

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.045

氯沙坦早期联合美托洛尔治疗高龄重症心力衰竭的疗效

谢克莱·吾普尔 买苏木·买合木提[△] 王宝珠 阿米娜 迪丽达尔

(新疆医科大学第一附属医院心脏重症监护室 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:研究氯沙坦早期联合美托洛尔治疗高龄重症心力衰竭的临床疗效。**方法:**选取 2010 年 1 月至 2013 年 1 月本院住院治疗的 60 例高龄重症心力衰竭患者,采用随机数字表法随机分为氯沙坦联合美托洛尔治疗组、氯沙坦治疗组 and 对照组,每组患者 20 例;所有患者均采取常规治疗,对照组加用口服强心剂和利尿剂,氯沙坦治疗组在常规治疗的基础上加用氯沙坦,氯沙坦联合美托洛尔治疗组在常规治疗的基础上加用氯沙坦和美托洛尔,在治疗前及治疗后 0.5a、1.0a 检测所有患者的心功能、左室射血分数(LVEF)和血液中的 B 型脑钠肽(BNP),并观察治疗后 1.0a 的临床疗效。**结果:**治疗前三组患者的心功能、左室射血分数(LVEF)以及 B 型脑钠肽(BNP)间均无统计学差异($P>0.05$);氯沙坦治疗组、氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后 0.5a 和 1.0a 的心功能和 BNP 均低于对照组($P<0.05$),而治疗后 0.5a 和 1.0a 的 LVEF 均高于对照组($P<0.05$);氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后 0.5a 的心功能、LVEF 以及 BNP 与氯沙坦治疗组无统计学差异 ($P>0.05$), 而氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后 1.0a 的心功能、LVEF 以及 BNP 与氯沙坦治疗组均存在着统计学差异($P<0.05$);三组治疗后 1.0a 死亡率间存在统计学差异($P<0.05$);每年住院次数和平均住院日最少的是氯沙坦联合美托洛尔治疗组,其次为氯沙坦组。**结论:**氯沙坦与美托洛尔早期联合治疗高龄重症心力衰竭的疗效优于氯沙坦单独治疗。

关键词:重症心力衰竭;高龄患者;氯沙坦;美托洛尔

中图分类号:R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)30-5966-04

The Effect of Losartan Combined with Metoprolol in the Treatment for Senile Patients with Severe Heart Failure

XieKeLai·WuPuEr, MaiSuMu·MaiHeMuTi[△], WANG Bao-zhu, A Mi-na, Di Li Da Er

(First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University cardiac intensive care unit, Urmqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect of losartan combined with metoprolol in the treatment for senile patients with severe heart failure. **Methods:** 60 cases of senile patients with severe heart failure in our hospital from January 2010 to January 2013 were chosen and randomly divided into three groups via random number table method: losartan combined with metoprolol therapy group, losartan therapy group and control group, each group with 20 patients. All patients were given routine treatment, the control group was given oral cardiac and diuretic, the chlorine therapy group take chlorine and the losartan with metoprolol therapy group take losartan and metoprolol. The cardiac function, left ventricular ejection fraction (LVEF) and b-type brain natriuretic peptide (BNP) in 0.5A, 1.0A before and after the treatment were detected and the clinical effect at 1.0a after treatment were observed. **Results:** The cardiac function, left ventricular ejection fraction (LVEF) and b-type brain natriuretic peptide (BNP) has no significant statistical differences among three groups before therapy ($P>0.05$); The cardiac function and BNP of the losartan with metoprolol therapy group and the losartan therapy group after 0.5a and 1.0a were lower than that of the control group, while LVEF was higher in control group ($P<0.05$); The cardiac function, LVEF and BNP after 0.5a had no significant statistical differences between the losartan with metoprolol therapy group and the losartan therapy group ($P>0.05$), but three indicators after 1.0a has significant statistical differences($P<0.05$); The mortality rates for these three groups after 1.0a had statistical differences ($P<0.05$); The losartan with metoprolol therapy group had the least annual average hospitalization time, followed by the losartan therapy group. **Conclusions:** Better effect can be achieved via losartan combined with metoprolol in the treatment for senile patients with severe heart failure.

