

阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗慢性充血性心力衰竭的临床观察

蔡 濛*, 张 萍#(北京积水潭医院干部保健科, 北京 100035)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)21-2907-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.21.09

摘要 目的:观察阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗慢性充血性心力衰竭(CHF)的疗效和安全性。方法:207例CHF患者随机分为对照组(102例)和观察组(105例)。对照组患者给予强心、利尿、扩血管和吸氧等治疗,同时口服酒石酸美托洛尔片,起始剂量6.25 mg,每日2~3次,视病情改善情况增加6.25~12.5 mg,每日2~3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予阿托伐他汀钙片80 mg,口服,每日2次。两组疗程均为16周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后心功能指标[左心室射血分数(LVEF)、左室收缩末期内径(LVESD)、二尖瓣舒张早期与舒张晚期血流峰值速度比值(E/A)]、血脂[脂蛋白(a)[Lp(a)]、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)]水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者心功能指标、血脂水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者LVEF、E/A均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,LVESD、Lp(a)、TG、TC均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗CHF的疗效显著优于单用美托洛尔,且安全性相当。

关键词 阿托伐他汀钙;美托洛尔;慢性充血性心力衰竭;脂蛋白(a)

Clinical Observation of Atorvastatin Calcium Combined with Metoprolol in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure

CAI Meng, ZHANG Ping (Dept. of Cadre Health Care, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of atorvastatin calcium combined with metoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure (CHF). METHODS: 207 CHF patients were randomly divided into control group (102 cases) and observation group (105 cases). Control group received cardiac, diuretic, vasodilating and oxygen inhalation, Metoprolol tartrate tablet with initial dose of 6.25 mg, 2-3 times a day, then increased 6.25-12.5 mg based on the improvement, 2-3 times a day. Observation group additionally received 80 mg Atorvastatin tablet, twice a day. The treatment course for both groups was 16 w. Clinical efficacy, cardiac functions [left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end systolic diameter (LVESD), mitral early diastolic and late diastolic peak flow velocity ratio (E/A)], blood lipids [lipoprotein (a) Lp(a), triglyceride (TG), total cholesterol (TC)] levels before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences in cardiac functions and blood lipids in 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the LVEF and E/A in 2 groups were significantly higher than before, and observation group was higher than control group, LVESD, Lp(a), TG and TC were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, the efficacy of atorvastatin calcium combined with metoprolol is superior to metoprolol in the treatment of CHF, with better safety.

KEYWORDS Atorvastatin calcium; Metoprolol; Chronic congestive heart failure; Lp(a)

慢性充血性心力衰竭(Chronic congestive heart failure, CHF)是由心脏排血功能障碍而难以适应机体组织代谢需要所引起的复杂的临床综合征,也称为心功能不全。CHF具有发病率高和病死率高的特点,在病情进展的任何阶段均可能猝死,5年的生存率不到50%^[1]。但CHF的发病机制尚未明确,截至目前,临床尚无显著有效的治疗药物。阿托伐他汀钙联合美托洛尔常用于治疗动脉粥样硬化、不稳定型心绞痛和心肌梗死^[2-4],但两者联合用于治疗CHF方面的报道较少。脂蛋白(a)[Lp(a)]为肝脏合成的载脂蛋白,其可作为血管组织损

伤的标志物,能在一定程度上作为评估冠心病危险程度的指标^[5-6]。而阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗CHF的机制是否与Lp(a)相关,尚待探讨。为此,在本研究中笔者观察了阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗CHF的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2010年5月—2015年1月我院住院治疗的CHF患者207例,均符合《临床诊疗指南:心血管分册》^[7]中CHF的相关诊断标准。按抛硬币法将所有患者随机分为对照组(102例)和观察组(105例)。两组患者年龄、性别、体质量指数等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

