

正常人,呈酸性尿液。此时尿酸比例高于尿酸盐,而尿酸溶解远低于尿酸盐,易于结晶沉积,造成痛风性肾损害。在痛风治疗中服用碱性药物使尿 pH 维持于 6.5 左右 (pH 过高易形成钙类结石),有利于溶解度低的尿酸向溶解度高的尿酸盐转化,利于排出,从而对肾脏起到保护作用,特别是在应用促尿酸排泄药中,服用碱性药物并保持尿量至关重要<sup>[12]</sup>。

**2.6.1 碳酸氢钠** 口服容易吸收,使尿中碳酸氢根浓度升高,碱化尿液。可口服 1.0g,每日 3 次,并根据尿 pH 改变而调整剂量。不良反应为胃胀气,也可刺激溃疡面造成穿孔。有水钠潴留的病变,如充血性心衰、肾功能衰竭和水肿者禁用。

**2.6.2 碱性合剂** 为枸橼酸钾、钠溶液,又称 Shohl 液。每次 10~30mL,每日 3 次。使用时应注意监测血清钾浓度,避免发生高钾血症。

**2.6.3 乙酰唑胺** 是一种碳酸酐酶抑制剂,通过减少  $H^+$  和  $HCO_3^-$  的形成,减慢  $Na^+$  与  $H^+$  的交换,增加  $Na^+$ 、 $K^+$  与  $HCO_3^-$  排出,从而起到利尿和碱化尿液的作用。初始剂量 0.25g,每日 3~4 次;或夜间 1 次,0.5g,并随尿 pH 变化改为维持量,长期服用时应加服钾盐,防止血钾过低。

#### 【参考文献】

[1] 张乃峥. 临床风湿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 1999,

365-372

- [2] Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, et al. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 267-272
- [3] 孟昭亨. 痛风. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997
- [4] 蒋明, DAVID YU, 林孝义, 等. 中华风湿病学. 北京: 华夏出版社, 2004, 1212-1695
- [5] Shaun Ruddy, Edward D Harrins, Clement B Sledge. Kelley's Textbook of Rheumatology. Saunders Company, 2001. 1339-1376
- [6] Becher MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2450-2461
- [7] Mayer MD, Khosravan R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with renal impairment. *Am J Ther*, 2005, 12: 22-34
- [8] Takano Y, Hase-Aoki K, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci*, 2005, 76: 1835-1847
- [9] Nuki G. Treatment of crystal arthropathy-history and advances. *Rheum Dis Clin N Am*, 2006, 32: 333-357
- [10] Schumacher HR, Chen LX. Newer therapeutic approaches: gout. *Rheum Dis Clin N Am*, 2006, 32: 235-244
- [11] 施桂英. 痛风——降尿酸治疗的新策略. 中华风湿病学杂志, 2007, 11 (3): 129-131
- [12] Pascual E, Perdiguerro M. Gout, diuretic and the kidney. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 981-982

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0034-05

## ACEI 在心力衰竭中的基石地位和应用

【作者】 吴学思

首都医科大学附属北京安贞医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂中研究得最

多、最深入的药物,对慢性心力衰竭 (CHF)、冠心病 (CHD)、动脉粥样硬化、糖尿病等具有多种

有益的机制。RAAS 的激活不仅导致水钠潴留、血管收缩继而增加心脏负荷,更是促进心室重构的关键因素之一。而心室重构是导致心力衰竭发生发展的基本机制,因此,阻断 RAAS 成为慢性心衰治疗中的重要内容,这个理念启动了心力衰竭治疗由单纯的短期血流动力学/药理学措施到长期、修复性生物学治疗模式的转变。

ACEI 有益于 CHF 主要通过 2 个机制:①抑制 RAAS。ACEI 能竞争性地抑制血管紧张素转换酶 (ACE),阻断血管紧张素 (Ang) I 转化为 Ang II,从而降低循环和组织的 Ang II 水平,还能阻断 Ang1-7 的降解,使其水平增加,进一步起到扩张血管及抗增生作用。②作用于激肽酶 II,抑制缓激肽的降解,提高缓激肽水平,通过缓激肽-前列腺素-NO 通路而发挥有益作用。ACEI 促进缓激肽的作用与抑制 Ang II 产生的作用同样重要。临床上长期应用 ACEI 时,尽管循环中 Ang II 水平不能持续降低,但 ACEI 仍能发挥长期效益。这些资料清楚表明 ACEI 的有益作用至少部分是由缓激肽通路所致。

