

美托洛尔联合贝那普利对慢性充血性心力衰竭患者心功能及 NT-pro BNP 水平的影响

白芸, 龙启福

青海省人民医院, 青海 西宁 810007

摘要: **目的** 分析美托洛尔联合贝那普利对慢性充血性心力衰竭 (CHF) 患者心功能及血浆 N-末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平的影响。**方法** 选取 2015 年 12 月—2016 年 12 月就诊于青海省人民医院的 CHF 患者 210 例, 根据随机数表法将其分为 3 组, 各 70 例。3 组均予以常规检查及强心、利尿治疗, 在此基础上, 对照 A 组单纯加用贝那普利治疗, 对照 B 组单纯加用美托洛尔治疗, 观察组联合美托洛尔与贝那普利治疗。比较 3 组治疗前后心功能、运动耐力、NT-proBNP 水平、血红蛋白 (Hb) 浓度、心率、血压、临床疗效及安全性。**结果** 治疗前, 3 组心功能指标、运动耐力、NT-pro BNP 水平、Hb 含量、心率、血压相比, 差异无统计学意义; 治疗后, 3 组以上指标均有改善, 同治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组心功能、运动耐力明显优于对照 A 组、对照 B 组; 观察组 NT-pro BNP 水平、心率及血压均明显低于对照 A 组、对照 B 组; 观察组 Hb 含量高于对照 A 组、对照组 B 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组总有效率为 95.72%, 明显高于对照 A 组的 71.43% 和对照 B 组的 72.86%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组不良反应发生率相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); **结论** 美托洛尔联合贝那普利治疗 CHF 可有效改善患者心功能, 缓解心衰, 提高患者运动耐力, 具有临床应用价值。

关键词: 慢性充血性心力衰竭; 美托洛尔; 贝那普利; 心功能; NT-proBNP 水平

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)11-1601-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.11.014

Effect of betaloc combined with lotensin on cardiac function and NT-proBNP level in patients with chronic congestive heart failure

BAI Yun, LONG Qi-fu

People's Hospital in Qinghai Province, Xining 810007, China

Abstract: Objective To analyze the effect of betaloc combined with lotensin on cardiac function and N-terminal B type natriuretic peptide (NT-proBNP) level in patients with chronic congestive heart failure (CHF). **Methods** 210 CHF patients in People's Hospital in Qinghai Province from December 2015 to December 2016 were divided into three groups by random number table, 70 cases in each. Three group were given routine examination, cardiogenic and diuretic treatment, and on this basis, control A group purely added lotensin, control B group purely added betaloc, observation group took betaloc combined with lotensin. The cardiac function, exercise tolerance, NT-proBNP level, concentration of hemoglobin (Hb), heart rate, blood pressure, clinical efficacy and safety before and after treatment were compared among the three groups. **Results** Before treatment, there was no statistical difference in the cardiac function, NT-pro BNP level and Hb content among three groups; After treatment, the cardiac function and exercise tolerance of observation group were significantly better than those of control A and B group ($P < 0.05$) The NT-pro BNP level, heart rate and blood pressure of observation group were significantly lower than those of control A and B group ($P < 0.05$) The Hb content of observation group was higher than that of control A and B group ($P < 0.05$). The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control A and B group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions among three groups. **Conclusion** Betaloc combined with lotensin in treatment of CHF can effectively improve cardiac function, relieve heart failure and increase exercise tolerance of patients, which has clinical application value.

Key words: chronic congestive heart failure; betaloc; lotensin; cardiac function; NT-proBNP level