Key words: Severe chronic heart failure; Senile patients; Losartan; Metoprolol

Chinese Library Classification(CLC): R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5966-04

作者简介:谢克莱·吾普尔(1991-),女,硕士研究生,

从事心血管重症急救方面的研究, E-mail:jj25639542@126.com;

[△]通讯作者:买苏木·买合木提(1957-),男,本科,主任医师,

从事心血管重症急救方面的研究

(收稿日期:2014-02-05 接受日期:2014-02-28)

前言

心力衰竭又称“心肌衰竭”(heart failure),指由于各种疾病(因过劳、疾病、排血功能减弱)引起心肌收缩能力减弱,心脏不能搏出身体组织代谢及同静脉回流所需的血液供应,从而使心脏的血液输出量减少,不足以满足机体的需要,并由此产生一系列症状和体征。主要临床症状有喘息、呼吸困难、水肿等。另外由于心肌收缩力减弱、心排血量下降,器官和组织灌注量不足以致肺循环或和体循环同时出现瘀血表现^[1,2]。氯沙坦等血管紧张肽转换酶抑制剂(ACEI)的临床治疗效果显著,但近年来研究发现 B 受体阻滞剂也可降低 36% 的死亡风险^[3]。据不完全统计,世界心力衰竭的发病率为 3%~20%,而 65 岁以上的老年人发病率超过 10%,高龄患者更易进展为重症心力衰竭^[4]。本课题通过研究氯沙坦早期联合美托洛尔治疗高龄重症心力衰竭的临床疗效,望能对临床上高龄重症心力衰竭的治疗提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究样本选自于 2010 年 1 月至 2013 年 1 月本院住院治疗的 60 例高龄重症心力衰竭患者,其纳入标准为:符合 2013 年 ACC/AHA 成人慢性心力衰竭诊断与治疗指南^[5];年龄在 60 岁以上;射血分数(EF) $\leq 35\%$,同时存在左心室扩大;NYHA 心功能分级 4 级以上;排除标准^[6]:有严重狭窄性心脏瓣膜病;存在严重肝、肾、肺脏疾病;存在急性脑血管病者。患者或其法定监护人签署知情同意书。

1.2 分组方法

采用随机数字对 60 例样本进行简单随机分组,分为氯沙坦联合美托洛尔治疗组、氯沙坦治疗组和对照组,每组患者 20 例。氯沙坦联合美托洛尔治疗组男性 11 例,女性 9 例,平均年龄(66.57 ± 1.63)岁,高血压性心脏病 5 例、扩张性心肌病 7 例、冠心病 8 例;氯沙坦治疗组男性 10 例,女性 10 例,平均年龄(69.29 ± 2.40)岁,高血压性心脏病 6 例、扩张性心肌病 9

例、冠心病 5 例;对照组男性 12 例,女性 8 例,平均年龄(71.42 ± 1.26)岁,高血压性心脏病 4 例、扩张性心肌病 9 例、冠心病 7 例,三组一般资料(性别、年龄、疾病构成等)均无显著性差异($P > 0.05$),组间均衡可比。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 每位患者均采用硝普钠(静脉微量注射泵持续泵入)、强心剂和利尿剂进行治疗,持续 3~5 天症状稍缓解后,对照组加用口服强心剂和利尿剂,氯沙坦治疗组在常规治疗的基础上加用氯沙坦,氯沙坦剂量:25 mg/d,1 周后增至 50 mg/d,期间监测血压,控制收缩压(SBP)不低于 100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),氯沙坦联合美托洛尔治疗组在氯沙坦治疗组基础上加用美托洛尔,美托洛尔剂量:起始为 6.25~12.5 mg/d,一天 2 次,每隔 6d 调整 1 次剂量,直至最大耐受量(血压不低于 90/60 mmHg,心率不低于 50 次/min),用量范围 25~50 mg。

1.3.2 检测指标 在治疗前及治疗后 0.5a、1.0a 检测所有患者的心功能、左室射血分数(LVEF)和血液中的 B 型脑钠肽(BNP),左室射血分数主要采用 Sonos5500 超声诊断仪测定,B 型脑钠肽(BNP)的检测通过免疫荧光单克隆双抗体夹心法^[7]测定,另外搜集所有患者治疗后 1a 的结局(是否死亡)、住院次数和住院日。

1.4 数据整理和统计

本次研究所得数据采用 Excel 建立数据库,由录入员双人双录入且进行数据校对,用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,统计方法包括:一般统计描述、卡方检验及 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组治疗前后心功能比较

由表 1 可知:治疗前三组患者的心功能均为 4 级,治疗后 0.5a 和 1.0a 氯沙坦组、氯沙坦联合美托洛尔治疗组的心功能均低于对照组($P < 0.05$),治疗后 1.0a 氯沙坦联合美托洛尔治疗组的心功能低于氯沙坦组($P < 0.05$)。

