

## • 临床论著 •

# 法莫替丁联合厄贝沙坦治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察

陈浩 陈文豪 王正 赵达君 易定华

**【摘要】** 目的 应用厄贝沙坦联合法莫替丁治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)患者,观察与单独应用厄贝沙坦的疗效比较。方法 将120例慢性心力衰竭患者(NYHA分级为II~IV级)随机分为对照组以及试验组。对照组在控制病因、休息和控制水钠摄入的基础上给予厄贝沙坦(75~150 mg/d),试验组在对照组基础上加用法莫替丁(20 mg, 2次/d)。随访60 d,根据患者病情变化调整药量,评估病患临床表现变化,心率、血压、运动耐力(6 min步行距离)、超声心动图相关指标(LVED、LVES、LVEF)以及血清中脑尿钠肽(BNP)的水平,对疗效进行评价。结果 两组治疗前各指标比较差异无统计学意义。60 d后,试验组较之对照组,心功能分级明显提升,心率、血压以及运动耐量明显改善,超声心动图相关指标以及血清BNP水平明显恢复,差异存在统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 法莫替丁联合厄贝沙坦治疗充血性心力衰竭比单独应用厄贝沙坦的疗效更加明显。

**【关键词】** 心力衰竭; 法莫替丁; 厄贝沙坦; 心功能

**The observation of Famotidine and Irbesartan on treating chronic congestive heart failure** CHEN Hao, CHEN Wen-hao, WANG Zheng, ZHAO Da-jun, YI Ding-hua. Department of Cardiovascular Surgery, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China  
Corresponding author: YI Ding-hua, Email: dinghuayi210@126.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the protective effect of Irbesartan along with Famotidine on treating the chronic heart failure patients. **Methods** 120 congestive heart failure (CHF) patients (cardiac function defined ranging from class II to class IV by NYHA classification) were randomly subjected into two groups: Control group and Experiment group. The routine treatments were given to both groups. The control was given the Irbesartan 75-150 mg per day. Besides Irbesartan the experiment group was given the Famotidine 20 mg per day. Patients were followed up for 60 days, and the clinical manifestation, HR, BP, exercise tolerance, and Doppler UCG as well as BNP level were measured. **Results** There were no differences between the two groups before the treatment. After 60 days follow up, the clinical manifestation, HR, BP, exercise tolerance, and Doppler UCG as well as BNP level were significantly ameliorated by given Irbesartan along with Famotidine compared with Irbesartan alone. **Conclusion** Irbesartan given along with Famotidine could ameliorate the cardiac function better than single treatment.

**【Key words】** Heart failure; Famotidine; Irbesartan; Cardiac function

慢性心功能衰竭是一项长期困扰公共卫生的顽疾。大量的资金投入<sup>[1]</sup>,以及老龄化的病患结构<sup>[2]</sup>给社会带来沉重的负担。病程渐进发展,神经体液调控机制的紊乱被认为是造成心肌受损,继而发生心室重塑的主要原因。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)就是首当其冲的病源。2001年ACC/AHA就建议将转化酶抑制剂(ACEI)类药物应用于心力衰竭患者的各期治疗<sup>[3]</sup>,但是因为存在着“醛固酮逃逸现象”<sup>[4]</sup>,30%

的患者预后并不十分理想。2005年ACC/AHA指南中将ARB类药物放在与ACEI同样位置<sup>[5]</sup>,因为其可以从受体层次更好地抑制血管紧张素II介导的信号通路,厄贝沙坦就是其中之一。在神经体液调节失衡的过程中,除RAAS外,组胺也参与其中<sup>[6]</sup>。研究表明,应用组胺受体阻滞剂法莫替丁可以缓解心力衰竭过程中心肌组织的损伤,独立于 $\beta$ 受体阻滞剂减轻心肌氧耗<sup>[7]</sup>并兼顾清除氧自由基的能力<sup>[8]</sup>,降低心肌损伤。2009年1月至2013年1月,我们应用厄贝沙坦或厄贝沙坦联合法莫替丁治疗慢性充血性心力衰竭120例,并观察对比两种治疗方法对改善心功能的疗效。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.010

基金项目:国家自然科学基金(81070183, 81100137, 81200151)

