

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.20.010

比索洛尔联合福辛普利治疗慢性阻塞性肺疾病 并慢性心力衰竭临床观察*

蒋芳萍¹, 唐 轶¹, 邬亭亭²

(1. 三六三医院, 四川 成都 610015; 2. 四川省成都市第三人民医院, 四川 成都 610031)

摘要:目的 探讨比索洛尔联合福辛普利治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)并慢性心力衰竭(CHF)的临床疗效及对患者心肺功能和血清炎症因子的影响。方法 选取三六三医院和成都市第三人民医院2016年1月至2018年1月收治的COPD并CHF患者72例,按信封法随机分为观察组和对照组,各36例。两组患者均口服富马酸比索洛尔片,观察组患者加服福辛普利钠片,两组均治疗12周。结果 观察组总有效率为94.44%,显著高于对照组的75.00% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的左心室射血分数(LVEF)、第1秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV_1/FVC)、肺活量(VC)均显著升高,左心室舒张末期内径(LVEDd)、血清白细胞介素17(IL-17)、C反应蛋白(CRP)水平均显著降低,且观察组上述指标改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(5.56%比16.67%, $\chi^2 = 2.250$, $P > 0.05$)。结论 比索洛尔联合福辛普利治疗COPD并CHF,可改善心肺功能,降低炎症反应水平。

关键词:比索洛尔;福辛普利;慢性阻塞性肺疾病;慢性心力衰竭;心肺功能;炎症因子

中图分类号:R969.4;R974;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)20-0028-03

Clinical Observation on Bisoprolol Combined with Fosinopril in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Chronic Heart Failure

JIANG Fangping¹, TANG Yi¹, WU Tingting²

(1. AVIC 363 Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610015; 2. Chengdu Third People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 610031)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bisoprolol combined with fosinopril in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) complicated with congestive heart failure(CHF) and its effect on cardiopulmonary function and serum inflammatory factors. **Methods** Totally 72 patients with COPD complicated with CHF admitted to AVIC 363 Hospital and Chengdu Third People's Hospital from January 2016 to January 2018 were selected and randomly divided into the observation group and the control

*基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题[17PJ381]。

第一作者:蒋芳萍,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为心血管内科疾病的诊治,(电子信箱)576265111@qq.com。

为97.9%,而溶出百分含量却超出120%,结果不合理。因该制剂的适应面局限,本中心共抽到2个厂家4批次样品,所有批次的溶出度均出现不同程度的不合理高值。按本研究中方法进行测定,溶出度值均显著降低。

对对照品溶液进行全波长扫描,阿替洛尔在226 nm与275 nm波长处有最大吸收,且226 nm波长处的吸光度约为275 nm波长处的8倍,故UV法测定阿替洛尔片含量时均选用226 nm波长。提取溶出样品中杂质的光谱图,此杂质在226 nm波长处具有很强的末端吸收。对于没有分离功能的UV法,无法排除杂质的干扰,测定值常虚高,无法反映溶出样品本身效果,存在较大的质控风险。比较发现,对于UV法测定溶出度值较高的溶出样品,其液相色谱的杂质峰面积也相应较大。

为进一步探讨阿替洛尔片溶出样品中的杂质,以溶出介质配制相同质量浓度的样品溶液,按本研究方法测定,并未检出此杂质。这说明该杂质并非是药物辅料或溶出介质引入,而是溶出过程中新产生的物质。与稳定性试验不同的是,溶出过程是在37℃下进行,溶出样品在自动收集系统中与管路充分接触,这些都增加了新物

质产生的可能性。有文献报道,阿替洛尔原料与某些辅料或辅料中的杂质存在相容性问题^[5-6],溶出过程的特殊环境是否启动了某些化学反应还有待进一步研究。

综上所述,本研究中建立的阿替洛尔片溶出度测定方法,简单,快速,准确,专属性强,可有效控制阿替洛尔片的溶出效果。

参考文献:

- [1] 李 丽,周振旗. 影响药物制剂溶出度实验的因素[J]. 西北药学杂志,2010,25(6):479-480.
- [2] 唐素芳. 药物溶出度测定中的影响因素分析[J]. 天津药学,2009,21(1):72-73.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:572-573.
- [4] 刘红莉,姜建国,宋更申,等. 两个波长处测定阿替洛尔有关物质的比较[J]. 中国药业,2010,19(12):50-51.
- [5] 李 军,文 屏,高咏莉,等. 阿替洛尔片原料与辅料相容性问题的探讨[J]. 中国药师,2014,17(8):1428-1429.
- [6] 梁荣财,范本杰,孙考祥,等. 阿替洛尔与片剂辅料相容性的热分析考察[J]. 中国药业,2009,18(10):19-20.