表 1 三组治疗前后心功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of cardiac function before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	治疗前 Before treatment	治疗后 0.5 ^a 0.5a after treatment	治疗后 1.0 ^a 1.0a after treatment
氯沙坦组 Losartan therapy group	4	3.23 $\pm$ 1.04 ^a	2.72 $\pm$ 0.73 ^a
氯沙坦联合美托洛尔治疗组 Losartan with metoprolol therapy group	4	3.56 $\pm$ 1.29 ^a	2.15 $\pm$ 0.69 ^{ab}
对照组 Control group	4	3.92 $\pm$ 1.21	3.71 $\pm$ 1.16

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,与氯沙坦治疗组比较,^b $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group, ^a $P < 0.05$; Compared with losartan therapy group, ^b $P < 0.05$.

2.2 三组治疗前后左室射血分数(LVEF)比较

三组患者治疗前的左室射血分数(LVEF)间无统计学差异($P > 0.05$),氯沙坦组、氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后 0.5a 及治疗后 1.0a 的 LVEF 均高于对照组($P < 0.05$),氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后 1.0a 的 LVEF 高于氯沙坦组($P < 0.05$),而治疗后 0.5a 的 LVEF 与氯沙坦组无统计学差异($P > 0.05$),结果

见表 2。

2.3 三组治疗前后 B 型脑钠肽(BNP)比较

由表 3 可知:三组患者治疗前的 B 型脑钠肽(BNP)间无统计学差异($P > 0.05$);治疗后 0.5a 和 1.0a,氯沙坦组与氯沙坦联合美托洛尔治疗组的 BNP 均低于对照组($P < 0.05$),且氯沙坦联合美托洛尔治疗组的 BNP 低于氯沙坦组($P < 0.05$)。

表 2 三组治疗前后左室射血分数(LVEF)比较(% , $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of LVEF before and after treatment in three groups(% , $\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	治疗前 Before treatment	治疗后 0.5a 0.5a after treatment	治疗后 1.0a 1.0a after treatment
氯沙坦组 Losartan therapy group	31.3 $\pm$ 3.7	37.5 $\pm$ 7.1a	40.1 $\pm$ 5.8a
氯沙坦联合美托洛尔治疗组 Losartan with metoprolol therapy group	30.0 $\pm$ 3.2	37.2 $\pm$ 7.4a	45.0 $\pm$ 5.2ab
对照组 Control group	29.6 $\pm$ 3.6	32.9 $\pm$ 7.8	32.2 $\pm$ 2.6

注:与对照组比较,^aP<0.05,与氯沙坦治疗组比较,^bP<0.05。

Note: Compared with control group, ^aP<0.05; Compared with losartan therapy group, ^bP<0.05.

表 3 三组治疗前后 B 型脑钠肽(BNP)比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of BNP before and after treatment in three groups(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别 Groups	治疗前 Before treatment	治疗后 0.5a 0.5a after treatment	治疗后 1.0a 1.0a after treatment
氯沙坦组 Losartan therapy group	1002.41 $\pm$ 123.58	835.68 $\pm$ 93.20 ^a	512.52 $\pm$ 77.26 ^a
氯沙坦联合美托洛尔治疗组 Losartan with metoprolol therapy group	1021.20 $\pm$ 126.21	72.18 $\pm$ 92.14 ^{ab}	266.54 $\pm$ 52.07 ^{ab}
对照组 Control group	1010.22 $\pm$ 134.29	972.33 $\pm$ 93.37	901.92 $\pm$ 102.73

注:与对照组比较,^aP<0.05,与氯沙坦治疗组比较,^bP<0.05。

Note: Compared with control group, ^aP<0.05; Compared with losartan therapy group, ^bP<0.05.