## 1 循证医学证据

ACEI 是第一类被证实能降低心衰患者死亡率的药物,也是循证医学证据积累最多的药物,一直被公认为是治疗心衰的基石和首选药物。

1987 年发表的 CONSENSUS 和其后的 SOLVD 是 ACEI 两个里程碑的试验,令人信服地证明 ACEI 能显著降低各级 CHF 的发病率和死亡率,从而开创了 ACEI 治疗 CHF 的新纪元。紧接着的 V-HeFT-II 试验表明,ACEI 对 CHF 的疗效优于血管扩张剂。迄今已有 39 项 8308 人的临床试验 [不包括急性心肌梗死 (AMI)] 评价了 ACEI 对 CHF 的作用,这些试验证实 ACEI 应用于 CHF 可使死亡率降低 24% (95% CI: 13% ~ 33%),并改善左室功能,缓解症状,提高运动耐受性;亚组分析进一步表明 ACEI 能延缓心肌重塑,防止心室扩大的进展,从而奠定了 ACEI 作为心衰治疗的基石和首选药物的地位。因而 ACEI 成为 CHF 现代治疗中的一线优选药物。

对于症状性心衰患者,5 项大型随机对照临床试验 (共 12 763 例) 的荟萃分析表明,ACEI 显著降低死亡率、因心衰住院和再梗死率,且此种有益作用独立于年龄、性别、左室功能状况,以及基线状态使用利尿剂、阿司匹林或  $\beta$  受体阻滞剂。最严重的心衰患者受益也最大。多个研究表明,对于无症状的左室功能不全患者,ACEI 能降低发展为症状性心衰和因心衰恶化而入院的发生率 (SOLVD 预防研究,SAVE 和 TRACE)。SOLVD 研究的远期随访结果还显示,心衰患者在 ACEI 治疗期间 (3 ~ 4 年) 所得到的降低死亡率的效益,在长达 12 年的随访期间仍继续存在,其中无症状左室功能异常患者的死亡率还有进一步降低。

## 2 临床应用

### 2.1 适应证

2.1.1 所有慢性收缩性心衰患者 (无论是否有症状),包括 B、C、D 各个阶段人群和 NYHA I、II、III、IV 心功能各级患者 (LVEF < 40%),都必须使用 ACEI,而且需要终身使用,除非有禁忌证或不能耐受 (I 类, A 级)。伴有体液潴留者应与利尿剂合用。无症状的左室收缩功能不全 (NYHA 心功能 I 级) 患者亦应使用,可预防和延缓发生心力衰竭。

2.1.2 阶段 A 人群 (即只有心衰的危险因素:高血压、冠心病、糖尿病、代谢综合征等),也可考虑用 ACEI 预防心衰。在这类患者中,HOPE、EUROPA 和 PEACE 研究都显示 ACEI 能降低心衰的发生率,由于该 3 项研究均未将心衰作为事先设定的一级或二级终点,因此对于心衰高发危险人群,应用 ACEI 的推荐为 IIa 类, A 级。

2.1.3 适用于慢性心力衰竭 (轻、中、重度) 患者的长期治疗,只有长期治疗才有可能降低病死率;但不能用于抢救急性心力衰竭或难治性心力衰竭正在静脉用药者。

2.1.4 医师和患者都应了解和坚信以下事实:①应用 ACEI 的主要目的是减少死亡和住院,症状改善往往出现于治疗后数周至数月,即使症状改善不显著,ACEI 仍可减少疾病进展的危险性。②ACEI 治

疗早期可能出现一些不良反应,但一般不会影响长期应用。

## 2.2 禁忌证和须慎用 ACEI 的情况

2.2.1 禁忌证 对 ACEI 曾有致命性不良反应的患者,如曾有血管性水肿导致的喉头水肿、无尿性肾功能衰竭或妊娠妇女绝对禁用。

2.2.2 以下情况须慎用:①双侧肾动脉狭窄;②血肌酐显著升高 [ $>225.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $3 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ )] ;③高钾血症 ( $>5.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ );④有症状性低血压(收缩压 $<90 \text{ mmHg}$ )。这些患者应先接受其他抗心衰药物治疗,上述问题纠正后可考虑应用 ACEI;⑤左室流出道梗阻的患者,如主动脉瓣狭窄,梗阻性肥厚性心肌病。