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院心血管外科

通讯作者:易定华, Email: dinghuayi210@126.com

### 资料与方法

1. 一般资料: 充血性心力衰竭患者 120 例, (1) 纳入标准: 心功能分级 (NYHA 分级) 为 II 级、III 级、IV 级心力衰竭患者, 病程 1~14 年。(2) 排除标准: 检查证实为支气管哮喘、肺功能不全者、心包积液、先天性心脏病、心脏瓣膜病、心动过速、房室传导阻滞者、缩窄性心包炎风湿活动期者, 肝肾及造血系统功能不全者。随机分为对照组 (厄贝沙坦治疗组) 以及试验组 (法莫替丁联合厄贝沙坦治疗组) 各 60 例。法莫替丁联合厄贝沙坦治疗组中, 男 34 例, 女 26 例, 年龄 52~79 岁; 心功能分级符合 NYHA 标准: II 级 7 例, III 级 33 例, IV 级 20 例。对照组与试验组之间性别、年龄、病情、心功能分级等无统计学差异 ( $P>0.05$ )。

2. 治疗方法: 在基础治疗的基础上, 对照组 60 例, 予以厄贝沙坦 75~150 mg/d, 试验组在此基础上加用法莫替丁, 用量为 20 mg, 2 次/d。随访中根据药物反应监测调节用药剂量。

3. 观察指标: (1) 临床表现: 心悸、胸闷、呼吸困难、肺部啰音。(2) 心率、血压以及 6 min 步行试验。(3) 超声检测: 左心室舒张末期内径 (LVED)、左心室收缩末期内径 (LVES) 以及左心室射血分数 (LVEF)。(4) 脑尿钠肽 (BNP) 水平测定: 采用 Roche 公司的 BNP 检测试剂进行检测。

4. 疗效判定: (1) 显效: 心功能改善 II 级, 心力衰竭症状及体征消失; (2) 有效: 心功能改善 I 级, 心力衰竭症状及体征明显改善; (3) 无效: 心力衰竭

症状及体征均无改善或继续恶化。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 13.0 统计软件分析, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用 one way ANOVA 检验,  $P<0.01$  有显著性差异。

### 结 果

疗效比较见表 1。治疗前后心率、血压变化情况见表 2。治疗前后 LVEF、LVES 以及 LVED 比值变化情况见表 3。BNP 的变化见表 4。

表 4 治疗前后 BNP 变化 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	60	984.52 $\pm$ 92.11	866.73 $\pm$ 84.44 <sup>a</sup>
试验组	60	971.38 $\pm$ 89.42	774.41 $\pm$ 81.82 <sup>ab</sup>

注: 组内与治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组同期比较, <sup>b</sup> $P<0.01$

### 讨 论

慢性心力衰竭是一个长期困扰并急待解决的公共卫生难题。在美国有 500 万慢性心力衰竭患者, 且以每年新确诊 55 万的速度迅速发展<sup>[1]</sup>。门诊每年有 1200 万人次就医因为或者主要因为慢性心力衰竭<sup>[9]</sup>, 住院日累计达到 6500 万日<sup>[9]</sup>。在过去的几十年间因心功能衰竭住院人数迅猛攀升, 从早期 80 万人次, 迅速发展至 2~3 千万人次<sup>[10]</sup>, 在中国这个数字更加庞大。慢性心力衰竭患者中绝大部分为老年人。据不完全统计, 每 1000 例慢性心力衰竭患者中就有 10 例为 65 岁以上老人<sup>[1]</sup>。庞大的病人人群以及老龄化的病患年龄结构, 给公共卫生带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。所以研究清其致病机

表 1 慢性充血性心力衰竭患者治疗后的疗效评价[例, (%) ]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	60	24(40.0)	18(30.0)	18(30.0)	42(70.0)
试验组	60	37(61.7)	19(31.7)	4(6.6)	56(93.3) <sup>a</sup>

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.01$

表 2 治疗前后心率、血压及运动耐量变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	心率(次/min)		收缩压(mm Hg)		舒张压(mm Hg)		步行试验结果(m)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78 $\pm$ 9	77 $\pm$ 7 <sup>a</sup>	113 $\pm$ 5	115 $\pm$ 4 <sup>a</sup>	67 $\pm$ 3	66 $\pm$ 2 <sup>a</sup>	298.1 $\pm$ 4.8	423.4 $\pm$ 5.5 <sup>a</sup>
试验组	77 $\pm$ 6	72 $\pm$ 8 <sup>ab</sup>	114 $\pm$ 3	105 $\pm$ 5 <sup>ab</sup>	68 $\pm$ 2	62 $\pm$ 3 <sup>ab</sup>	301.8 $\pm$ 5.1	491.5 $\pm$ 5.2 <sup>ab</sup>

