

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.025

“金三角”药物联用治疗慢性心力衰竭临床观察*

樊娟¹, 张子云²

(1. 安徽省芜湖市第二人民医院, 安徽 芜湖 241000; 2. 安徽省合肥市第一人民医院, 安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨美托洛尔、螺内酯联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)类药物联合治疗慢性心力衰竭(简称心衰)的临床疗效。方法 选取芜湖市第二人民医院2016年5月至2019年5月收治的慢性心衰患者100例,按治疗方式的不同分为对照组(53例)和联合组(47例)。两组患者均予常规治疗,联合组患者加服琥珀酸美托洛尔缓释片、螺内酯片及盐酸贝那普利片或氯沙坦钾片。两组患者均治疗6个月。结果 联合组总有效率为93.62%,显著高于对照组的75.47% ($P < 0.05$);治疗后,联合组患者左心室质量指数、脑钠肽、C反应蛋白水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$),心脏指数、每搏输出量、左室射血分数、心排量水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$);联合组与对照组患者治疗后的不良反应发生率相当(10.64%比15.09%, $P > 0.05$)。结论 应用美托洛尔、螺内酯联合ACEI类/ARB类药物联合治疗慢性心衰,可改善心脏功能,减轻心衰所致炎症反应。

关键词:“金三角”药物;联合用药;慢性心力衰竭;炎症因子;临床疗效;心功能

中图分类号:R969.4;R972

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0074-04

“Golden Triangle” Drugs in the Treatment of Chronic Heart Failure

FAN Juan¹, ZHANG Ziyun²

(1. Wuhu Second People's Hospital, Wuhu, Anhui, China 241000; 2. Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui, China 230001)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of metoprolol sustained-release tablets combined with spironolactone and angiotensin converting enzyme inhibitors(ACEI) or angiotensin Ⅱ receptor antagonists(ARB) in the treatment of chronic heart failure.

Methods A total of 100 patients with chronic heart failure who were admitted to Wuhu Second People's Hospital from May 2016 to May 2019 were selected and divided into the control group($n=53$) and combined group($n=47$) according to the treatment method. All patients were given conventional treatment, and the combined group was added with metoprolol sustained-release tablets combined with spironolactone and ACEI or ARB on this basis. Both groups were treated for 6 months. **Results** The total effective rate of the combined group was 93.62%, which was significantly higher than 75.47% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of left ventricular mass index, brain natriuretic peptide, and C-reactive protein in the combined group were significantly lower