* 住院医师,硕士。研究方向:心血管。E-mail: wangyan20120-214@163.com

通信作者:主任医师,副教授,硕士生导师,硕士。研究方向:心血管。E-mail: 13611216601@163.com

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)Tab 1 Comparison of general information between 2 group ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(n=102)	观察组(n=105)
年龄,岁	62.3±8.4	63.9±10.1
男性/女性,例	62/40	63/42
体质量指数,kg/m ²	21.6±1.5	21.7±2.0
合并基础疾病,例		
冠状动脉粥样硬化性心脏病	15	20
风湿性心瓣膜病	16	21
高血压心脏病	29	34
美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,例		
Ⅱ级	25	30
Ⅲ级	37	41
Ⅳ级	40	34

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)病情稳定,NYHA心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级;(2)超声心动图示左心室射血分数(LVEF)≤40%,静息心率≥55次/min;(3)无精神病史,可配合治疗。排除标准:(1)入院前1个月内服用过阿托伐他汀钙和/或美托洛尔者;(2)房室传导阻滞及心动过缓者;(3)合并严重肝、肾疾病者;(4)感染或发热者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者给予强心、利尿、扩血管和吸氧等治疗,同时口服酒石酸美托洛尔片(珠海经济特区生物化学制药厂,规格:25 mg/片,批准文号:国药准字H20057288),起始剂量6.25 mg,每日2~3次,视病情改善情况增加6.25~12.5 mg,每日2~3次;观察组患者在对照组治疗的基础上给予阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,规格:40 mg/片,批准文号:国药准字H20051409)80 mg,口服,每日2次。两组疗程均为16周。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗前后的心功能指标 心功能指标包括LVEF、左室收缩末期内径(LVESD)、二尖瓣舒张早期与舒张晚期血流峰值速度比值(E/A)。采用IE33心电超声显像仪(荷兰Philips公司)和组织速度成像分析软件进行检测。

1.4.2 观察两组患者治疗前后的血脂水平 血脂水平指标包括Lp(a)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)。采用AU5800全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)进行检测。

1.4.3 不良反应 观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效判定标准^[7]

显效:NYHA心功能分级改善≥2级;有效:NYHA心功能分级改善1级;无效:NYHA心功能分级无改善或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用*t*检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后心功能指标比较

治疗前,两组患者心功能指标比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者LVEF、E/A均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,LVESD均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),详见表2。

表2 两组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of cardiac functions between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	LVEF,%	E/A	LVESD,mm
对照组	102	治疗前	58.6±4.3	1.0±0.3	49.5±6.0
		治疗后	60.7±3.4*	1.2±0.4*	44.6±6.4*
观察组	105	治疗前	57.9±5.6	1.0±0.4	48.2±7.5
		治疗后	63.4±4.3**	1.4±0.5**	42.8±5.8**

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与对照组比较,***P*<0.05

Note: vs. before treatment, **P*<0.05; vs. control group, ***P*<0.05

2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前,两组患者Lp(a)、TG、TC比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者Lp(a)、TG、TC均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of blood lipid indexes between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	Lp(a),mg/L	TG,mmol/L	TC,mmol/L
对照组	102	治疗前	345.6±105.6	3.0±0.4	6.8±0.7
		治疗后	216.4±79.8*	2.7±0.5*	5.4±1.1*
观察组	105	治疗前	369.7±121.7	3.2±0.7	6.9±1.0
		治疗后	147.9±86.7**	2.5±0.6**	4.7±1.2**

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与对照组比较,***P*<0.05

Note: vs. before treatment, **P*<0.05; vs. control group, ***P*<0.05

2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),详见表4。

表4 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	102	45(44.1)	29(28.4)	28(27.5)	72.5
观察组	105	56(53.3)	33(31.4)	16(15.2)*	84.8*

注:与对照组比较,**P*<0.05

Note: vs. control group, **P*<0.05

2.4 不良反应

对照组患者出现疲劳5例、头晕4例、头疼4例,不良反应发生率为12.7%;观察组患者出现疲劳6例、头晕5例、头疼5例,不良反应发生率为15.2%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。出现不良反应的患者经停药后症状均明显缓解,未影响治疗。

