

# 贝那普利联合厄贝沙坦治疗慢性心衰伴蛋白尿的疗效观察

杨永超, 程华焱(浙江新昌县中医院心内科, 浙江 新昌 312500)

**摘要:** 目的 观察贝那普利联合厄贝沙坦治疗慢性心衰伴蛋白尿的疗效。方法 116例慢性心衰伴蛋白尿患者随机分为贝那普利组38例、厄贝沙坦组38例及联合治疗组40例,在心衰综合治疗基础上分别予以贝那普利、厄贝沙坦及两者联合治疗,10~12周后观察临床疗效及临床指标变化。结果 联合治疗组临床治疗总有效率明显优于贝那普利及厄贝沙坦组( $P<0.05$ );各组治疗后UP, BUN, Cr, NT-proBNP, LVDD, 收缩压和舒张压均较治疗前显著下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), LVEF升高( $P<0.01$ );治疗后联合治疗组与其他2组相比,UP, BUN, Cr, NT-proBNP, LVDD, LVEF有显著变化( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),而收缩压、舒张压的变化不明显( $P>0.05$ ),血钾在各组治疗前后均无明显变化( $P>0.05$ )。结论 在常规心衰治疗基础上贝那普利与厄贝沙坦联合治疗更能减少慢性心衰的蛋白尿,改善心肾功能,提高临床疗效。

**关键词:** 心力衰竭;蛋白尿;贝那普利;厄贝沙坦

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2012)06-0560-04

## Efficacy of Benazepril Combined with Irbesartan in the Treatment of Chronic Heart Failure with Proteinuria

YANG Yongchao, CHENG Huayan(Department of Cardiology, Xinchang Hospital of TCM, Xinchang 312500, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To observe the effect of benazepril combined with irbesartan in the treatment of chronic heart failure with proteinuria. **METHODS** All of 116 cases of chronic heart failure with proteinuria were randomly divided into benazepril group( $n=38$ ), irbesartan group( $n=38$ ) and combined treatment group( $n=40$ ). On the basis of comprehensive treatment of heart failure, patients were treated respectively with benazepril, irbesartan or both of them. The changes of the clinical efficacy and clinical indicators were observed after 10 to 12 weeks later. **RESULTS** The clinical efficacy of combination therapy group was significantly superior than the benazepril group and irbesartan group( $P<0.05$ ). The UP, BUN, Cr, NT-proBNP, LVDD, systolic blood pressure and diastolic blood pressure of each group were significantly decreased after treatment( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), while LVEF increased( $P<0.01$ ). After treatment, the changes of UP, BUN, Cr, NT-proBNP, LVDD, LVEF were more obvious in combined treatment group than those in other two groups( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), while the changes of systolic blood pressure and diastolic blood pressure were not obvious( $P>0.05$ ). The serum potassium in each group had no significant change before and after treatment( $P>0.05$ ). **CONCLUSION** Combination of benazepril and irbesartan on the basis of comprehensive treatment of heart failure could significantly reduce proteinuria of patients with chronic heart failure and improve heart and kidney functions.

**KEY WORDS:** heart failure; proteinuria; benazepril; irbesartan

慢性心力衰竭(CHF)是一种严重的临床综合症,容易并发心肾综合症,出现进行性肾脏损害,而肾脏损害可进一步影响到心衰的病程及预后。蛋白尿是肾脏损害的早期表现<sup>[1]</sup>,被认为是血肌酐异常前评估肾脏早期损害的敏感指标,也是心血管疾病的独立危险因素<sup>[2]</sup>,因此对蛋白尿尽早干预意义重大。目前认为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(ARB)能降低尿蛋白,以往两药联合治疗蛋白尿大多以糖尿病肾病、高血压肾病为主要研究对象,虽然也有研究认为两者联合对CHF有益,但对伴有蛋白尿的CHF患者的治疗效果却鲜有报道。本研究旨在通