## 2.3 应用方法

2.3.1 剂量 ①起始剂量和递增方法:治疗前应注意利尿剂已维持在合适剂量,因液体潴留可减弱 ACEI 的疗效,而容量不足又可加剧 ACEI 的不良反应。ACEI 应用的基本原则是从很小剂量起始,逐渐递增,直至达到目标剂量(表 1)。一般每隔 1~2 周 剂量倍增 1 次,剂量调整的快慢取决于每个患者的临床状况。有低血压史、低钠血症、糖尿病、氮质血症以及服用保钾利尿剂者,递增速度宜慢,也可半量递增。起始治疗后 1~2 周内应监测血压、血钾和肾功能,以后也要定期复查。②目标剂量和最大耐受剂量:ACEI 的剂量不是根据患者治疗反应而定的,只要病人能耐受,争取能达到循证医学的靶剂量,然后应长期服用,以继续缓解症状、防止复发和降低心血管事件的危险。根据临床研究的结果,高剂量虽可进一步降低心衰住院率,但对症状与死亡率的益处,则与低、中等剂量相似。因此,在临床实践中可根据每例患者的具体情况,采用临床试验中所规定的目标剂量;如不能耐受,也可应用中等剂量,或患者能够耐受的最大剂量。③维持应用:一旦剂量调整到目标剂量或最大耐受剂量,应终生长期维持治疗,以减少死亡或住院的危险性。临床上见到不少患者在心功能好转后停用 ACEI 而导致临床状况再次恶化,

前功尽弃,须予避免。

表 1 治疗慢性心力衰竭的 ACEI 及其剂量

| 药物   | 起始剂量                    | 目标剂量                            |
|------|-------------------------|---------------------------------|
| 卡托普利 | 6.25mg, tid             | 50mg, tid                       |
| 依那普利 | 2.5mg, bid              | 10~20mg, bid                    |
| 福辛普利 | 5~10mg·d <sup>-1</sup>  | 40mg·d <sup>-1</sup>            |
| 赖诺普利 | 2.5~5mg·d <sup>-1</sup> | 30~35mg·d <sup>-1</sup>         |
| 培哚普利 | 2mg·d <sup>-1</sup>     | 4~8mg·d <sup>-1</sup>           |
| 喹那普利 | 5mg, bid                | 20mg, bid                       |
| 雷米普利 | 2.5mg·d <sup>-1</sup>   | 5mg, bid 或 10mg·d <sup>-1</sup> |
| 西拉普利 | 0.5mg·d <sup>-1</sup>   | 1~2.5mg·d <sup>-1</sup>         |
| 苯那普利 | 2.5mg·d <sup>-1</sup>   | 5~10mg, bid                     |

2.3.2 制剂 目前已有的证据表明,ACEI 治疗慢性收缩性心力衰竭是一类药物的效应,各种 ACEI 对心力衰竭患者的症状、临床状况、死亡率或疾病进展均未发现差别,也没有临床试验表明某些组织型 ACEI 优于其他 ACEI。在临床实践中,各种 ACEI 均可应用。然而,仍应尽量选用临床研究中证实有效的制剂。

2.3.3 与其他药物合用问题 ①与利尿剂合用:目前或以往有液体潴留的患者,ACEI 必须与利尿剂合用,且起始治疗前需注意利尿剂已维持在合适剂量;无液体潴留史者亦可单独应用。②ACEI 应与  $\beta$  受体阻滞剂合用:因二者有协同作用,应用低或中等剂量 ACEI 加  $\beta$  受体阻滞剂的患者较之增加 ACEI 剂量者,对改善症状和降低死亡的危险性更为有益。2 药合用以后,还可以根据临床情况的变化,分别调整各自的剂量。③ACEI 与 ARB、醛固酮受体拮抗剂 3 药合用:专家一致认为 ACEI、ARB 和醛固酮受体拮抗剂合用的安全性证据尚不足,且肯定会进一步增加肾功能异常和高钾血症的危险,故不能被推荐(Ⅲ类, C 级)。即 3 类 RAAS 抑制剂不能合用,也就是 ACEI 只能与 ARB 或醛固酮受体拮抗剂合用,二者只能取其一。ACEI 与醛固酮受体拮抗剂合用的循证医学证据都是有利的,为 I 类推荐(在重度心衰或 AMI 伴心衰者);而 ACEI 与 ARB 合用,仅为 II 类推荐。④与阿司匹林合用:ACEI 与阿司匹林合用并无不良相互