3 讨论

Lp(a)水平与冠状动脉支数和狭窄程度呈正相关,Lp(a)水平越高,CHF患者的心功能越差^[8]。急性心肌梗死和脑卒中患者血清Lp(a)水平也可见异常增高,提示Lp(a)可作为评估心功能的重要指标^[8-9]。CHF患者的心功能较差,营养代谢出现障碍,加上病程较长且伴有基础病,极易发生血脂代谢异常,而Lp(a)作为血脂指标的重要组成部分,参与了血管动脉粥样硬化的形成及发展,灵敏地反映了血脂代谢水平。与正常人相比,CHF患者的肾血流量明显减少,肾小球滤过率降低,肌酐清除率降低,肾功能受损,而Lp(a)主要通过肾代谢,CHF病情越严重,肾功能越差,血清Lp(a)水平越高。此外,Lp(a)水平升高预示血小板处于激活状态,还可作为体内凝血与血栓发生的生物标志物^[8-12]。

有研究显示,连续给予阿托伐他汀钙10~80 mg可显著降低血脂血症患者的Lp(a)水平^[13]。阿托伐他汀钙可稳定内皮型一氧化氮合酶(eNOS),减少内皮素-1(ET-1)合成,减少IL-6、C反应蛋白(CRP)等炎症因子的生成,达到保护内皮细胞、控制动脉斑块发展的目的。此外,阿托伐他汀钙还可降低肝脏内胆固醇合成,上调低密度脂蛋白(LDL)受体,促进LDL-C分解代谢或被清除;而Lp(a)可通过载脂蛋白B(ApoB),经LDL受体形成Lp(a)-LDL复合物,该复合物易被阿托伐他汀钙清除。此外,阿托伐他汀钙可通过抗炎作用间接降低Lp(a)水平^[12-17]。

美托洛尔为典型的 β_1 受体阻滞药,可通过减慢心率,减少心输出量,降低房室传导速度,降低动脉硬化程度,改善缺血区心肌的血液供应,降低心肌耗氧量,在较低剂量范围内即具有直接的抗动脉粥样硬化作用。CHF的二级预防研究显示,长期应用美托洛尔能够显著减少心血管事件和降低病死率,阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗CHF较单用阿托伐他汀钙或美托洛尔具有明显的优势,两药联用可显著降低炎症因子水平,减缓动脉粥样硬化发展,降低心血管事件发生率与再住院率^[2,18]。与阿托伐他汀钙不同,美托洛尔对血脂没有直接的作用,但存在间接效果,即在不降低血清胆固醇水平的情况下,通过增加前列环素生成,抑制血小板聚集,减少内皮损伤,降低LDL对血管壁蛋白聚糖的亲合力,减少动脉内膜的胆固醇积聚,稳定易损斑块,降低CHF的危险性^[18-20]。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。治疗前,两组患者心功能指标、血脂水平比较,差异均无统计学意义;治疗后,两组患者LVEF、E/A均显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,LVESD、Lp(a)、TG、TC均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,阿托伐他汀钙联合美托洛尔治疗CHF的疗效显著优于单用美托洛尔,且安全性相当。这可能与阿托伐他汀钙能降低Lp(a)水平有关。也有研究认为,阿托伐他汀钙可能不影响Lp(a),甚至升高Lp(a)水平,这可能与患者的基因型不同有关^[21]。对于心功能分级相同的CHF患者,Lp(a)也可能存在差异,因此阿托伐他汀钙的治疗需个体化给药。由于本研究观察时间较短,未进行长期随访,后期需跟进观察并注意防止病情恶化,而此结论也有待多中心、长期研究进一步证实。