过观察ACEI中的贝那普利和ARB中的厄贝沙坦单用或联用治疗CHF伴蛋白尿患者的疗效差异比较,探索对CHF伴蛋白尿患者更有效的临床治疗方法。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择本院2010年1月—2011年10月门诊或住院的CHF合并蛋白尿患者116例,符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中的CHF诊断标准<sup>[3]</sup>,心功能II~IV级(按NYHA分级法),且24h尿蛋白定量 $\geq 300$ mg,并排除曾有ACEI或ARB致命不良反应的患者、双侧肾动脉狭窄、严重肝肾功能

作者简介: 杨永超,男,副主任医师 Tel: (0575)86265227 E-mail: yyc\_319@163.com

不全、高钾血症、妊娠妇女、肾病综合症、肾炎、近期使用肾毒性药物、恶性肿瘤等情况。入选病例中男 66 例，女 50 例，年龄 37~88 岁，平均 62.5 岁，随机分为 3 组：贝那普利组 38 例、厄贝沙坦

组 38 例、联合治疗组 40 例，具体临床一般情况详见表 1。3 组患者性别、年龄、基础疾病、心功能、24 h 尿蛋白等相关情况的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )，具有可比性。

表 1 3 组患者临床一般情况比较

Tab 1 Comparison of general data of patients in 3 groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄/ 岁	基础疾病/例					心功能/例			UP/mg·24 h <sup>-1</sup>
				冠心病	高血压性 心脏病	扩张型 心肌病	风湿性 心脏病	肺心病	II	III	IV	
贝那普利组	38	22/16	61.5±20.3	15	10	6	4	3	20	12	6	622.4±45.5
厄贝沙坦组	38	21/17	60.8±18.7	14	9	6	5	4	21	12	5	590.7±47.2
联合治疗组	40	23/17	62.4±19.9	16	11	7	3	3	21	13	6	612.2±48.2

## 1.2 方法

3 组患者均予以心衰的综合治疗：必要的休息、氧疗、控制病因及诱因、洋地黄、利尿剂、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等。贝那普利组予以口服贝那普利(商品名：洛汀新，北京诺华制药有限公司生产，规格：10 mg，批准文号：国药准字 H20030514，下同)5 mg·d<sup>-1</sup>，如血压稳定，耐受良好，1 周后增至 10 mg·d<sup>-1</sup>，2 周后根据患者血压及耐受情况再调整剂量，最大剂量 20 mg·d<sup>-1</sup>；厄贝沙坦组予以口服厄贝沙坦[商品名：安博维，赛诺菲安万特(杭州)制药有限公司生产，规格：150 mg，批准文号：国药准字 J20080061，下同]75 mg·d<sup>-1</sup>，如血压稳定，耐受良好，1 周后增至 150 mg·d<sup>-1</sup>，2 周后根据患者血压及耐受情况再调整剂量，最大剂量 300 mg·d<sup>-1</sup>；联合治疗组予以上述 2 种药物的半量联合，即贝那普利 2.5 mg·d<sup>-1</sup>+厄贝沙坦 37.5 mg·d<sup>-1</sup>，如血压稳定，耐受良好，1 周后增至贝那普利 5 mg·d<sup>-1</sup>+厄贝沙坦 75 mg·d<sup>-1</sup>，2 周后根据患者血压及耐受情况再调整剂量，最大剂量贝那普利 10 mg·d<sup>-1</sup>+厄贝沙坦 150 mg·d<sup>-1</sup>，10~12 周为 1 疗程。

## 1.3 观察指标

①临床症状和体征：胸闷、心悸、呼吸困难、心率、血压、肺部啰音、面部及下肢水肿等；②治疗前后测量血钾、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、24 h 尿蛋白总量(UP)、氨基末端前脑钠肽(NT-proBNP)及肝功能；③心超测量左室舒张末内径(LVDd)及左室射血分数(LVEF)；④不良反应。

## 1.4 心衰临床疗效判定标准

按照 1993 年国家卫生部药政局颁布的《心血管系统药物临床研究指导原则》进行评定。显效：治疗后心力衰竭症状及体征消失，心功能改善 2

级；有效：心力衰竭症状及体征明显改善，心功能改善 1 级；无效：心力衰竭症状及体征无改善或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/每组例数×100%。

## 1.5 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间及自身前后对照比较采用 *t* 检验；临床疗效比较采用秩和检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者心衰临床疗效比较

