

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

魏芝宝, 黄宇翔, 徐雄生, 陆勇良, 姚超永, 陈海健

[广东省高州市人民医院心血管内科, 广东高州 525200]

摘要:目的 研究“金三角”治疗方案治疗慢性左心室射血分数降低心力衰竭(心衰)患者的临床效果。方法 将116例慢性左心室射血分数降低心衰患者以治疗方案为背景分为研究组(58例,具有完整福辛普利、螺内酯及美托洛尔联合的抗心衰治疗)和对照组(58例,不具有完整福辛普利、螺内酯及美托洛尔联合的抗心衰治疗)。比较两组患者的临床治疗总有效率、总不良反应及心功能指标改善情况。结果 两组临床治疗总有效率($\chi^2=6.35, P=0.04$)、总不良反应率($\chi^2=4.50, P=0.03$)以及6 min步行试验、B型尿钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、左心室射血分数、左心室收缩期末内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)等指标比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05)。结论 慢性左心室射血分数降低心衰患者接受完整“金三角”治疗方案治疗后临床疗效显著,能够有效改善患者心功能,降低主要不良反应,安全可靠,具有较高的临床应用价值。

关键词:心力衰竭;福辛普利;螺内酯;美托洛尔

中图分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2016)01-0070-03

Clinical observation in the treatment of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction by fosinopril, spironolactone and metoprolol

WEI Zhi-bao, HUANG Yu-xiang, XU Xiong-sheng, LU Yong-liang, YAO Chao-yong, CHEN Hai-jian

(Department of Cardiology, the People's Hospital of Gaozhou, Gaozhou, Guangdong 525200, China)

Abstract: Objectives To discuss the clinical effects of “Jinsanjiao” therapy for patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. **Methods** Totally 116 chronic heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction were divided into study group (58 cases, subject to anti-heart failure treatment of fosinopril, spironolactone and metoprolol) and control group (58 cases, not subject to anti-heart failure treatment of fosinopril, spironolactone and metoprolol). Clinical total effective rate, total adverse event rate and heart function index were compared between the two groups. **Results** The differences in clinical total effective rate ($\chi^2=6.35, P=0.04$), total adverse event rate ($\chi^2=4.50, P=0.03$), 6-minute walk test, B-type natriuretic peptide, left ventricular end-diastolic diameter, left ventricular ejection fraction and left ventricular end-systolic diameter between the two groups were statistically significant (all $P<0.05$). **Conclusions** Significant clinical treatment efficacy can be achieved in chronic heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction after the complete treatment solution of “Jinsanjiao” which effectively improves cardiac functions of patients and reduces the main adverse event rate. It is safe and reliable with relatively high clinical value.

Key words: heart failure; fosinopril; spironolactone; metoprolol

慢性心力衰竭在临床上常见且多发,并且发病具有复杂性,大部分患者是因为多种疾病导致心肌收缩能力降低进而造成心脏排血量下降,不能满足人体需求而引起相应临床症状及体征的疾病^[1]。慢性心力衰竭是心脏器质性病变发展的最

后阶段,患者病死率较高。临床治疗中仅纠正患者的血流动力学指标以及缓解临床症状对其远期疗效欠佳^[2]。临床采用联合用药治疗方案对患者的心功能恢复、改善远期疗效等具有重要意义,2014年2月我国发布《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》^[3]指出,依据左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),心力衰竭可分为LVEF降低的心力衰竭(heart failure with reduced left

