、安德森癌症中心余隸华博士、中山大学医院进修医师李秋梨等发言,介绍了合作项目、体会和感想。