2.4 三组临床治疗疗效比较

在本次研究过程中,失访 0 例,失访率 0.0%;死亡 9 例,其中氯沙坦治疗组死亡 2 例(10.0%),氯沙坦联合美托洛尔治疗

组死亡 0 例(0.0%),对照组死亡 7 例(35.0%),三组间死亡率存在统计学差异(P<0.05);每年住院次数和平均住院日最少的是氯沙坦联合美托洛尔治疗组,其次为氯沙坦组。结果见表 4。

表 4 三组临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical effect before in three groups

组别 Groups	死亡例数 Number of death	住院次数 / 年 Times of hospitalization / year	平均住院日 / 年 Average hospitalization days / year
氯沙坦组 Losartan therapy group	2(10.0%)	0.62 $\pm$ 0.09a	17.28 $\pm$ 0.45a
氯沙坦联合美托洛尔治疗组 Losartan with metoprolol therapy group	0(0.0%)	0.36 $\pm$ 0.05ab	8.70 $\pm$ 0.67ab
对照组 Control group	7(35.0%)	3.7 $\pm$ 0.92	49.50 $\pm$ 7.24

注:与对照组比较,^aP<0.05,与氯沙坦治疗组比较,^bP<0.05。

Note: Compared with control group, ^aP<0.05; Compared with losartan therapy group, ^bP<0.05.

3 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床症状群,心室的重塑、心肌缺血、交感神经系统、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统过度激活与此病的发生、发展密切相关^[8,9]。心力衰竭的生理改变主要有:①外周血管阻力的增加、心肌损害和水钠潴留加重了心脏的前后负荷,进一步地加重心力衰竭;②交感神经系统兴奋性增强、RAS 系统激活,导致心肌通过加强收缩力和加快心率来补偿心排血量的下降,从而改善心力衰竭早期症状,但心肌长期过度的激活可对心肌产生不良影响,加速心室重构,进一步损害心肌,使心功能恶化;③心肌变性坏死、心室重构使心脏 β 受体敏感性降低、密度下降,导致儿茶酚胺代偿性增高,由此形成恶性循环,从而加快心衰进程。在临床诊疗过程中如能有效地抑制该病发生环节的主要影响因子,便能有效地控制该病的进展^[10-12]。

近年来 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂已经成为临床治疗心力衰竭的重要药物。

氯沙坦为血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB),血管紧张素 II 受体阻断剂能选择性阻断血管平滑肌和肾上腺中的血管紧张素 II 与其受体亚型 AT1 的结合,从而阻断血管收缩以及醛固酮的分泌,使血管紧张素不能发挥其生物学效能。另外,还可通过抑制 RAS 系统来降低 CHF 患者的代偿性神经、内分泌和体液的不利影响,限制心肌和小血管的重构,从而改善患者的心脏功能^[13-15]。 β 受体阻滞剂能选择性地与 β 肾上腺素受体结合,抑制肾上腺素能受体,从而拮抗儿茶酚胺和神经递质对 β 受体的激动作用,减少心肌耗氧量,减弱心肌收缩力,减慢心率,降低血压,防止儿茶酚胺对心脏的损害,改善血管和左室的重构及功能。肾上腺素受体分布于大部分交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上,其受体分为 3 种类型: β_1 受体、 β_2 受体和

β_3 受体。 β_1 受体主要分布于心肌,可激动引起心率和心肌收缩力增加; β_2 受体存在于支气管和血管平滑肌,可激动引起支气管扩张、血管舒张、内脏平滑肌松弛等; β_3 受体主要存在于脂肪细胞上,可激动引起脂肪分解^[16-18]。美托洛尔,又称倍他乐克,是选择性的 β 受体阻滞剂,主要作用于 β_1 受体,在调解心肌方面具有显著疗效^[9]。MERIT-HF试验表明应用美托洛尔治疗CHF不仅可以耐受,可以提高运动耐力,明显降低病死率(34%)^[20]。

在本次研究过程中发现:无论是氯沙坦单独治疗还是与美托洛尔联合治疗,都能改善患者的心脏功能和预后(心功能、BNP值下降,LVEF值升高),但氯沙坦联合美托洛尔治疗的疗效优于氯沙坦单独治疗,差别主要出现在治疗后1.0a氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后0.5a的心功能,LVEF以及BNP与氯沙坦治疗组无统计学差异,而氯沙坦联合美托洛尔治疗组治疗后1.0a的心功能,LVEF以及BNP与氯沙坦治疗组均存在统计学差异;对临床疗效而言:氯沙坦联合美托洛尔治疗患者的年住院次数、年平均住院日以及治疗后1.0a死亡率均比氯沙坦单独治疗低,说明氯沙坦联合美托洛尔治疗疗效优于氯沙坦单独治疗。

综上,氯沙坦与美托洛尔早期联合治疗高龄重症心力衰竭的疗效优于氯沙坦单独治疗,可提高患者的预后和生活质量。

参考文献(References)

