

• 临床论著 •

替米沙坦与雷米普利治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病的疗效比较

王建红

【摘要】 目的 比较替米沙坦与雷米普利治疗慢性心力衰竭(CHF)合并2型糖尿病(T2DM)的疗效和安全性。**方法** 87例CHF合并T2DM患者随机分为替米沙坦组80 mg/d和雷米普利组10 mg/d,口服治疗12周后比较两组患者治疗CHF的总有效率,左心室心功能,6 min步行距离,空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)水平的变化,并观察不良反应。**结果** 替米沙坦组控制CHF总有效率为86.7%,雷米普利组控制CHF总有效率为73.8%,两组间总有效率无统计学差异。两组患者左心室功能均明显改善($P < 0.05$),替米沙坦组较雷米普利组改善更明显($P < 0.05$)。两组患者治疗后6 min步行距离较治疗前均明显改善($P < 0.05$)。替米沙坦组患者治疗后FINS水平显著降低($P < 0.05$)。**结论** 替米沙坦(80 mg/d)和雷米普利(10 mg/d)均可以有效控制CHF,但替米沙坦治疗不良反应少,同时可以降低空腹胰岛素水平,对于CHF合并2型糖尿病的患者治疗效果优于雷米普利。

【关键词】 心力衰竭; 糖尿病,2型; 雷米普利; 替米沙坦

Comparison of the effect of telmisartan and ramipril in chronic heart failure complicating type 2 diabetes mellitus WANG Jian-hong, Department of Cardiology, The NO. 3 People's Hospital in Yangquan City, Yangquan 045000, China

Email: wjhnzg@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To compare telmisartan with ramipril with respect to efficacy and safety in patients with chronic heart failure (CHF) complicating type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 87 cases of CHF complicating T2DM were randomly divided into two groups: telmisartan (80 mg/d) group and ramipril (10 mg/d) group. After 12 weeks of treatment, total effective rate of controlling CHF, left ventricular function, the 6-minute walk test and the level of fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin (FINS) were compared, and adverse reactions were observed. **Results** Total effective rate in telmisartan group and ramipril group were respectively 86.7% and 73.8%, and there was no significant difference between these two groups. Left ventricular function in both telmisartan group and ramipril group were significantly improved ($P < 0.05$), and telmisartan treatment had better effects ($P < 0.05$). The 6-minute walk distance in both telmisartan group and ramipril group were significantly increased ($P < 0.05$). The level of FINS in telmisartan group were greatly reduced ($P < 0.05$), but not in ramipril group. **Conclusion** Both telmisartan (80 mg/d) and ramipril (10 mg/d) can effectively cure CHF, but telmisartan also can significantly reduce the level of FINS and have less adverse reactions. For patients with CHF complicating T2DM, telmisartan is more effective and have better tolerance than ramipril.

【Key words】 Heart failure; Diabetes mellitus, type 2; Ramipril; Telmisartan

2型糖尿病合并慢性心力衰竭(CHF)在临床上并不少见,虽然目前无确切患病率统计,但该类患者在心力衰竭患者中占相当的比例,临床上对心力衰竭合并糖尿病治疗方面倾向于选用具有抗心力衰竭兼有降低胰岛素抵抗药物,替米沙坦是一种高选择性血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,是治疗高血压冠心病和CHF的一线

用药^[1-2],且替米沙坦除了具有控制心力衰竭作用外,还具有部分过氧化物酶体增殖化受体 γ (PPAR γ)激动剂的功能,有降低胰岛素抵抗等作用^[3],本试验观察应用替米沙坦治疗CHF合并2型糖尿病患者临床疗效及各项指标改善与雷米普利进行比较,同时在降低空腹胰岛素水平(FINS)及空腹血糖(FPG)方面与雷米普利比较,并观察两者耐受性和不良反应,探讨替米沙坦在心力衰竭合并糖尿病中的作用。