*基金项目:安徽省自然科学基金[1508085QH247]。

第一作者:樊娟,女,大学本科,主治医师,研究方向为老年医学,(电子信箱)pingxia1370@163.com。

- 林对川崎病患儿T淋巴细胞亚群、血管内皮因子、炎症因子水平的影响[J]. 中华全科医学,2017,15(3):454-456.
- [3] 林瑶,李晓惠,石琳,等. 2017年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理——美国心脏协会对医疗专业人员的科学声明》解读[J]. 中国实用儿科杂志,2017,32(9):641-648.
- [4] 乐园,杨曦,刘桂英. 儿童丙种球蛋白无反应型川崎病治疗进展[J]. 中国医药,2018,13(8):1276-1280.
- [5] AYUSAWA M, SONOBE T, UEMURA S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. Pediatrics International, 2010, 47(2): 232-234.
- [6] DALLAIRE F, DAHDAH N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2011, 24(1): 60-74.
- [7] 段熠,林智平,刘青,等. CD4⁺CD25⁺调节性T淋巴细胞与辅助性T淋巴细胞17在川崎病发病机制中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(9):652-655.
- [8] 余艳萍,阿布来提·阿不都哈尔. 川崎病诊断与治疗新进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2016,10(4):566-570.
- [9] 孙岳岳,张婧,宋文涛,等. 维生素E对动物机体损伤的保护作用研究进展[J]. 动物营养学报,2018,30(1):44-49.
- [10] 王新芳,黄先玫,王跃生,等. 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿的血管内皮因子和抵抗素及内脂素的影响[J]. 中华全科医学,2018,16(10):1674-1676.
- [11] 余淋,陈明群,罗立权,等. 丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病患儿的临床效果及对CRP、TNF- α 、IL-6水平的影响[J]. 医学综述,2017,23(11):2270-2273.
- [12] 李丹,冯媛,耿玲玲,等. 小剂量甲基泼尼松龙联合静脉丙种球蛋白治疗静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的疗效分析[J]. 中国全科医学,2019,22(4):81-85.
- [13] 符兰桂,曾源. 舒血宁联合乌司他丁治疗急性胰腺炎46例疗效观察[J]. 中国药业,2018,27(9):77-79.
- [14] 李晓娅,叶章宇,王小妮. 糖皮质激素联合乌司他丁治疗小儿川崎病的短期疗效[J]. 西北药学杂志,2019,34(1):108-112.
- [15] 高明东,王建军,缪树琼,等. Z值对儿童川崎病冠状动脉病变的评估价值[J]. 中国小儿急救医学,2018,25(6):442-445.
- [16] 赵坚,黄敏,谢利剑,等. 联合糖皮质激素初始治疗川崎病的临床分析[J]. 国际儿科学杂志,2017,44(9):642-645.

(收稿日期:2019-08-14;修回日期:2019-11-21)

than those in the control group ($P < 0.05$), while the levels of cardiac index, stroke volume, left ventricular ejection fraction, cardiac output were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions were similar in the two groups after treatment (10.64% vs. 15.09%, $P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of chronic heart failure with metoprolol sustained-release tablets combined with spironolactone and ACEI or ARB can significantly improve cardiac function and reduce the inflammatory response caused by heart failure.

Key words: "Golden Triangle" drugs; combined medication; chronic heart failure; inflammatory factors; clinical efficacy; cardiac function

慢性心力衰竭(简称心衰)表现为心脏功能及结构变化,由各种心脏疾病导致,常出现心脏收缩及舒张功能受损,为多种心脏疾病进展的终末期^[1]。慢性心衰患病人数逐年增加,已成为我国公共健康领域的重要问题^[2]。交感神经系统与肾上腺素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活在心衰病情发展过程中起着重要作用^[3]。近期心衰治疗指南中提出, β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)为治疗心衰的“金三角”药物^[4-5],但有关这3类药物联用治疗慢性心衰的报道较少。本研究中回顾性分析了联用“金三角”药物治疗慢性心衰的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华医学会心血管病学分会《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[6]诊断标准;存在慢性心衰症状,且经相关实验室血清指标检查及影像学检查证实;对本研究拟用药物耐受;相关资料完整。本研究经芜湖市第二人民医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物过敏;血液或免疫系统疾病;精神疾病,不能配合治疗;恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取芜湖市第二人民医院2016年5月至2019年5月收治的慢性心衰患者100例,按治疗方式的不同分为对照组(53例)和联合组(47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

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	心功能分级 (I级/II级/III级,例)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)
对照组($n=53$)	30/23	53.69 $\pm$ 6.32	9/37/7	5.89 $\pm$ 1.09
联合组($n=47$)	22/25	54.83 $\pm$ 6.54	7/28/12	6.12 $\pm$ 1.19
χ^2/t 值	0.958	0.886	1.497	1.009
P 值	0.328	0.378	0.220	0.316

1.2 方法

两组患者均予扩血管、利尿及洋地黄类药物常规治疗。联合组患者每日口服琥珀酸美托洛尔缓释片(AstraZeneca AB,进口药品注册证号H20140780,规格为每片47.5 mg)1次,每次11.875~47.5 mg;口服螺内