收稿日期: 2017-08-25

作者简介: 白芸, 主管药师, 本科, 研究方向为医院药学。Tel: 13997389721 E-mail: 1258194609@qq.com

慢性充血性心力衰竭 (CHF) 患者肾素-血管紧张肽系统与交感神经系统一同激活, 因而有效阻止心衰恶化的关键在于同时阻断上述两个系统^[1-2]。目前, 选择性 β_1 受体阻滞剂在抑制症状恶化、改善患者心功能状态等方面效果显著。 β_1 受体阻滞剂主要通过控制收缩压、减缓心率及改善心肌耗氧量, 从而促进心肌功能恢复^[3]。另外, β_1 受体阻滞剂可慢性抑制交感神经兴奋, 减少 CHF 猝死的发生。但有文献报道, 单用美托洛尔可抑制心肌收缩力, 进而直接影响血流动力学^[4]。贝那普利属于长效血管紧张素转换酶抑制剂, 通过作用于激肽酶 II, 阻止缓激肽降解, 增加前列腺素生成, 促进血管扩张。而单纯应用贝那普利仍有血管紧张素 II 仍持续产生, 对其疗效造成削弱^[5]。同时, CHF 一旦出现, 即可对患者生理健康及生活质量造成严重影响, 加重了家庭及社会负担。因此, 如何改进 CHF 的治疗成为心血管疾病领域中一大热点。目前, 关于美托洛尔与贝那普利联合治疗 CHF 的报道较少, 对于两者联合的疗效看法不一。为此, 本研究通过观察美托洛尔联合贝那普利治疗 CHF 对患者心功能的影响, 探讨 CHF 更为安全有效的治疗方式。

1 资料与方法

1.1 入选标准

1.1.1 纳入标准 ①根据《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[6]诊断, 入选患者均符合 CHF 诊断标准, 表现为呼吸困难、水肿、四肢无力、纳差。②心功能分级 \geq III 级。③LVEDD 明显增大, 其中男 > 55 mm、女 > 50 mm; ④LVEF $\leq 40\%$; ⑤男性血红蛋白 (Hemoglobin, Hb) 浓度 > 90 g/L, < 120 g/L; 90 g/L $<$ 女性 Hb 浓度 < 120 g/L。⑥患者同意参与研究, 签署知情同意书, 获医院伦理委员会批准。

1.1.2 排除标准 ①治疗依从性较差; ②对美托洛尔或贝那普利过敏; ③急性左心衰竭、低心排伴低血压; ④合并先天性心脏病、瓣膜性心脏病、心肌梗死、心绞痛; ⑤伴有消化道出血、继发性贫血、多个器官功能障碍、恶性肿瘤。

1.2 研究对象

选择 2015 年 12 月—2016 年 12 月就诊于青海省人民医院的 CHF 患者 210 例, 根据随机数表法将其分为对照 A 组、对照 B 组、观察组, 每组各 70 例。观察组中男 38 例, 女 32 例; 年龄 60~82 岁, 平均年龄 (69.49 ± 4.27) 岁; 病程 2~9 年, 平均病程 (5.13 ± 1.46) 年; 心功能分级: I 级 18 例、II 级 27

例, III 级 25 例。对照 A 组中男 40 例, 女 30 例; 年龄 62~79 岁, 平均年龄 (70.03 ± 4.33) 岁; 病程 2~10 年, 平均病程 (5.09 ± 1.53) 年; 心功能分级: I 级 19 例, II 级 28 例, III 级 23 例。对照组 B 组中男 39 例, 女 31 例; 年龄 61~81 岁, 平均年龄 (70.15 ± 4.29) 岁; 病程 1~10 年, 平均病程 (5.11 ± 4.31) 年; 心功能分级: I 级 20 例、II 级 26 例, III 级 24 例。统计学比较 3 组患者性别、年龄、病程、心功能分级等一般资料, 差异无统计学意义, 具有可对比性。

1.3 方法

3 组患者均行血常规、尿常规、肝肾功能、血压、心脏彩超等常规检查。入选患者均给予常规强心与利尿治疗, 强心治疗: 口服地高辛片 (石药集团欧意药业有限公司, 规格 0.25 mg, 批号 20140664), $0.125 \sim 0.25$ mg/d; 利尿治疗: 服用 25 mg 氢氯噻嗪片 (常州制药厂有限公司, 规格 25 mg, 批号 32021683) 与 40~60 mg 螺内酯片 (南京瑞年百思特制药有限公司, 规格 20 mg, 批号 20143054), 1 次/d。在此基础上, 对照组 A 组加用盐酸贝那普利片 (北京诺华制药有限公司, 规格 10 mg, 批号 20140514), $5 \sim 10$ mg/次, 1 次/d; 对照 B 组加用酒石酸美托洛尔片 (阿斯利康制药有限公司, 规格 25 mg, 批号 20145390), $25 \sim 50$ mg/次; 观察组则联合贝那普利与美托洛尔治疗, 用药剂量同对照 A 组与对照 B 组, 根据患者病情恢复情况, 心功能分级改善程度, 酌情调整药物剂量, 3 组均持续治疗 6 个月。