资料与方法

1. 一般资料:收集2007年1月至2011年1月在泉州市第三人民医院心内科治疗的CHF合并2型糖尿病患者87例,其中CHF诊断按照美国心脏病协会(AHA)标准,心功能按NYHA标准分级,2型糖尿病诊断按WHO 1999年标准,并排除如下情况:休克低血压状态;恶性心律失常;严重肝肾功能不全;妊娠;1型糖尿病和继发糖尿病。入选患者随机分为替米沙坦组(45例)和雷米普利组(42例),两组性别、年龄、心力衰竭原因、心功能分级等指标均无统计学差异,见表1。

2. 治疗方法:所有患者均按CHF常规治疗(洋地黄、利尿剂和β-受体阻滞剂及血管扩张剂),入院后均限盐、低脂,积极治疗心力衰竭病因及诱因,并根据患者病情通过口服降糖药或皮下注射胰岛素控制血糖。在常规治疗基础上,雷米普利组加用雷米普利10 mg/d口服,替米沙坦组加用替米沙坦80 mg/d口服,疗程均为12周。

3. 疗效评定:疗效评定参照陈明哲《心脏病学》充血性心力衰竭的疗效标准拟定。显效:临床主要症状基本或完全消失,心功能达到I级或心功能改善II级以上;有效:临床症状明显好转,心功能改善I级以上;无效:心功能改善不足I级,临床症状无明显改善甚至加重。总有效率=(显效+有效)/总例数。

4. 指标测定:于服药前后分别测定6 min步行距离,要求患者在平直走廊里尽可能快地行走,测定6 min的步行距离,若6 min步行距离<150 m表明为重度心功能不全;150~425 m为中度心功能不全;426~550 m为轻度心功能不全。同时采用HP2500彩色超声诊断

仪测量治疗前后的左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)及左心室射血分数(LVEF)。另外,用常规生化方法和放射性免疫法分别测定治疗前后的FPG和FINS水平。

5. 统计学分析:采用SPSS 16.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述。同组内治疗前后和治疗后组间比较用独立t检验, χ^2 检验比较两组间心力衰竭控制总有效率, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 疗效(表2):替米沙坦组显效11例,有效28例,总有效率为86.7%(39/45);雷米普利组显效8例,有效23例,总有效率为73.8%(31/42),两组间比较无统计学差异。

表2 两组临床疗效比较

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
替米沙坦组	45	11	28	6	86.7
雷米普利组	42	8	23	11	73.8
χ^2 值					2.28
P值					0.13

2. 左心室心功能指标比较(表3):结果表明,治疗后两组LVEDD和LVESD均显著降低($P < 0.05$),LVEF均显著改善($P < 0.05$)。治疗后两组间心功能指标比较发现替米沙坦组LVEDD、LVESD和LVEF的改善显著优于雷米普利组($P < 0.05$)。

3. 6 min步行试验水平比较(表4):结果表明,治

表1 两组患者临床资料比较

组别	例数	男/女	平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	CHF病因(例)			NYHA分级(例)			血压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)		心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	洋地黄[例,(%)]	利尿剂[例,(%)]	β受体阻滞剂[例,(%)]
				CHD	HHD	DCM	II	III	IV	收缩压	舒张压				
替米沙坦组	45	30/15	42 ± 4	21	9	15	19	23	3	120 ± 12	80 ± 20	78 ± 12	42(93.3)	42(93.3)	42(93.3)
雷米普利组	42	28/14	40 ± 4	20	11	11	15	20	7	130 ± 11	70 ± 11	71 ± 11	40(95.2)	40(95.2)	40(95.2)
χ^2/t 值	0	1.487	0.737	2.179			-3.060			-0.459		1.873	0.146	0.146	0.146
P值	1	0.141	0.692	0.336			0.083			0.648		0.065	0.703	0.703	0.703

表3 治疗前后两组超声心动图检查比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEDD(mm)				LVESD(mm)				LVEF(%)			
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
替米沙坦组	45	68.5 ± 6.9	52.9 ± 4.7	14.173	0.000	48.6 ± 2.7	34.6 ± 2.3	16.841	0.000	0.31 ± 0.15	0.49 ± 0.21	-5.540	0.000
雷米普利组	42	67.4 ± 4.9	61.3 ± 3.8	9.420	0.000	46.8 ± 2.0	37.7 ± 2.3	19.497	0.000	0.39 ± 0.17	0.45 ± 0.18	-6.619	0.000
t值				-3.630				-2.906				-0.028	
P值				0.001				0.005				0.037	