酯片(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字H31021273,规格为每片20 mg),每次20 mg,每日1~2次。按具体情况选ACEI类或ARB类中1种药物,其中ACEI类选盐酸贝那普利片(深圳信立泰药业股份有限公司,国药准字H20043648,规格为每片10 mg),每次5 mg,每日1次;ARB类选氯沙坦钾片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字H20070264,规格为每片50 mg),每次50 mg,每日1次。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)心脏功能指标。应用多普勒彩色超声仪测定患者治疗前后左心室质量指数(LVMI)、心脏指数(CI)、每搏输出量(SV)、左室射血分数(LVEF)、心排量(CO)。2)血清学指标。治疗前后采集患者外周静脉血,离心,取上清液,应用酶联免疫吸附法测定脑钠肽(BNP)及C反应蛋白(CRP)水平。

疗效判定^[7]:显效,病情相关体征与症状显著改善,心功能改善2级;好转,体征与症状部分改善,心功能改善1级;无效,体征与症状未见任何变化,心功能恶化。总有效=显效+好转。

安全性:统计患者头晕头痛、恶心呕吐、心律失常、低血压、高钾血症等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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。

3 讨论

心衰不及时治疗会加重病情,甚至危及生命。常规

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	好转	无效	总有效
对照组($n=53$)	18(33.96)	22(41.51)	13(24.53)	40(75.47)
联合组($n=47$)	26(55.32)	18(38.30)	3(6.38)	44(93.62)*

注:与对照组比较, $\chi^2=4.827$,* $P=0.028 < 0.05$ 。

表3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	头晕头痛	恶心呕吐	心律失常	低血压	高钾血症	合计
对照组($n=53$)	2(3.77)	3(5.66)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	8(15.09)
联合组($n=47$)	1(2.13)	1(2.13)	0(0)	1(2.13)	2(4.26)	5(10.64)*

注:与对照组比较, $\chi^2=0.132$,* $P=0.716 > 0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后心功能及血清炎症指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	LVMI(g/m ²)		CI[L/(min·m ²)]		SV(mL)		LVEF(%)		CO(L/min)		BNP(pg/mL)		CRP(mg/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	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=53)	108.54±11.69	98.65±7.36 [‡]	3.26±0.47	4.53±1.26 [‡]	52.63±4.26	67.54±4.88 [‡]	36.29±5.31	49.86±5.32 [‡]	3.47±0.60	3.96±0.64 [‡]	4573.89±73.52	1273.59±59.33 [‡]	25.85±3.60	16.82±2.88 [‡]
联合组(n=47)	109.83±11.34	90.32±8.51 [‡]	3.15±0.52	5.34±1.09 [‡]	52.79±4.12	79.33±5.20 [‡]	36.49±5.18	62.79±6.24 [‡]	3.52±0.66	4.69±0.87 [‡]	4556.21±69.33	862.64±35.92 [‡]	25.62±3.71	10.35±2.59 [‡]
t值	0.559	5.249	1.111	3.417	0.190	11.692	0.190	11.184	0.397	4.815	1.233	41.241	0.314	11.752
P值	0.578	0.000	0.269	0.000	0.849	0.000	0.850	0.000	0.692	0.000	0.221	0.000	0.754	0.000

注:与本组治疗前比较,[‡]P<0.05。

洋地黄类药物抗心衰治疗时虽可稳定病情,但对心功能改善作用欠佳^[8]。RAAS的激活在心衰发病机制中起重要作用,有学者据此提出将β受体阻滞剂-醛固酮拮抗剂-ACEI类/ARB类药物联合用于治疗心衰^[6]。