参考文献

[1] 杨红斌.慢性充血性心力衰竭药物治疗的研究进展[J].中国社区医师:医学专业,2013,14(5):10.
 [2] 吕先光,王荣平,李进兵.美托洛尔联合阿托伐他汀钙治疗老年不稳定心绞痛的疗效观察[J].现代药物与临床,2014,29(9):1 011.
 [3] 鞠昌瑛.美托洛尔与他汀类药物联合治疗心肌梗死的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(2):148.
 [4] 孙玲.心肌梗死后倍他乐克与他汀类药物对心脏保护作用分析[J].中国现代药物应用,2013,7(13):141.
 [5] 胡晓霞,郝茹.老年患者冠心病发病的相关危险因素探讨[J].医学综述,2015,21(4):720.
 [6] 宋鹏飞,陶向荣.老年慢性心力衰竭患者血脂水平与心功能关系临床观察[J].中国老年保健医学杂志,2014,12(3):60.
 [7] 中华医学会.临床诊疗指南:心血管分册[M].北京:人民

卫生出版社,2009:5-10.

[8] Pastor-Perez FJ,Manzano-Fernandez S,Goya-Esteban R, et al. Heart rate control in chronic heart failure: Resting versus mean heart rate with prolonged ambulatory ECG recording[J]. *Int J Cardiol*,2013,170(2):e45.
 [9] Cherubini A,Palomba A,Morosin M, et al. Achieving optimal cholesterol levels in patients with chronic ischemic heart disease: from guidelines to the real world[J]. *G Ital Cardiol:Rome*,2015,16(4):240.
 [10] Sidorov AV,Fateev MM. Changes in lipid spectrum in rats with chronic heart failure of different severity on the background of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-adrenoblockers[J]. *Zh Evol Biokhim Fiziol*,2013,49(4):272.
 [11] 许淑文,李艳,郑红云,等.各项指标水平变化在冠心病慢性心力衰竭患者的临床意义[J].检验医学与临床,2015,12(18):2 694.
 [12] 王冠,李艳芳.阿昔莫司和阿托伐他汀对血浆脂蛋白(a)作用的比较[J].心肺血管病杂志,2011,30(1):4.
 [13] Zhao W,Zhao SP. Atorvastatin might inhibit insulin resistance induced by insulin through the triglyceride-lowering role of Apolipoprotein AV[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*.2015,19(20):3 895.
 [14] Xian-Yu JB,Feng JF,Chen YC, et al. Effects of simvastatin and atorvastatin on biochemical and hematological markers in patients with risk of cardiovascular diseases[J]. *Int J Clin Exp Med*.2015,8(8):13 983.
 [15] Bando Y,Toyama H,Kanehara H, et al. Switching from atorvastatin to rosuvastatin lowers small, dense low-density lipoprotein cholesterol levels in Japanese hypercholesterolemic patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2016,111:66.
 [16] Karlson BW,Palmer MK,Nicholls SJ, et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*,2016,23(7):744.
 [17] 巫颖,刘华勇.阿托伐他汀钙对老年慢性心力衰竭患者心功能及高敏C-反应蛋白的影响[J].广西医学,2011,33(2):185.
 [18] 侯晶.美托洛尔联合阿托伐他汀钙治疗慢性心力衰竭临床分析[J].中国民康医学,2013,25(8):22.
 [19] 吕晓伟,王热华.美托洛尔对慢性心力衰竭患者外周血Th17细胞及其相关因子表达水平的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(6):7.
 [20] 邓芸,陈宝峰,肖雨雄,等.美托洛尔对慢性心力衰竭患者左室扭转异常的改善作用[J].广东医学,2013,50(17):2 706.
 [21] Zago VH,Santos JE,Danelon MR, et al. Effects of atorvastatin and T-786C polymorphism of eNOS gene on plasma metabolic lipid parameters[J]. *Arq Bras Cardiol*,2013,100(1):14.

(收稿日期:2015-11-16 修回日期:2016-05-26)

(编辑:陈宏)