作者简介:魏芝宝(1963-),男,副主任医师,研究方向为心血管疾病诊治。

ventricular ejection fraction, HF-REF) 和 LVEF 保留的心力衰竭 (heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, HF-PEF); 同时, 在血管紧张素转移酶抑制剂 (ACEI) 和 β 受体阻断药的基础上加用醛固酮受体拮抗剂可称之为“金三角”, 应成为慢性 HF-REF 的基本治疗方案。参照上述推荐方案, 笔者采用完整“金三角”(福辛普利、美托洛尔、螺内酯) 联合治疗方案对 58 例慢性 HF-REF 患者进行治疗, 并与未形成完整“金三角”治疗方案(因门诊患者不完全配合或存在上述某些药物禁忌证的情况而形成的方案)的 58 例患者进行比较, 观察临床治疗效果, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月 1 日至 2014 年 8 月 31 日门诊及住院部诊治的 116 例慢性 HF-REF 患者为研究对象, 以治疗方案为背景将其分为研究组 (58 例, 具有完整福辛普利、螺内酯及美托洛尔联合的抗心力衰竭治疗) 和对照组 (58 例, 不具有完整福辛普利、螺内酯及美托洛尔联合的抗心力衰竭治疗)。研究组男 36 例, 女 22 例; 年龄 (56.8 ± 5.4) 岁; 病因: 6 例心肌病、36 例冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、16 例高血压性心脏病; 纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级: 29 例 II 级, 19 例 III 级, 10 例 IV 级。对照组男 35 例, 女 23 例; 年龄 (57.3 ± 7.2) 岁; 病因: 7 例心肌病、34 例冠心病、17 例高血压性心脏病; 纽约心脏协会心功能分级: 29 例 II 级, 20 例 III 级, 9 例 IV 级。两组研究对象在性别、年龄、心功能分级等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 入选标准

(1) 所有患者均行 B 超、X 线、心电图等检查, 符合慢性心力衰竭的诊断标准, 且依据 B 超结果为 HF-REF^[3, 4]。(2) 患者纽约心脏协会心功能分级在 II 级~IV 级;(3) 排除 HF-PEF 患者或行手术治疗或无需行手术治疗的瓣膜性心脏病患者, 心动过缓、支气管痉挛、低血压以及恶性肿瘤患者。

1.3 治疗方式

两组均接受基础病因治疗, 适当限制水、钠的摄入及调节心理精神治疗, 并联合强心、利尿及扩张血管等治疗。对照组未形成完整的“金三角”治疗方案, 而研究组形成了完整的“金三角”治疗方案, 研究组患者采用福辛普利钠片(中美上海施贵

宝制药有限公司, 国药准字 H19980197)、螺内酯片 (海南海神同洲制药有限公司, 国药准字 H46020690) 和酒石酸美托洛尔片 (阿斯利康制药有限公司, 国药准字 H32025392) 治疗。福辛普利钠片最初剂量为 5 mg/d, 若效果不理想则每周增加 5 mg 直至 20~30 mg/d。螺内酯片初始剂量为 10 mg/d, 最大剂量为 20 mg/d。美托洛尔最初剂量为 6.25 mg/次, 2 次/d, 治疗 1 周后逐渐增加剂量直至 25 mg/次, 2 次/d, 最大剂量为 50 mg/次, 2 次/d。两组患者用药均根据患者的临床情况调整。

1.4 观察指标

(1) 临床治疗效果: 治疗前及治疗 6 个月后根据纽约心脏协会心功能的分级标准评定。(2) 对患者治疗后的 6 min 步行试验、B 型尿钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP)、左心室舒张期末内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、LVEF、左心室收缩期末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD) 以及不良反应等进行观察统计并比较^[5]。

1.5 疗效判断标准

患者临床症状及体征基本缓解, 心功能改善到 I 级或缓解 II 级及以上为显效; 患者临床症状及体征有所缓解, 心功能改善未达到 I 级, 但缓解程度在 I 级为有效; 患者临床症状及体征无明显变化甚至加重, 心功能未见明显改善为无效^[6]。有效+显效=总有效率。

1.6 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 17.0 对所有数据进行统计管理及分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验; 计数资料采用率或百分数表示, 两组间计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

在 6 个月治疗中, 研究组治疗总有效率为 91.38%, 对照组治疗总有效率为 82.76%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。

表 1 两组临床疗效对比 [n=58, n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
研究组	31(53.45)	22(37.93)	5(8.62)	53(91.38)
对照组	18(31.04)	30(51.72)	10(17.24)	48(82.76)
χ^2	-	-	-	6.35
P 值	-	-	-	0.04

表 2 两组心功能各项指标变化比较

[n=58, $\bar{x}\pm s$]

组别	6 min 步行试验/m	BNP/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	LVEDD/mm	LVEF%	LVESD/mm
研究组	534.50±17.02	652.50±5.57	46.00±2.58	50.25±6.99	35.25±3.77
对照组	476.00±17.05	800.50±8.58	50.25±1.71	42.25±9.19	41.75±2.99
t值	4.857	-28.933	-2.746	2.673	-2.701
P值	0.003	0.000	0.033	0.037	0.036