1.4 评价指标及疗效标准

记录两组心功能指标、Hb 含量、NT-proBNP 水平、血压、心率及 6 min 步行距离等指标改善情况, 同时对比 3 组临床疗效及安全性。其中心功能指标包括: 左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期径 (LVEDD)、左心室收缩末期径 (LVESD)。疗效标准: 显效为心功能改善 2 级以上, 心衰症状与体征基本消失, 6 min 步行距离明显延长; 有效为心功能改善 1 级以上, 心衰症状与体征明显缓解, 6 min 步行距离有所延长; 无效为心功能无明显改善, 心力衰竭症状与体征均未见好转, 6 min 步行距离未延长, 甚至缩短。

总有效率 = (显效 + 有效) / 本组例数

1.5 不良反应

观察并记录患者出现疲乏、嗜睡、恶心、呕吐、头晕、头痛等不良反应情况。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理, 心功能指标、NT-proBNP 水平、Hb 含量及 6 min 步行距离均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用 *F* 检验; 临床疗效与不良反应发生率用百分比表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 心功能与运动耐力

治疗前, 3 组 LVEF、LVEDD 等心功能指标及

运动耐力相比, 差异无统计学意义; 治疗后, 各组指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照 A 组与对照 B 组心功能、运动耐力相比, 差异无统计学意义; 而观察组 LVEF 明显高于对照 A 组、对照 B 组, LVEDD 与 LVESD 均明显低于对照 A 组、对照 B 组, 6 min 步行距离明显大于对照 A 组、对照 B 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组心功能与运动耐力比较 ($\bar{x} \pm s, n=70$)

Table 1 Comparison on cardiac function and exercise tolerance in three groups ($\bar{x} \pm s, n=70$)

组别	时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm	6 min 步行距离/m
对照 A	治疗前	34.05±2.70	61.08±3.47	53.92±2.96	320.19±14.74
	治疗后	40.96±2.41*	53.48±3.43*	46.39±2.42*	452.81±20.63*
对照 B	治疗前	33.83±3.20	61.11±2.80	54.03±2.87	321.30±16.79
	治疗后	41.28±2.83*	52.79±3.66*	45.84±2.00*	454.73±15.70*
观察	治疗前	33.95±3.31	61.24±3.67	53.93±2.73	322.90±12.52
	治疗后	51.82±2.93*#Δ	40.50±2.89*#Δ	38.54±2.61*#Δ	561.39±28.64*#Δ

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照 A 组治疗后比较: # $P < 0.05$; 与对照 B 组治疗后比较: Δ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group A after treatment; Δ $P < 0.05$ vs control group B after treatment

2.2 NT-pro BNP 与 Hb 水平

治疗前, 3 组 NT-pro BNP 水平与 Hb 含量相比, 差异无统计学意义; 治疗后, 各组指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照 A 组与对照 B 组 NT-pro BNP 水平与 Hb 含量差异无统计学意义; 观察组 NT-pro BNP 水平明显低于对照 A 组与对照 B 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 Hb 含量要高于对照 A 组、对照组 B 组, 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 心率与血压

治疗前, 3 组心率与血压水平相比, 差异无统计学意义; 治疗后, 各组指标均较治疗前有明显改善 ($P < 0.05$); 治疗后, 对照 A 组与对照 B 组心率与血压水平差异无统计学意义; 观察组心率与血压水平明显低于对照 A 组与对照 B 组, 差异有统计

学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组 NT-pro BNP 与 Hb 比较 ($\bar{x} \pm s, n=70$)

Table 2 Comparison on NT-pro BNP and Hb in three groups ($\bar{x} \pm s, n=70$)

组别	时间	NT-pro BNP/(ng·L ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)
对照 A	治疗前	859.36±47.49	98.78±3.65
	治疗后	611.25±18.06*	108.41±22.56*
对照 B	治疗前	861.67±56.76	97.81±3.19
	治疗后	614.67±16.77*	108.89±24.04*
观察	治疗前	874.79±59.48	98.32±4.17
	治疗后	471.42±11.65*#Δ	115.59±29.69*#Δ

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照 A 组治疗后比较: # $P < 0.05$;

与对照 B 组治疗后比较: Δ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group A after treatment; Δ $P < 0.05$ vs control group B after treatment