作用,对CHD患者利大于弊。根据6项长期随机试验共22 060例患者,ACEI与阿司匹林合用者复合终点的危险下降20%,而未合用者降低29%,2者无统计学差异。大多数专家认为,CHD所致心衰患者中联合使用ACEI和阿司匹林总的获益远远超过单独使用其中一种药物。

### 3 不良反应

ACEI有两方面的不良反应:①与AngII抑制有关的不良反应,包括低血压、肾功能恶化、钾潴留;②与缓激肽积聚有关的不良反应,如咳嗽和血管性水肿。

#### 3.1 低血压

在治疗开始几天或增加剂量时易发生。防止方法:①调整或停用其他有降压作用的药物,如硝酸酯类、钙通道阻滞剂(CCB)和其他扩血管药物。②如已无液体潴留,考虑利尿剂减量或暂时停用。严重低钠血症患者,可酌情增加食盐摄入。③减小ACEI剂量。首剂给药如果出现症状性低血压,可减量试之。

#### 3.2 肾功能恶化

肾脏灌注减少时肾小球滤过率明显依赖于Ang II介导的出球小动脉收缩,特别是重度心衰NYHA IV级、低钠血症者,易于发生肾功能恶化。心衰患者肾功能受损发生率高(29%~63%),且死亡率相应增加1.5~2.3倍,因而起始治疗后1~2周内应监测肾功能和血钾,以后需定期复查。处理:①ACEI治疗初期肌酐或血钾可有一定程度增高,如果肌酐增高<30%,为预期反应,不需特殊处理,但应加强监测;如果肌酐增高>30%~50%,为异常反应,ACEI应减量或停用,待肌酐正常后再用。大多数患者停药后肌酐水平趋于稳定或降低到治疗前水平。②停用某些肾毒性药物如非甾体类抗炎药。钾盐和保钾利尿剂也应停用。③肾功能异常患者以选择经肝肾双通道排泄的ACEI为好。

#### 3.3 高血钾

ACEI阻止RAAS而减少钾的丢失,可能发生高钾血症;肾功能恶化、补钾、使用保钾利尿

剂,尤其并发糖尿病时尤易发生高钾血症,严重者可引起心脏传导阻滞。处理:①应用ACEI应慎用钾盐或保钾利尿剂。②合用醛固酮受体拮抗剂时ACEI应减量,并立即应用袢利尿剂。③用药后1周应复查血钾,并定期监测,如血钾 $>5.5\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,应停用ACEI。

#### 3.4 咳嗽

ACEI引起的咳嗽特点为干咳,见于治疗开始的几个月内,要注意排除其他原因尤其是肺部瘀血所致的咳嗽。停药后咳嗽消失,再用药干咳重现,高度提示ACEI是引起咳嗽的原因。咳嗽不严重可以耐受者,应鼓励继续用ACEI,如持续咳嗽,影响正常生活,可考虑停用,并改用ARB。

#### 3.5 血管性水肿

血管性水肿较为罕见(<1%),但可出现声带甚至喉头水肿等严重状况,危险性较大,应予注意。多见于首次用药或治疗最初24h内。一旦临床疑为严重血管性水肿的患者应终身避免应用所有的ACEI。

### 4 急性心肌梗死中ACEI的应用原则

随着冠心病发病率的增加,缺血性心脏病尤其心肌梗死已成为慢性心力衰竭的主要病因。急性心肌梗死后能否及时有效抑制心室重塑是预防心力衰竭发生的关键。目前我国心肌梗死治疗中ACEI的应用还急需加强,故在此将该问题单独提出。