2.2 治疗前后心功能指标比较

治疗前两组的 6 min 步行试验、BNP、LVEDD、LVEF、LVESD 等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 6 个月后上述指标显著改善,但研究组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

2.3 两组治疗总不良反应比较

整个治疗过程中,患者发生的不良反应主要为血钾升高、乳腺胀痛以及干咳等,未见死亡患者,研究组总发生率为 17.27%,对照组总发生率为 34.48%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

表 3 两组总不良反应率比较 [n=58, n(%)]

组别	低血压	血钾升高	乳腺胀痛	干咳	总发生率
研究组	2(3.45)	3(5.17)	1(1.72)	4(6.90)	10(17.24)
对照组	5(8.62)	5(8.62)	4(6.90)	6(10.34)	20(34.48)
χ^2 值	-	-	-	-	4.50
P 值	-	-	-	-	0.03

3 讨论

据世界卫生组织(world health organization, WHO)统计,目前人群中慢性心力衰竭的发病率为 1.3%~5.6%,且发病率随着年龄的升高而增加^[7]。现代临床医学研究发现,心力衰竭的病情发生、发展主要是因为心肌损伤导致细胞因子系统、神经内分泌系统等的激活,对心肌具有长时间的慢性重构作用,导致心室功能及结构的改变,最终引起心力衰竭。因此,治疗重点在于对神经内分泌的阻断以及长期修复合活的细胞因子系统。

血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻断药、醛固酮受体拮抗剂三大类药物在临床对慢性心力衰竭的治疗中具有显著疗效,是缓解患者临床症状及体征的主要药物,也能有效改善患者远期疗效。LVEF 指的是人体每搏排血量在整个心室舒张末期容积量中所占的比例。通常情况下,射血分数和心肌的收缩能力存在较大的关系,人体心肌的收

缩能力越强,射血分数越大。在《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中提出了 HF-REF 标准治疗的“金三角”概念,指血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻断药、醛固酮受体拮抗剂的联合应用,建议慢性 HF-REF 患者尽早形成“金三角”治疗。戎菊文^[8]等对 36 例慢性心力衰竭患者在常规基础上,给予美托洛尔、依那普利、螺内酯治疗,治疗后 12 周总有效率达到 91.67%,表明单药联合应用可以有效改善患者的心功能。韦扬^[9]对慢性心力衰竭患者实施美托洛尔、卡托普利、螺内酯联合治疗,也获得了理想的临床效果,患者的病死率显著下降,心功能和生存质量显著提高,住院时间也大大缩短。

本研究显示,采用完整“金三角”治疗的研究组临床治疗总有效率为 91.38%,高于对照组的 82.76%,同时,采用完整“金三角”治疗后患者在 6 min 步行试验、BNP、LVEF、LVESD、LVEDD 等心功能指标的改善情况均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明完整“金三角”治疗能够提高临床疗效,且其对患者心功能的改善更为显著。分析出现这一结果的原因,考虑主要是因为福辛普利属于血管紧张素转化酶抑制剂,其主要的药理作用是对血管紧张素转化酶的活性产生抑制作用,进而有效降低血管紧张素 II 的生成,降低儿茶酚胺类物质的释放、钠水潴留以及醛固酮分泌,减轻交感神经的张力,并对心脏组织中的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)产生抑制作用,有效抑制心肌发生纤维化,改善左心顺应性及心脏重构。美托洛尔属于 β 受体阻断药,可对 β_1 受体产生抑制,促进心肌耗氧量以及心率的下降,改善患者的心肌能量代谢情况。另外,美托洛尔还可以对患者循环系统中过量的儿茶酚胺的释放予以有效的抑制,从而对心肌细胞予以妥善保护。螺内酯属于醛固酮受体拮抗剂,醛固酮受体拮抗剂与醛固酮的结合具有竞争性,可以降低肾脏集合管细胞以及远曲小管中的受体水平,进而发挥保钾排

(下转第 88 页)

block inhibits formalin-induced nociceptive responses: mechanism of action[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, 22(12): 913-918.

[11] GROSSGASTEIGER M, HIEN M D, GRASER B, et al. Image quality influences the assessment of left ventricular function: an intraoperative comparison of five 2-dimensional echocardiographic methods with real-time 3-dimensional echocardiography as a reference[J]. *J Ultrasound Med*, 2014, 33(2): 297-306.