注: 组内与治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组同期比较, <sup>b</sup> $P<0.01$

表 3 治疗前后心功能指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVEF(%)		LVED(mm)		LVES(mm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34.87 $\pm$ 6.21	41.18 $\pm$ 5.28 <sup>a</sup>	59.91 $\pm$ 6.77	59.31 $\pm$ 7.41 <sup>a</sup>	52.93 $\pm$ 7.09	49.21 $\pm$ 7.51 <sup>a</sup>
试验组	34.38 $\pm$ 6.25	48.79 $\pm$ 5.84 <sup>ab</sup>	59.87 $\pm$ 6.43	57.02 $\pm$ 6.12 <sup>ab</sup>	52.85 $\pm$ 6.78	47.23 $\pm$ 4.03 <sup>ab</sup>

注: 组内与治疗前比较, <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 与对照组同期比较, <sup>b</sup> $P<0.01$

理, 找到更加行之有效的治疗方法就显得尤为重要。

心功能衰竭是一种复杂的临床综合征, 其可导致心脏结构以及功能的紊乱, 进一步造成心室收缩舒张能力下降, 全身组织灌注不足。临床表现往往为呼吸困难、乏力以及体液潴留, 造成运动耐量下降, 肺循环淤血以及全身性水肿。在病理损伤过程中, 心包、心肌以及大血管都有所累及, 但是最主要的临床表现还是来源于左心室功能的受损。左心室功能的受损均是从心肌受损开始并逐步发展, 慢慢造成心室结构的改变, 心室纤维化重塑。尽管有许多因素会造成心室重塑, 但是大量的研究表明机体神经体液调节系统的激活紊乱是导致心室重塑, 并最终导致心力衰竭的主要原因<sup>[11]</sup>。心力衰竭患者其组织及血中血管紧张素以及儿茶酚胺类激素水平较正常人明显升高。这些激素本身直接或者间接相互协同, 进一步影响心肌结构以及功能的发挥。紊乱的神经体液调节不仅仅会影响患者血流动力学基础, 例如水钠潴留以及周围血管收缩, 也会直接对心肌细胞造成毒副作用影响, 促使心室纤维化。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 就是其中的始作俑者。血管紧张素 I (Ang I) 通过血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 转化为血管紧张素 II (Ang II)。血管紧张素 II 进一步通过 AT<sub>1</sub> 受体发挥其作用<sup>[12]</sup>, 引起血管收缩, 心肌肥厚以及血管平滑肌细胞增生等作用。早在 2001 年 ACC/AHA 成人慢性心力衰竭治疗指南中就建议在心力衰竭的各个时期均应加用 ACEI 类药物<sup>[3]</sup>。但是和其他一些研究机构均发现, 即使早期正确的应用了 ACEI 类药物, 还是有 30%~40% 的患者血清 Ang II 异常<sup>[13]</sup>, 预后欠佳。这很可能是由于“醛固酮逃逸”现象引起<sup>[4]</sup>。在 2005 年 ACC/AHA 指南中将血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) 列为与 ACEI 一样的位置<sup>[5]</sup>。厄贝沙坦为新一类的 ARB 类药物, 其可以从受体层次阻断在病理过程中 AT<sub>1</sub> 介导的有害作用<sup>[12]</sup>。在我们的临床观察中也很好的证实, 给予患者单一厄贝沙坦治疗可以增加心肌收缩力, 增强外周组织灌注, 恢复一定的运动耐量, 缓解心力衰竭患者的感官效果及临床症状。这可能也和其能够增强 AT<sub>2</sub> 信号, 舒张血管<sup>[14]</sup>有关。

但是在临床观察中我们还发现, 单纯的应用厄贝沙坦治疗慢性心力衰竭, 还是有 30% 的病患疗效不良, 究其根基回顾文献我们发现, 除 RAAS 系统紊乱外, 组胺作为神经调节激素之一<sup>[6]</sup>也参与其中。纠正 H<sub>2</sub> 信号的过度激活也是至关重要的。法莫替丁为组胺 H<sub>2</sub> 受体阻断剂, 已被广泛的应用于临床治疗之中。我们