(收稿日期:2019-02-14)

group by the envelope method, 36 cases in each group. The patients in the two groups took Bisoprolol Fumarate Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group took Fosinopril Sodium Tablets. Both groups were treated for 12 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 94.44%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the left ventricular ejection fraction (LVEF) and forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) were significantly increased, while the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), the levels of serum interleukin 17 (IL-17) and C-reactive protein (CRP) were significantly decreased in the two groups after treatment, and the improvement of the above indexes in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (5.56% vs. 16.67%, $\chi^2 = 2.250$, $P > 0.05$). **Conclusion** Bisoprolol combined with fosinopril in the treatment of COPD complicated with CHF can improve cardiopulmonary function and reduce the incidence of inflammatory reaction.

Key words: bisoprolol; fosinopril; chronic obstructive pulmonary disease; chronic heart failure; cardiopulmonary function; inflammatory factors

慢性阻塞性肺疾病(COPD)为常见肺部慢性病,可进一步发展为呼吸衰竭和肺心病,慢性心力衰竭(CHF)是一种持续性的心力衰竭状态,为常见 COPD 合并症^[1]。 β 受体阻滞剂在治疗 CHF 中应用较广,但其会收缩支气管,减弱肺通气功能,引起支气管痉挛,限制了在治疗 COPD 并 CHF 中的应用,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)则可减缓上述症状^[2]。本研究中观察了 ACEI 联合 β 受体阻滞剂治疗 COPD 并 CHF 的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》^[3]及《慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识》^[4]中 COPD 和 CHF 相关诊断标准。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:已参与其他药物试验;严重心、肝、肾功能不全;严重免疫功能障碍;慢性支气管炎急性发作期。

病例选择与分组:选取两家医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 COPD 并 CHF 患者 72 例,按信封法随机分为观察组 and 对照组,各 36 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 36$)

项目	观察组	对照组	χ^2/t 值	P 值
性别(例)				
男	17	15	0.225	0.635
女	19	21		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	53.14 $\pm$ 5.26	53.64 $\pm$ 5.67	0.388	0.699
心功能分级				
Ⅱ级	16	14	0.229	0.633
(例) Ⅲ级	20	22		
心率($\bar{x} \pm s$, 次/分)	76.54 $\pm$ 6.52	75.94 $\pm$ 7.21	0.370	0.712
肺功能分级				
Ⅰ级	8	7	0.260	0.609
(例) Ⅱ级	19	18		
Ⅲ级	9	11		
糖尿病(例)	11	12	0.064	0.800
缺血性心脏病(例)	22	23	0.059	0.808
高血压(例)	26	25	0.067	0.795

1.2 方法

两组患者均口服富马酸比索洛尔片(北京华素制药股份有限公司,国药准字 H10970082,规格为每片 5 mg),初始剂量为 1.25 mg/d,根据心肺功能调整,最大剂量可调至 10 mg/d;观察组患者加服福辛普利钠片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字 H20064148,规格为每片 10 mg),初始剂量为 2.5 mg/d,根据心肺功能调整,最大剂量可调至 40 mg/d。两组均持续治疗 12 周。

1.3 观察指标及疗效评定标准

观察指标:检测并记录患者的心功能指标,包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDd);肺功能指标,包括第 1 秒用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC)、肺活量(VC)。治疗前后清晨抽取患者空腹肘静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清白细胞介素 17(IL-17)、C 反应蛋白(CRP)水平。试剂盒均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,严格按说明书操作。

疗效判定^[5]:显效,临床症状基本消退,心功能恢复为Ⅰ级;有效,临床症状有所改善,心功能恢复为Ⅰ~Ⅱ级;无效,临床症状及心功能均无显著改善。总有效 = 显效 + 有效。

不良反应:观察治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组出现心动过缓、低血压各 1 例,用药剂量减少后恢复正常;对照组出现心动过缓、呕吐各 3 例,停药后恢复正常。观察组不良反应发生率(5.56%)略低于对照组(16.67%),差异无统计学意义($\chi^2 = 2.250$, $P > 0.05$)。