- [1] 张卫江.卡维地洛对心力衰竭患者心功能、血管内皮舒张功能影响[J]. 辽宁医学院学报, 2008, 29(3):239-241
Zhang Wei-jiang. Effects of Carvedilol on Vascular Endothelium Function and Heart Function of Patients with Chronic Heart Failure[J]. Journal of Liaoning Medical University, 2008, 29(3):239-241
- [2] 赵彦杰,杜丽丽. 长期卧床老年患者隐性心力衰竭误诊 68 例分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(5):626-627
Zhao Yan-jie, Du Li-li. [J]. Analysis of 68 cases of long-term bed patients misdiagnosed hidden heart failure [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2010, 32(5):626-627
- [3] Lund L H, Benson L. Losartan vs candesartan for heart failure [J]. JAMA, 2012, 308(4):336, 336-337
- [4] Naci H, Ioannidis J P. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study [J]. BMJ, 2013, 347:f5577
- [5] Harold J G, Jessup M. President's Page: New ACC/AHA prevention guidelines: building a bridge to even stronger guideline collaborations [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(22):2145-2146
- [6] Hu D Y, Huang J, Cai N S, et al. A multi-center, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the effects of two different doses of losartan on morbidity and mortality in Chinese patients with symptomatic heart failure intolerant of angiotensin converting enzyme inhibitor treatment[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(21):3868-3874
- [7] Zhang X, Wang W, Wang Q, et al. Analytical performances and heart failure research of the BNP and NT-proBNP assays on the Cobas E601 and ADVIA Centaur[J]. Clin Lab, 2013, 59(7-8):715-725
- [8] 桂春,朱立光. 心脏再同步化治疗轻度慢性心力衰竭的疗效观察[J]. 广西医学, 2012, 34(4):422-424
Gui Chun, Zhu Li-guang. Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy for the Treatment of Patients With Mild Chronic Heart Failure[J]. Guangxi Medical Journal, 2012, 34(4):422-424
- [9] 卢统庆,赵莹,孟庆鸿,等.芪苈强心胶囊辅助治疗射血分数保留的心力衰竭的临床研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(22):4292-4294,4301
Lu Tong-qing, Zhao Ying, Meng Qing-hong, et al. Clinical Research on the Qiliqiangxin Capsule in the Adjuvant Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(22):4292-4294, 4301
- [10] Sidorov A V, Fateev M M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-adrenoblockers, and their combinations on survival and plasma catecholamine levels in rats with chronic heart failure with induced exacerbations [J]. Zh Evol Biokhim Fiziol, 2013, 49(3):224-232
- [11] Statsenko M E, Turkina S V, Shalaeva S S, et al. [Impaired cardiac structural and functional parameters in patients with chronic heart failure and diabetic cardiac autonomic neuropathy] [J]. Ter Arkh, 2013, 85(10):23-28
- [12] Nikonova E S, Suslova T E, Riabov V V, et al. [The cerebral sodium uretic peptide (see text symbol) patients with chronic cardiac insufficiency under decreased and preserved ejection fraction] [J]. Klin Lab Diagn, 2013(8):21-23
- [13] Verbrugge F H, Duchenne J, Bertrand P B, et al. Uptitration of renin-angiotensin system blocker and beta-blocker therapy in patients hospitalized for heart failure with reduced versus preserved left ventricular ejection fractions [J]. Am J Cardiol, 2013, 112(12):1913-1920
- [14] Peterson P N, Chan P S, Spertus J A, et al. Practice-level variation in use of recommended medications among outpatients with heart failure: Insights from the NCDR PINNACLE program [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(6):1132-1138
- [15] Bangalore S, Messerli F H. Fraudulent data: an apology and the fate of angiotensin receptor blockers [J]. BMJ, 2013, 347:f5549
- [16] Nagy V. Epidemiology and treatment of chronic heart failure; use of bisoprolol [J]. Orv Hetil, 2013, 154(44):1731-1734
- [17] Gaggin H K, Motiwala S, Bhardwaj A, et al. Soluble concentrations of the interleukin receptor family member ST2 and beta-blocker therapy in chronic heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(6):1206-1213
- [18] Dedea L. Should beta-blockers be used in patients with acute decompensated heart failure? [J]. JAAPA, 2013, 26(8):15-16
- [19] Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial [J]. Circulation, 2013, 128(14):1495-1503
- [20] Batty J A, Hall A S, White H L, et al. An Investigation of CYP2D6 Genotype and Response to Metoprolol CR/XL During Dose Titration in Patients With Heart Failure: A MERIT-HF Substudy [J]. Clin Pharmacol Ther, 2014, 95(3):321-330