结果见表 2。

表 2 3 组患者心衰临床疗效比较

Tab 2 Comparison of clinical effect of CHF in the 3 groups

组别	例数/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
贝那普利组	38	7	22	9	76.3 <sup>1)</sup>
厄贝沙坦组	38	7	23	8	78.9 <sup>1)</sup>
联合治疗组	40	18	17	5	87.5

注：与联合治疗组比较，<sup>1)</sup> $P<0.05$

Note: Compared with combined treatment group, <sup>1)</sup> $P<0.05$

### 2.2 3 组患者治疗前后 UP, BUN, Cr 的变化

各组治疗后 UP 较治疗前均明显下降( $P<0.01$ )，BUN, Cr 在贝那普利组、厄贝沙坦组也下降( $P<0.05$ )，但在联合治疗组中下降更明显( $P<0.01$ )；联合治疗组与贝那普利组、厄贝沙坦组相比，治疗后 UP 明显下降( $P<0.01$ )，BUN, Cr 也下降( $P<0.05$ )，结果见表 3。

### 2.3 3 组患者治疗前后 NT-proBNP, LVDd, LVEF 的变化

各组治疗后较治疗前 NT-proBNP, LVDd 均明显下降( $P<0.01$ )，LVEF 升高( $P<0.01$ )；治疗后联合治疗组与贝那普利、厄贝沙坦组相比，上述各项变化更明显( $P<0.05$ )。结果见表 4。

表 3 3 组患者治疗前后 UP, BUN, Cr 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of changes of UP, BUN and Cr among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	UP/mg·24 h <sup>-1</sup>		BUN/mmol·L <sup>-1</sup>		Cr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
贝那普利组(n=38)	622.4±45.5	412.6±77.8 <sup>1)4)</sup>	9.24±4.52	7.33±4.03 <sup>2)3)</sup>	111.2±18.3	95.5±17.1 <sup>2)3)</sup>
厄贝沙坦组(n=38)	603.5±47.2	401.3±72.1 <sup>1)4)</sup>	9.98±4.13	7.54±4.21 <sup>2)3)</sup>	114.5±19.4	94.2±16.6 <sup>2)3)</sup>
联合治疗组(n=40)	612.2±48.7	298.5±69.6 <sup>1)</sup>	9.50±5.18	5.27±3.95 <sup>1)</sup>	113.6±16.5	86.6±15.7 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>P<0.01, <sup>2)</sup>P<0.05; 与联合治疗组比较, <sup>3)</sup>P<0.05, <sup>4)</sup>P<0.01

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>P<0.01, <sup>2)</sup>P<0.05; compared with combined treatment group, <sup>3)</sup>P<0.05, <sup>4)</sup>P<0.01

表 4 3 组患者治疗前后 NT-proBNP, LVDd, LVEF 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of changes of NT-proBNP, LVDd and LVEF among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NT-proBNP/pg·mL <sup>-1</sup>		LVDd/cm		LVEF/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
贝那普利组(n=38)	1 912±351	1 325±416 <sup>1)2)</sup>	5.62±1.35	4.65±1.23 <sup>1)2)</sup>	30.3±6.2	40.2±7.5 <sup>1)2)</sup>
厄贝沙坦组(n=38)	1 905±368	1 302±459 <sup>1)2)</sup>	5.58±1.29	4.54±1.25 <sup>1)2)</sup>	31.5±7.1	40.9±7.8 <sup>1)2)</sup>
联合治疗组(n=40)	1 968±334	1 113±367 <sup>1)</sup>	5.59±1.31	3.98±1.15 <sup>1)</sup>	31.4±6.9	44.3±7.0 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>P<0.01; 与联合治疗组比较, <sup>2)</sup>P<0.05

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>P<0.01; compared with combined treatment group, <sup>2)</sup>P<0.05

2.4 3 组患者治疗前后血钾、收缩压、舒张压的变化

各组治疗后较治疗前收缩压、舒张压明显下

降( $P<0.01$ ), 血钾无明显变化( $P>0.05$ ); 治疗后联合治疗组与贝那普利组、厄贝沙坦组比较, 上述各项均无明显变化( $P>0.05$ )。结果见表 5。