3 讨论

COPD 并 CHF 会增加心脏前后负荷,加重机体心肺

表2 两组患者心肺功能指标水平比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

组别	LVEF(%)		LVEDd(mm)		FEV ₁ /FVC(%)		VC(L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34.15 ± 3.26	48.24 ± 4.15*	61.22 ± 6.17	55.41 ± 5.43*	53.14 ± 5.24	64.14 ± 5.21*	2.73 ± 0.35	3.54 ± 0.21*
对照组	34.25 ± 3.17	42.61 ± 4.33*	61.31 ± 6.55	59.43 ± 5.19*	53.19 ± 5.07	60.34 ± 5.26*	2.74 ± 0.64	3.15 ± 0.27*
t 值	0.132	5.632	0.060	3.211	0.041	3.080	0.082	6.841
P 值	0.895	0.000	0.952	0.002	0.967	0.003	0.935	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=36$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	19(52.78)	15(41.67)	2(5.56)	34(94.44)*
对照组	11(30.56)	16(44.44)	9(25.00)	27(75.00)

注:与对照组相比, $\chi^2=5.258$,* $P=0.022 < 0.05$ 。

表4 两组患者炎症指标水平比较($\bar{X} \pm s, n=36$)

组别	IL-17(pg/mL)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43.25 ± 4.16	18.54 ± 1.26*	41.27 ± 4.18	16.94 ± 1.58*
对照组	43.59 ± 4.33	32.16 ± 3.28*	40.69 ± 4.25	25.44 ± 2.56*
t 值	0.340	23.258	0.584	16.953
P 值	0.735	0.000	0.561	0.000

功能障碍,降低运动耐量,严重影响生活质量。近年的研究结果显示,COPD并CHF患者机体均存在氧化-抗氧化体系失衡的现象^[6-7],进一步引起心肺功能受损,应促进氧化-抗氧化体系恢复平衡,以改善患者心肺功能,从而进一步改良预后^[8]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,两组患者治疗后的LVEF,FEV₁/FVC,VC均显著升高,LVEDd均显著降低,且观察组各指标均显著优于对照组,表明联合治疗可显著改善患者的心肺功能,其原因可能是比索洛尔为 β 受体阻滞剂,可改善机体心内膜血液供应,抑制心室重构,并可降低心室负荷,改善心功能,还可降低肺动脉压力,改善肺功能^[9];福辛普利为新型ACEI,可有效抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减少缩血管物质的释放,缓解交感神经张力,抑制心肌细胞肥大,并逆转心室重构,改善心功能^[10],两药联用可发挥协同作用。炎症反应与CHF的发展相关,炎症反应会破坏呼吸道的正常结构^[11]。本研究中,两组患者治疗后IL-17和CRP水平均降低,且观察组以上指标均显著低于对照组,表明联合治疗可显著降低炎症反应,原因可能是改善了患者血管内皮功能,进一步减轻了炎症反应^[12]。

本研究中观察组不良反应发生率略高于对照组,但无显著差异,表明联合用药不增加不良反应。

综上所述,比索洛尔联合福辛普利治疗COPD并CHF,可改善心肺功能,降低炎症反应水平。

参考文献:

- [1] 周坛,李微,戴军,等. 福辛普利联合美托洛尔对心力衰竭病人心脏重构及神经内分泌激素的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(8):1079-1081.
- [2] 孟亚,刘磊,胡克正,等. 比索洛尔联合噻托溴铵对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清炎症因子及肺功能的影响[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(23):1791-1794.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [4] 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.
- [5] 谢亚芹,赵娟,李秀华,等. 福辛普利对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及相关基因表达的影响[J]. 中国循环杂志,2016,31(3):285-288.
- [6] 陈斌,陈琼. 沙美特罗替卡松对重度慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能及6 min步行距离的影响[J]. 中国药业,2016,25(20):33-35.
- [7] 马丽,刘冬梅,谢艳凤,等. 比索洛尔对高血压伴心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病患者心肺功能的影响[J]. 河北医学,2017,23(6):1002-1005.
- [8] 胡新春,邓超英,杨劫,等. 吸入噻托溴铵联合比索洛尔对COPD患者心肺功能的影响[J]. 解放军医药杂志,2016,28(6):92-96.
- [9] 袁文胜,孙洁民,张念,等. 比索洛尔对中重度慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭患者心肺功能及生活质量影响[J]. 医药导报,2017,36(10):1161-1164.
- [10] 魏芝宝,黄宇翔,徐雄生,等. 福辛普利、螺内酯及美托洛尔联合治疗慢性左心室射血分数降低心力衰竭的临床观察[J]. 岭南心血管病杂志,2016,22(1):70-72.
- [11] 沈慧,姚国丽,王斌,等. 他汀类药物联合比索洛尔治疗老年COPD合并心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国慢性病预防与控制,2018,26(5):367-371.
- [12] 石俊宏,刘琳妍,罗裕,等. 福辛普利联合通心络胶囊对心衰患者心功能及IL-17,CRP水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(3):447-450.

(收稿日期:2019-01-12)

本栏目由

重庆赢英康医疗器械有限公司

协办