AMI后无选择地早期应用ACEI的作用已被CONSENSUSII、GISSI3、ISIS4和中国的CCSI等大型临床研究证实。上述研究包括近10万患者,均是AMI发作后24~36h应用ACEI治疗。GISSI3结果显示,与对照组比较,ACEI治疗组30d的死亡率由7.6%降到7%( $P=0.004$ ),而且其中获益的80%是发生在AMI的第一周;同时,非致死性心力衰竭也由15.2%降到14.6%( $P=0.01$ )。早期应用ACEI减少梗死面积的延展和心室的重塑,有利于左心功能的恢复。AMI后急性心肌重塑主要发生在发病3个月内,因此越早使用益处越多,且足量应用益处最大,此时应用ACEI是事半功倍。即使是大面积梗死以致心脏收缩力降低、血压已下降,但

只要收缩压 (SBP) 不低于 100mmHg, 就应尽早使用 ACEI (24~36h 内), 并尽量递增到足量, 才能有效抑制心脏重塑, 抑制心脏扩大和室壁瘤形成, 改善心功能。如在 3 个月以后才应用, 尽管可能只是亡羊补牢, 但也必须尽量应用。

1996 年美国 AMI 治疗指南中指出: ACEI 应使用于所有 AMI 患者 (SBP > 100mmHg, 且没有明确禁忌证者), 在施行其他常规治疗 (阿司匹林、 $\beta$ 受体阻滞剂和再灌注治疗), 且血压稳定后, 应尽快开始 (AMI 后 24~36h 内), 治疗应从小剂量开始, 并在 24~48h 内逐渐增加到足量。

系列研究结果对 ACEI 治疗开始的时间和病人选择上已有重要的发现, 即: 如无禁忌证, ACEI 的早期应用将使 AMI 患者早些获益。尤其高龄 ( $\geq 75$  岁)、有陈旧性心肌梗死 (OMI) 史、糖尿病史、前壁 MI 及心率增快 ( $\geq 100$  次)、Killip 分级 > 1 均是 AMI 的高危预后因素, 也都是使用 ACEI 最受益的群体, 唯高龄患者应小心使用。

## 5 我国应用 ACEI 的现状

根据我国 41 家医院 10 795 例心衰住院病人的回顾性调查资料, 1980 年、1990 年和 2000 年 3 个全年段 ACEI 使用率分别为 14.0%、26.4% 和 40.4%, 虽然有明显增加趋势, 但在 2000 年仍小于 50%。目前, 慢性心衰治疗指南公布后使用率可能上升, 但仍存在使用率及使用剂量不足的问题, 仍

不能有效改善心衰患者的预后。

北京 6 家三级甲医院 2000 年所做的一项前瞻性研究评价了大剂量 ACEI 在中国心力衰竭患者中的安全性、耐受性及疗效。结果显示治疗 20 周后症状明显好转, 心功能 (NYHA 分级) 和活动耐量 (6min 步行距离) 明显改善, 左室舒张末径 (LVEDD) 和收缩末径 (LVESD) 明显减小, 左室射血分数 (LVEF) 显著增高。与治疗前相比, 服用大剂量 ACEI 后虽有血压下降, 血钾升高, 但幅度不大, 且仍在正常的范围内。服药前后肾功能无明显变化。该研究提示在 ACEI 应用过程中, 只要从小剂量用起, 逐渐加量, 在开始应用和递增阶段, 密切注意监测血压、肾功、肌酐和血钾, 因人而异采取措施, 就能保证患者良好顺应性及良好的治疗效果。

目前全球及我国都存在使用 ACEI 不足的现象。这里包括两个不足: 在已明确诊断为心衰的患者中只有不足一半的病人使用 ACEI, 用量也常是临床试验中靶剂量的 25%~50%。主要是对 ACEI 副作用的过度顾虑, 尤其是过分担心发生低血压和肾功能损害。对药物的副作用既需要警惕, 更应加强实践, 按照“指南”和循证医学指出的正确使用方法 (包括小剂量开始, 逐步加量), 结合病人具体情况, 不断地监测血压和肾功能, 以求达到每个患者能耐受的靶剂量。只有努力在临床实践中不断总结经验, 才能不断提高应用 ACEI 的水平, 使患者更受益。

(上接第 50 页)

comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1997, 350: 309-318

- [24] O' Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1164-1170

- [25] Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: FC fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate in

rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999, 340: 253-259

- [26] Grunke M, Kalden JR, Manger B, et al. Safety and efficacy of leflunomide plus etanercept combination therapy in patients with rheumatoid arthritis: results from an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64: 1373
- [27] Combe B, Codreanu C, Fiocco U, et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blinded comparison. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65: 1357-1362
- [28] Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 822-825