A after treatment; Δ $P < 0.05$ vs control group B after treatment

表 3 3 组心率与血压比较 ($\bar{x} \pm s, n=70$)

Table 2 Comparison on HR and blood pressure in three groups ($\bar{x} \pm s, n=70$)

组别	时间	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	心率/(次·min ⁻¹)
对照 A	治疗前	162.95±12.33	107.60±7.45	98.54±0.57
	治疗后	140.38±9.20*	93.65±5.06*	87.64±5.97*
对照 B	治疗前	162.80±10.36	110.75±9.57	98.68±4.58
	治疗后	140.37±8.34*	94.36±6.06*	87.77±5.52*
观察	治疗前	161.24±11.26	108.67±10.70	97.83±4.57
	治疗后	120.27±6.37*#Δ	78.87±4.69*#Δ	71.62±4.02*#Δ

与本组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照 A 组治疗后比较: # $P < 0.05$; 与对照 B 组治疗后比较: Δ $P < 0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa

* $P < 0.05$ vs ame group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group A after treatment; Δ $P < 0.05$ vs control group B after treatment; 1 mmHg=0.133 kPa

2.4 临床疗效

观察组总有效率为 95.72%，显著高于对照 A 组的 71.43% 和对照 B 组的 72.86% ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 安全性

3 组不良反应发生率相比，差异无统计学意义。见表 5。

表 4 3 组临床疗效比较

Table 4 Comparison on clinical efficacy in three groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照 A	70	26	24	20	71.43
对照 B	70	29	22	19	72.86
观察	70	38	29	3	95.72 ^{#A}

与对照 A 组治疗后比较：[#] $P < 0.05$ ；与对照 B 组治疗后比较：^A $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs control group A after treatment; ^A $P < 0.05$ vs control group B after treatment

表 5 3 组不良反应发生率比较

Table 5 Incidence of adverse reactions in three groups

组别	n/例	头痛/例	头晕/例	恶心/例	嗜睡/例	疲乏/例	发生率/%
对照 A	70	1	0	2	0	0	4.29
对照 B	70	1	2	0	0	0	4.29
观察	70	1	1	0	2	0	5.72

3 讨论

美托洛尔可选择性阻断 β_1 受体，通过减低心率，对心肌收缩功能形成抑制作用，从而减少心输出量；同时抑制外周交感神经与中枢神经突触前膜 β 受体，减少儿茶酚胺与去甲肾上腺素的分泌，促进血压降低。而美托洛尔对于 CHF 的作用机制则有赖于其降压功能，可减轻心脏周围循环阻力，缓解心脏后负荷，减低心肌耗氧量^[7]。同时 β 受体阻滞剂可通过减少儿茶酚胺含量，抑制去甲肾上腺素的刺激，以免儿茶酚胺水平过高进而损伤心肌；其次，心室率减慢，有助于左心室充盈改善，舒张末期容量增大，实现提高左心室舒张功能的效果。

贝那普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂，其起效慢，但维持时间较长，可有效抑制血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II，减低血管紧张素 II 水平，避免缓激肽多度降解，增加前列环素与一氧化氮的生成，从而促进血管扩张；贝那普利在改善血液动力学方面亦有显著效果，可减低血管阻力，促进心排量增加，减少钠水潴留，缓解心脏前后负荷，增强心脏收缩功能，最终达到将心衰恶性循环阻断的目的^[8]。本研究中，观察组临床疗效明显优于对照 A 组与对照 B 组，表明美托洛尔联合贝那普利治疗 CHF 可显著改善患者心功能指标，提高疗效。同时，观察组 NT-pro BNP 水平明显低于对照 A 组、对照组 B 组，NT-pro BNP 是诊断 CHF 及预测危险