表5 治疗前后两组空腹血糖及胰岛素比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)				FINS (mIU/L)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
替米沙坦组	45	6.82 ± 2.5	6.30 ± 2.7	-0.355	0.723	20.3 ± 15.2	14.5 ± 12.7 ^a	6.662	0
雷米普利组	42	6.32 ± 2.2	6.15 ± 2.9	-6.922	0.586	21.2 ± 14.5	21.5 ± 13.5	-1.093	0.278

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$

疗后两组 6 min 步行距离均显著增加($P < 0.05$),而两组间比较无统计学差异。

表4 治疗前后两组 6 min 步行距离比较(m, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
替米沙坦组	45	141.4 ± 53.2	337.5 ± 55.5	-17.423	0
雷米普利组	42	117.9 ± 52.3	232.1 ± 55.5	-13.139	0
t 值		1.861			
P 值		0.066			

4. FPG 及 FINS 比较(表5):结果表明,治疗后两组 FPG 均无显著变化;治疗后替米沙坦组 FINS 水平显著降低($P < 0.05$),而雷米普利组 FINS 水平在治疗前后无统计学差异。

5. 不良反应观察:替米沙坦组轻微咳嗽 3 例均能耐受,头晕 1 例用药剂量下调后症状缓解,不良反应发生率为 13.3%;雷米普利组干咳 4 例(21.4%),其中有 1 例不能耐受退出试验。两组经 χ^2 检验比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 0.568, P < 0.05$)。

讨 论

内分泌抑制剂如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 β 受体阻滞剂等仍是心力衰竭基本治疗药物^[4],ACEI 与 ARB 均能阻断 RAAS 不利影响,目前认为阻断 Ang II 的病理作用是治疗心力衰竭的关键,本结果表明两组治疗心力衰竭合并糖尿病患者治疗后 LVEDD、LVEF、6 min 步行距离均有不同程度改善,与治疗前比较均有统计学意义,替米沙坦在控制心力衰竭症状等方面效果显著,并能延长 6 min 步行距离,更好改善患者生存质量,6 min 步行距离与 NYHA 分级心功能密切相关,与原发病年龄等因素无关^[5]。在糖尿病合并心力衰竭治疗上优于雷米普利,且发生干咳、肾功能损害等不良反应少,在不能耐受 ACEI 类药物引起干咳等副作用的患者,是其优先的选择。其机制为替米沙坦是一种高选择性强特异而高效的 AT1 受体拮抗剂,可阻断经 ACE 和非 ACE 途径产生的 Ang II 和 AT1 受体的药物,可更直接完全更具选择性地阻断 RAS 的末梢,抑制肾上腺心脏血管的醛固酮合成和基因表达,不引起醛固酮逃逸。ARB 在抑制 AT1 受体的同时,促

使 Ang II 和 AT2 受体结合,可增加 AT2 受体作用,AT2 受体的激活具有抗增殖扩张血管对抗细胞凋亡抗血栓的作用,从而使心脏负荷减轻,血压下降,有利于心力衰竭的治疗^[6]。同时在 2 型糖尿病患者一系列最终管理中,尤其是那些有其他危险因素、肾损害、控制血压等患者可预防早期死亡及心脏事件^[7]。在 ONTARGET 研究中,合并心脏病这组使用替米沙坦减少高危患者心脏病发生率^[8]。而引起心力衰竭的原因目前以冠心病为主,替米沙坦对心脏病保护作用确切,可能对糖尿病合并心力衰竭的各种加重因素进行较全面保护,早期降低胰岛素抵抗等因素均有关。因此本研究采用替米沙坦治疗前后比较超声心动图 LVEDD、LVEF 指标改善显著,6 min 步行距离显著改善,也与一些实验结果相一致^[9],同时可能亦归因于能降低全身血管阻力、平均动脉压、肺楔压、右心房压,增加心排量^[10]。