表 5 3 组患者治疗前后血钾、收缩压、舒张压的变化( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 5 Comparison of changes of serum potassium, SBP and DBP among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血钾/mmol·L <sup>-1</sup>		收缩压/mmHg		舒张压/mmHg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
贝那普利组(n=38)	4.11±0.45	4.28±0.51	132.4±18.5	121.1±15.6 <sup>1)</sup>	83.9±10.2	71.4±10.1 <sup>1)</sup>
厄贝沙坦组(n=38)	4.02±0.51	3.95±0.49	132.3±17.9	119.5±15.9 <sup>1)</sup>	85.3±11.4	73.6±11.1 <sup>1)</sup>
联合治疗组(n=40)	4.21±0.53	4.07±0.56	130.9±16.8	114.7±18.9 <sup>1)</sup>	84.1±11.5	70.2±11.6 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>P<0.01

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>P<0.01

### 2.5 不良反应

贝那普利组出现不良反应 7 例, 其中干咳 4 例, 头痛头晕 2 例, 胃部不适 2 例, 乏力 1 例, 发生率 18.4%; 厄贝沙坦组出现不良反应 4 例, 其中头痛头晕 2 例, 胃部不适 2 例, 乏力 1 例, 发生率 10.5%; 联合治疗组出现不良反应 3 例, 其中干咳 1 例, 头痛头晕 1 例, 胃部不适 1 例, 乏力 1 例, 发生率 7.5%。所有病例发生的上述不良反应症状轻微, 未影响继续用药, 无 1 例发生严重肝肾功能损害。

### 3 讨论

CHF 患者由于血流动力学紊乱, 使肾血流量减少, 肾组织缺血缺氧, 肾小球滤过膜通透性增

加, 使血浆蛋白排出增多; CHF 患者存在神经体液的异常激活, 肾素-血管紧张素系统(RAS)活性增强, 儿茶酚胺类物质和血管紧张素 II(Ang II)增多, 产生缩血管作用, 造成肾小球内的“三高”, 即高血压、高灌注、高滤过; 此外, Ang II 能刺激肾小球系膜细胞的增生, 增大肾小球滤过屏障孔径, 使血浆蛋白容易漏出<sup>[1]</sup>; 心衰治疗过程中使用的许多药物如利尿剂<sup>[4]</sup>、ACEI、ARB、洋地黄、抗生素等大多都是肾脏的靶药物或经肾脏排泄, 均可能对其产生不利影响; 心衰治疗过程中血压过度降低, 使肾灌注压下降, 所有上述原因均可能造成肾小球滤过异常, 产生蛋白尿。Solomon 等<sup>[5]</sup>报告心力衰竭患者中 30% 的患者有微量蛋白尿,

11%的患者有大量蛋白尿。蛋白尿会加快 CHF 的进程,降低蛋白尿的治疗是对 CHF 的有效保护<sup>[6]</sup>。

ACEI 或 ARB 能抑制 RAS 的激活,抑制心室重塑,已成为治疗 CHF 的重要药物之一。越来越多的证据表明此类药物还能减少尿蛋白的排泄、延缓肾功能损害的进展。一般认为 ACEI 或 ARB 减少蛋白尿的作用主要是通过降低系统血压,扩张出球小动脉和入球小动脉,降低肾小球内的“三高”来实现。但本研究观察到联合治疗组的降压效果与贝那普利组及厄贝沙坦组比较并无明显差异( $P>0.05$ ),而联合治疗组减少蛋白尿、改善心肾功能、提高临床疗效等方面都优于贝那普利及厄贝沙坦组,提示存在与血压无关的作用机制。可能通过阻断 Ang II 的效应,改善肾小球滤过膜的选择通透性,抑制细胞增殖、肥大,减少肾小球细胞外基质的蓄积,还可能抑制各种炎症因子的产生来减轻肾小球基底膜的损伤,从而减少蛋白尿。因此 CHF 伴蛋白尿的患者无论是否合并有血压升高均可用 ACEI 或 ARB。