因素的重要标志物，并具有较高的阴性预测值。心力衰竭发生时，血浆 NT-proBNP 水平显著上升，病情得到有效控制后，其在血浆中水平明显降低^[9-10]。因而，可推测美托洛尔联合贝那普利治疗 CHF 与其他药物选择及治疗方式相比，优势显著。分析两者协同作用机制如下：CHF 是一种由多种疾病发展终末端造成心功能丧失的综合症，另外，长时间超负荷工作可改变心脏结构，造成心室壁增厚等心肌重构现象，而在心肌重构中交感神经系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活过度起到关键性作用^[11]。因此，针对 CHF 的治疗应用短期措施向长久策略转换，阻止神经内分泌功能，缓解心脏结构变化。美托洛尔经大规模实验证实可作为 CHF 的标准治疗药物，在减低住院率、抑制病情恶化、减少死亡等方面作用显著，其原因为通过阻滞 β 受体这一基本作用，对交感神经活性产生直接、间接性的抑制作用，将心衰发展中的反馈性调节阻断，从而破坏恶性循环，阻止心肌重构，提高心功能^[12-13]。对于心脏本身而言，由于心脏 β 受体被阻断，减轻了几茶酚胺对心脏的损伤；另外，肾素释放减少，RAAS 系统抑制，可避免血管紧张素 II 损伤心脏。因此，美托洛尔能够从直接与间接、全身与局部等不同机制，改善心功能，延缓心衰进程。贝那普利的的作用机制为减少血管紧张素 II 的生成，减少醛固

酮生成,减轻外周血管阻力,进而降低心脏前后负荷,延缓,甚至逆转心血管重构。但贝那普利单独使用后,血管紧张素II抑制效果欠佳,仍有其他方式产生^[14]。而美托洛尔除上述治疗效果外,亦可减少血管紧张素II与肾素,如抑制腺苷酸环化酶,降低细胞内环磷酸腺苷含量,减少肾素释放。另外,美托洛尔因其对心肌收缩力抑制作用明显,可直接影响血流动力学与心功能,故一次剂量即可加重心衰,且疗效需经连续用药数月方可显示。而贝那普利可有效扩张血管,促使心脏前后负荷减轻,从而改善心衰症状^[15]。因此,两药联合应用能够弥补各自的缺陷,起到协同治疗CHF的效果。至于用药安全性,3组均无严重不良反应发生,仅出现轻微的头晕、嗜睡等反应,提示联合用药较单一用药并未明显加重不良反应,具有良好的安全性。

综上所述,美托洛尔联合贝那普利治疗CHF疗效确切,可有效发挥协同作用机制,提高治疗效果,改善患者心功能,提高运动耐力,具有推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘永建,尚春,南荣霞,等. 贝那普利治疗慢性充血性心力衰竭患者最佳剂量 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(1): 40-42.
- [2] Elisabeth, Kaldara D, Sanoudou S, et al. Outpatient management of chronic heart failure [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(1): 17-41.
- [3] 田福利,张二箭,卜雪芹,等. 慢性心力衰竭应用 β 受体阻滞剂联合米力农临床疗效观察 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(10): 1259-1260.
- [4] James J, DiNicolantonio Hassan, Fares Asfandyar K, et al. β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature [J]. Open heart, 2015, 2(1): e000230.
- [5] 陈晋荣. 中西医结合治疗慢性心力衰竭的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(11): 1307-1308.
- [6] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(3): 225-232.
- [7] 鹿钦国,高涛,杜萍萍,等. 倍他乐克对老年慢性心力衰竭及血清IL-12与BNP水平的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(13): 10-12.
- [8] 孙浩,鲁统德,孙媛. 参附强心丸联合盐酸贝那普利治疗老年高血压合并心力衰竭的临床疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(8): 884-887.
- [9] Dogan H, Sarikaya S, Neijmann S T, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of blunt cardiac contusion in trauma [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 6786-6792.
- [10] 朱晋坤,梁金峰,方颖,等. 螺内酯治疗慢性充血性心力衰竭的疗效及其对血浆B型脑钠肽的影响 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1684-1687.
- [11] 周俊英. 小剂量螺内酯用于冠心病慢性心力衰竭的疗效及护理研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(10): 55-57.
- [12] Fröhlich H, Zhao J, Täger T, et al. Carvedilol compared with metoprolol succinate in the treatment and prognosis of patients with stable chronic heart failure: carvedilol or metoprolol evaluation study [J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(5): 887-896.
- [13] 吕先光,吴伯祥,杨远斌,等. 小剂量阿司匹林联合美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者血液高凝和心功能的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 393-396.
- [14] 魏英贤. 贝那普利联合美托洛尔治疗老年原发性高血压合并心力衰竭疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(10): 1036-1038.
- [15] Briasoulis A, Palla M, Afonso L. Meta-analysis of the effects of carvedilol versus metoprolol on all-cause mortality and hospitalizations in patients with heart failure [J]. Am J Cardiol, 2015, 115(8): 1111-1115.