本研究中,联合组总有效率显著高于对照组,提示3类药联用可显著提高心衰疗效。其中,美托洛尔作为β受体阻滞剂可下调过快的心率,抑制心肌扩张,改善血压黏度及心肌氧量,进一步改善心脏受损舒张功能;螺内酯通过改善受损血管内皮功能,促进内皮细胞加快合成一氧化氮,加快血液循环,并抑制醛固酮活性,缓解心室重构损伤;ACEI类或ARB类药物通过抑制血管紧张素转换酶活性或特异性结合血管紧张素Ⅱ受体,降低心血管中血管紧张素Ⅱ活性,从而降低血管阻力,增加心排量,改善心脏功能^[9]。丛洪良等^[10]的研究显示,β受体阻滞剂-醛固酮拮抗剂-ACEI类/ARB类药物联合会导致高钾血症等药物相关并发症。但本研究中两组患者不良反应发生率相当且均较低,提示3类药物联用不会明显增加不良反应,与蒋芳萍等^[11]的研究结论相似。

WEIR等^[12]认为,RAAS的激活可释放多种心肌损伤因子,诱导心肌出现慢性重构及心室功能障碍,从而导致心衰,故治疗重点在于阻断神经系统对内分泌的调节作用。β受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂及ACEI类(或ARB类)药物可改善心衰症状及抑制心脏功能神经系统分泌作用。陈敏等^[13]应用螺内酯治疗慢性心衰,通过改善心脏自主神经功能而保护心脏。顾丽萍等^[14]研究发现,中老年冠心病并心衰患者联用曲美他嗪及美托洛尔可有效延缓心肌重构进程,显著改善心脏功能。本研究显示,联合组患者治疗后的LVMI水平显著低于对照组,CI,SV,LVEF,CO等水平显著高于对照组,提示3类药联用共同发挥保护心脏的作用。其中,美托洛尔通过抑制交感神经兴奋性,降低周围血管循环阻力,减轻心脏负荷,同时可抑制去甲状腺素作用,减轻心肌过度氧化程度,降低细胞增生与肥厚发生率,保护心肌细胞,减少其凋亡;螺内酯可保钾利尿,抑制神经内分泌系统,减少相关心衰因子释放,减轻心脏损伤^[15]。联合组患者的血清学指标BNP和CRP水平显著低于对照组,提示患者心脏功能损伤减轻,炎症反应缓解,心衰病情

改善,心室重构被抑制^[16]。

综上所述,美托洛尔、螺内酯联合ACEI类/ARB类药物可有效改善慢性心衰患者的心脏功能,减轻心衰所致炎症反应。

参考文献:

- [1] SAITOH M, DOS SANTOS MR, EMAMI A, et al. Anorexia, functional capacity, and clinical outcome in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) [J]. Esc Heart Failure, 2017, 4(4): 448-457.
- [2] 胡勇钧,唐哨勇,陈姣,等. 缬沙坦或贝那普利联合阿托伐他汀治疗慢性心力衰竭的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(4): 291-293.
- [3] FRÖHLICH H, TORRES L, TÄGER T, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure [J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106(9): 711-721.
- [4] SANAM K, BHATIA V, BAJAJ NS, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition and Lower 30-day All-cause Readmission in Medicare Beneficiaries with Heart Failure [J]. Am J Med, 2016, 129(10): 1067-1073.
- [5] 赵丽媛,王建昌,李玉茜,等. 75岁及以上冠心病心衰患者用药规范化比较[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(2): 356-358.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 3-10.
- [7] 王保才,葛振伟,程兆云,等. 左西孟旦治疗急性失代偿心力衰竭疗效及对患者BNP、CRP、IL-6水平的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(20): 2081-2084.
- [8] MEIJERS WC, VANDER VELDE AR, MULLER KOBOLD AC, et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls [J]. Eur J Heart Failure, 2017, 19(3): 357-365.
- [9] 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.
- [10] 丛洪良,李拥军. 2016版血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(2): 77-79.
- [11] 蒋芳萍,宁靓,杨波. 比索洛尔联合常规三联疗法对风湿性心脏瓣膜病合并慢性心力衰竭患者疗效及相关指标的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2511-2513.
- [12] WEIR MR, BUSHINSKY DA, BENTON WW, et al. Effect of