心力衰竭与糖尿病有着密切的关系,糖尿病患者发生心脏病的危险性增加了 2~4 倍,对于各个年龄段、种族和危险因素水平的糖尿病患者,发生冠心病死亡率的绝对危险性 3 倍于非糖尿病人群^[11]。心力衰竭诱因中任何严重感染均可诱发心力衰竭^[11],糖尿病患者本身抵抗力低,易合并感染,尤其在血糖控制未达标患者。而近来研究显示,替米沙坦与 PRAR γ 配体吡咯列酮结构上有一定同源性可以部分激动 PPAR γ ,阻滞脂联素降解,而脂联素可促进肝脏、骨骼肌对葡萄糖利用,抑制糖异生,故替米沙坦可降低高胰岛素血症,对胰岛素抵抗起到独特改善作用^[12-14]。该试验证实空腹胰岛素水平下降作用与上述研究结果一致,但两组治疗前后血糖水平变化无差异,可能与本试验样本少观察时间短有关。合并糖尿病的 CHF 患者,替米沙坦不仅在控制心力衰竭方面效果显著,且耐受性好不良反应少的机制为 ACEI 类药物能与 Ang I 或缓激肽竞争 Ang I 转换酶,使转换酶难以游离,不能与底物结合,因而失去活性。另外对转换酶的抑制作用,除阻碍 Ang I 转化为 Ang II 外,也同时减少缓激肽的降解,使血中缓激肽的浓度增高数倍,引起干咳,而替米沙坦为 ARB,对缓激肽的降解影响小,引起干咳少,而且明显降低胰岛素抵抗,血糖易于控制。

综上所述,替米沙坦在控制 CHF 合并糖尿病方面

有其独特优势,有效控制心力衰竭延长6 min 步行距离,降低空腹胰岛素水平明显,降低感染机会,减少心力衰竭加重诱因,提高患者生活质量,是治疗 CHF 合并糖尿病的理想药物。

参 考 文 献

[1] Coats AJ. Angiotensin type-1 receptor blockers in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002, 44: 231-242.

[2] Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Esler MD. Recent insight into therapy of congestive heart failure: focus on ACE inhibition and angiotensin-II antagonism. *JACC*, 1999, 33: 1163-1173.

[3] 李红辉,唐平,陈家林,等. 替米沙坦对糖尿病合并高血压患者脂联素及胰岛素抵抗的影响. *中国新药杂志*, 2006, 15: 1575-1577.

[4] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1076-1095.

[5] Rostagno C, Galanti G, Romano M, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor testing in women with mild to moderate heart failure. *Ital Heart J*, 2002, 3: 109.

[6] 那开,余平. 血管紧张素受体拮抗剂在心力衰竭治疗中研究进展. *世界危重病学杂志*, 2007, 4: 1947.

[7] Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, et al. Implementation of guidelines for the prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 2004, 27: 803-804.

[8] Ritz E, Schmieder RE, Pollock CA. Renal protection in diabetes: lessons from ONTARGET. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 60.

[9] 袁靖,任惠娟,张国良,等. 替米沙坦对慢性心力衰竭患者6分钟步行实验和心功能影响. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19: 1852-1853.

[10] 郭晋爱,陈杰,陈宏. 替米沙坦对心力衰竭合并2型糖尿病患者心率变异性的影响. *中国医院用药评价与分析*, 2010, 10: 1107.

[11] 陈灏珠. *BRAUNWALD 心脏病学*. 7版. 北京:人民卫生出版社, 1999: 970.

[12] 卢薇,梁英梅,邹平. 替米沙坦对高血压患者胰岛素抵抗的影响. *中国现代药物应用*, 2009, 3: 107-108.

[13] 周菁,狄杰,李有花. 替米沙坦对糖尿病合并高血压患者血清脂联素的影响. *实用糖尿病杂志*, 2010, 6: 39-40.

[14] 陈远刚,陈明. 替米沙坦对高血压合并糖尿病患者血清脂联素的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16: 492-494.

(收稿日期:2012-01-04)

(本文编辑:张岚)

王建红. 替米沙坦与雷米普利治疗慢性心力衰竭合并2型糖尿病的疗效比较[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(8): 3273-3276.