[12] WANG Y, LIU J, SUO F, et al. Metoprolol-mediated amelioration of sympathetic nerve sprouting after myocardial infarction[J]. *Cardiology*, 2013, 126(1): 50-58.

[13] BABICK A, ELIMBAN V, ZIEROTH S, et al. Reversal of cardiac dysfunction and subcellular alterations by metoprolol in heart failure due to myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(10): 2063-2070.

[14] XIE X, VISWESWARAN R, GUZMAN P A, et al. The effect of cardiac sympathetic denervation through bilateral stellate ganglionectomy on electrical properties of the heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(1): H192-H199.

[15] LUKACS E, MAGYARI B, TOTH L, et al. Overview of large animal myocardial infarction models [J]. *Acta Physiol Hung*, 2012, 99(4): 365-381.

[16] 王亚蓉, 郭壮波, 黄丽萍. 三种心肌损伤标志物对早期急性心肌梗死的诊断价值[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(9): 1347-1350.

[17] PELOSI A, ST JOHN L, GAYMER J, et al. Cardiac tissue Doppler and tissue velocity imaging in anesthetized New Zealand white rabbits [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2011, 50(3): 317-321.

(收稿日期:2015-10-12)

(上接第 72 页)

钠以及利尿的作用^[10,11]。三种药物从不同的机制对慢性心力衰竭进行治疗,联合使用可取长补短,充分发挥治疗作用,对慢性心力衰竭的治疗更加全面,疗效显著。通过本次研究还发现,在整个治疗观察过程中,完整“金三角”治疗患者出现不良反应低,两组在观察治疗中未见死亡患者。分析可能与药物治疗相互作用、治疗效果显著及观察时间较短等有关。

综上所述,联合福辛普利、螺内酯及美托洛尔对慢性 HF-REF 患者的治疗效果显著,对心室重构作用更加全面,可有效改善患者的心功能及远期疗效,对患者病情的转归有帮助,安全有效,无明显不良反应,具有广泛的临床使用前景。但本研究也存在一定局限性,如观察病例较少,观察时间较短及未能完全排除其他治疗药物的作用影响,有待进一步研究观察。

参考文献:

[1] 包艳春. 马来酸桂哌齐特联合血栓通治疗对慢性心力衰竭患者血液流变学的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2013, 6(21): 66-67.

[2] 张清. 福辛普利联合美托洛尔治疗慢性心力衰竭的效果观察[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(2): 88-89, 92.

[3] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 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(02): 98-122.

[4] 于鹤鹏, 常婧, 骆雷鸣, 等. 小剂量螺内酯联合美托洛尔在慢性心力衰竭患者中的应用[J]. *中国医药导报*, 2011, 08(10): 84-85.

[5] 高志芳. 美托洛尔联合依那普利、螺内酯治疗慢性心力衰竭的临床观察[J]. *中国实用医药*, 2011, 6(21): 183-184.

[6] 吴文佑, 杨名辽, 韦克栋, 等. 培哚普利螺内酯美托洛尔联合治疗扩张型心脏病轻中度慢性心力衰竭的疗效观察[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(11): 1067-1069.

[7] 尹慧娟, 黄淑田, 张丽娜, 等. 慢性心力衰竭患者住院期间药物使用情况分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(11): 1297-1299.

[8] 戎菊文, 赵建国. 美托洛尔、依那普利、螺内酯联合治疗慢性心力衰竭疗效观察[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(2): 237-238.

[9] 韦扬. 美托洛尔、卡托普利、螺内酯联合治疗慢性心衰疗效观察[J]. *中国民族民间医药*, 2011, 20(5): 92-92.

[10] GONZALEZ H, INFANTE O, PEREZ-GROVAS H, et al. Nonlinear dynamics of heart rate variability in response to orthostatism and hemodialysis in chronic renal failure patients: Recurrence analysis approach[J]. *Med Engin Phys*, 2013, 35(2): 178-187.

[11] GIELEN S, SANDRI M, KOZAREZ I, et al. Exercise training attenuates MuRF -1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: The randomized leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging catabolism study[J]. *Circulation*, 2012, 125(22): 2716-2727.

(收稿日期:2015-02-07)