肾组织中 Ang II 浓度远远高于循环中的浓度(约高 60~100 倍),有人认为 ACEI 或 ARB 要用到初始降压剂量的 4 倍或更多才能有效抑制肾组织中的 Ang II,发挥非血压依赖性肾脏保护作用<sup>[7]</sup>。这样可能造成治疗费用、药物不良反应的增加,治疗依从性的下降。本研究采用贝那普利和厄贝沙坦半量的联合治疗,其临床疗效比这两种药物常规剂量单独使用更好,说明这两种药物联合有协同作用,可能通过两药不同的作用机制来实现。贝那普利可增加 Ang(1~7)的生成,对靶器官实现多重保护作用<sup>[8-9]</sup>,但对 Ang II 的抑制作用不完全,不能抑制非血管紧张素转换酶(ACE)途径(如糜蛋白酶)产生的 Ang II,而非 ACE 途径产生的 Ang II 多达 70%,并且长期使用可导致 Ang II 再激活及醛固酮逃逸现象<sup>[10]</sup>,还可引起缓激肽的积聚而产生咳嗽等不良反应。厄贝沙坦能阻断各种途径产生的 Ang II 与 Ang II 1 型受体(AT1)结合,还可能通过加强 Ang II 与 Ang II 2 型受体(AT2)结合发挥有益效应,但对缓激肽代谢无影响,故不能通过提高血清缓激肽浓度发挥有益的作用。因此 ACEI 与 ARB 联合使用从理论上可以双重阻断 RAS 系统,并可增加缓激肽的作用,具有潜在的叠加效应<sup>[11]</sup>。

本研究资料可以看出,贝那普利与厄贝沙坦联合使用比单用贝那普利或厄贝沙坦更能降低蛋白尿、Cr、BUN,并且也降低 NT-proBNP, LVDd,升高 LVEF,临床总有效率达到 87.5%。在治疗过程中发生轻微的咳嗽、头痛头晕、胃部不适、乏力等不良反应,但症状轻微,均未影响治疗,未发生高钾血症、肝肾功能损害及低血压等,提示两者联合治疗 CHF 伴蛋白尿是安全的,且疗效较好,临床上可进一步使用。

## REFERENCES

- [1] JING Z M, HU X S, CHEN J Z, et al. Early impairment of renal function in chronic heart failure and its clinical significance [J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2005, 44(4): 262-264.
- [2] SARNAK M J, LEVEY A S, SCHOOLWERTH A C, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention [J]. *Circulation*, 2003, 108(17): 2154-2169.
- [3] Cardiology Council of Chinese Medical Society, Editorial Board of Journal of Cardiology. Guide to diagnosis and treatment of chronic heart failure [J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [4] SHEN L J, HE G P. Effect of bisoprolol on pro-inflammatory and anti-inflammatory in patients with congestive heart failure [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2011, 28(2): 170-173.
- [5] SOLOMON S D, GERSTEIN H C, ZETTERSTRAND S, et al. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance [J]. *Lancet*, 2009, 374(9689): 543-550.
- [6] YU Y J, ZHANG F R. The diagnosis and treatment of heart failure with proteinuria [J]. *Int J Cardiovasc Dis(国际心血管病杂志)*, 2011, 38(3): 135-137.
- [7] CHEN Y P. Chronic kidney disease and the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension [J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2008, 47(11): 888-890.
- [8] WENG Z Y, JIN X Q, WU K G. The major discovery of the renin-angiotensin system-ACE2 and Ang(1-7) [J]. *Chin J Hypertension(高血压杂志)*, 2004, 12(3): 191-193.
- [9] ZHAO Y L, ZHU Y L, CHEN H L. Effect of combination of benazepril, salvia miltiorrhiza and spironolactone on glomerular filtration rate in patients with diabetic nephropathy [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2011, 28(4): 357-359.
- [10] FAN X, LAN T B, WANG X. Therapeutic effect of benazepril combination with valsartan in treatment of chronic kidney patients with proteinuria and hypertension [J]. *Chin J Pharmacoevidemiol(药物流行病学杂志)*, 2008, 17(5): 290-292.
- [11] UNGER T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(2A): 3A-9A.

收稿日期: 2011-12-16