在临床试验中发现, 在应用厄贝沙坦治疗的基础上加用法莫替丁, 可以更好地缓解患者因心功能不全所造成的低灌注, 心肌收缩乏力以及运动耐量下降等症状。可能的机制为, 组胺可以通过激活 H<sub>2</sub> 受体, 加重心肌以及内皮细胞在缺血再灌注中的损伤, 增强线粒体介导的凋亡<sup>[15]</sup>。而应用 H<sub>2</sub> 受体阻断剂法莫替丁, 可以很好地保护心脏在缺血灌注中的收缩舒张功能, 保护心肌组织<sup>[16]</sup>。在 ACC/AHA 成人慢性心力衰竭治疗指南中建议应用 β 受体阻滞剂与 ACEI 或者 ARB 类药物连用<sup>[3,5]</sup>, 用以减低心肌细胞的氧耗, 更好地保护心肌组织。法莫替丁作为 H<sub>2</sub> 受体阻滞剂中的一种, 经试验证实可以独立于 β 受体阻滞剂改善充血性心力衰竭过程中心脏的功能<sup>[7]</sup>, 并且法莫替丁可以清除心力衰竭氧化应激过程中产生的氧自由基<sup>[8]</sup>, 防治心肌损伤继而纤维化重塑的发生。

法莫替丁联合厄贝沙坦可以很好地改善心力衰竭患者的心功能水平, 减低血清中 BNP 的水平。BNP 被认为是心力衰竭的独立预测因子<sup>[5]</sup>, 联合用药很好地纠正了心力衰竭患者的 BNP 水平。

本研究发现, 法莫替丁联合厄贝沙坦治疗充血性心力衰竭, 有效地降低了心脏的前、后负荷, 增加了心肌收缩力, 减轻了心肌细胞损害, 进而改善了心功能, 增加运动耐量, 提高了 CHF 患者治疗效果, 且没有明显副作用。

#### 参 考 文 献

- [1] American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2005 Update. Dallas, Tex; American Heart Association, 2005.
- [2] Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. The burden of chronic congestive heart failure in older persons: magnitude and implications for policy and research. *Heart Failure Reviews*, 2002, 7: 9-16.
- [3] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation*, 2001, 104: 2996-3007.
- [4] Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*, 1990, 82: 1730-1736.
- [5] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2005, 112: e154-e235.
- [6] Hough LB. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Molecular Pharmacology*, 2001, 59: 415-419.

- [7] Takahama H, Asanuma H, Sanada S, et al. A histamine H<sub>2</sub> receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of  $\beta$ -adrenergic receptor blockade. *Basic Research in Cardiology*, 2010, 105: 787-794.
- [8] Lapenna D, Gioia S, Mezzetti A, et al. H<sub>2</sub>-receptor antagonists are scavengers of oxygen radicals. *European Journal of Clinical Investigation*, 1994, 24: 476-481.
- [9] O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 1994, 13: S107.
- [10] Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, et al. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *American Heart Journal*, 2004, 147: 74-78.
- [11] Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation*, 1988, 77: 721-730.
- [12] Wassmann S, Nickenig G. Pathophysiological regulation of the AT<sub>1</sub>-receptor and implications for vascular disease. *Journal of Hypertension*, 2006, 24: S15-S21.
- [13] Roig E, Perez-Villa F, Morales M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *European Heart Journal*, 2000, 21: 53-57.
- [14] Steckelings UM, Kaschina E, Unger TH. The AT<sub>2</sub> receptor-a matter of love and hate. *Peptides*, 2005, 26: 1401-1409.
- [15] Luo T, Chen B, Zhao Z, et al. Histamine H<sub>2</sub> receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function. *Basic Research in Cardiology*, 2013, 108: 1-14.
- [16] Asanuma H, Minamino T, Ogai A, et al. Blockade of histamine H<sub>2</sub> receptors protects the heart against ischemia and reperfusion injury in dogs. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2006, 40: 666-674.

(收稿日期: 2013-11-28)

(本文编辑: 张岚)

陈浩, 陈文豪, 王正, 等. 法莫替丁联合厄贝沙坦治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(24): 11127-11130.

