

# 美托洛尔与比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的疗效和安全性比较

吴雷\*, 耿国英, 赵明虎(郑州人民医院心血管内科, 郑州 450000)

中图分类号 R541.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)18-2488-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.18.13

**摘要** 目的:比较美托洛尔与比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的疗效和安全性。方法:150例舒张性心力衰竭患者随机分为A组(75例)和B组(75例)。两组患者均给予阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗药、钙拮抗药、利尿药及强心药等常规治疗。在此基础上,A组患者给予酒石酸美托洛尔片初始剂量6.25 mg,口服,每日2次,根据病情改善情况及耐受性酌情加量至100~200 mg,口服,每日2次;B组患者给予富马酸比索洛尔片初始剂量1.25 mg,口服,每日1次,根据病情改善情况及耐受性酌情加量至10 mg,口服,每日1次。两组疗程均为12周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后的左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、心肌性能(LVTei)指数、脑钠肽(BNP)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及不良反应发生情况。结果:B组患者总有效率显著高于A组,不良反应发生率显著低于A组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者LVESD、LVEF、LVEDD、LVTei指数和BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者LVESD、LVEDD、LVTei指数和BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,LVEF显著高于同组治疗前,且B组高于A组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:在常规治疗的基础上,比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的疗效、缓解临床症状、改善心脏功能、安全性均显著优于美托洛尔。

**关键词** 美托洛尔;比索洛尔;舒张性心力衰竭;心脏功能;疗效;安全性

## Comparison of Efficacy and Safety of Metoprolol and Bisoprolol in Treatment of Diastolic Heart Failure

WU Lei, GENG Guoying, ZHAO Minghu (Dept. of Cardiovascular, People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou 450000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the efficacy and safety of metoprolol and bisoprolol in the treatment of diastolic heart failure. METHODS: 150 patients with diastolic heart failure were randomly divided into group A (75 cases) and group B (75 cases). All patients received aspirin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, calcium antagonists, diuretic and cardiac drugs and other conventional treatment; based on it, group A received Metoprolol tartrate tablet with initial dose of 6.25 mg, orally, twice a day, then increased to 100-200 mg based on improvement and tolerability; group B received 1.25 mg Metoprolol tartrate tablet, orally, once a day, then increased to 10 mg based on improvement and tolerability. The treatment course for 2 groups was 12 weeks. Clinical efficacy, and left ventricular end systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), myocardial performance index (LVTei index), brain natriuretic peptide (BNP), interleukin (IL)-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  before and after treatment, and incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The efficacy in group B was significantly higher than group A, incidence of adverse reactions were significantly lower than group A, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in the LVESD, LVEF, LVEDD, LVTei index, BNP, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, LVESD, LVEDD, LVTei index, BNP, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in 2 groups were significantly lower than before, and group B was lower than group A, LVEF was significantly higher than before, and group B was higher than group A, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, bisoprolol is significantly superior to metoprolol in terms of efficacy, relieving clinical symptoms and improving cardiac functions in the treatment of diastolic heart failure, with better safety.

**KEYWORDS** Metoprolol; Bisoprolol; Diastolic heart failure; Cardiac function; Efficacy; Safety

慢性心力衰竭是一类由多种器质性心脏病进展至终末阶段所致心脏功能不全的临床危重症类型之一。流行病学研究显示,舒张性心力衰竭患者人数约占慢性心力衰竭总人数的40%~60%,是导致心脏病患者病死的主要原因<sup>[1]</sup>。大量临床研究证实,选择性 $\beta_1$ 受体阻滞药在改善心力衰竭患者左心室射血分数(LVEF)和生活质量方面效果确切<sup>[2-3]</sup>。目前,临床应用以美托洛尔与比索洛尔为主,但国内外尚缺乏这两种药物治疗舒张性心力衰竭的随机对照研究比较。为此,在本研究中

笔者比较了美托洛尔与比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2012年6月—2015年6月我院收治的150例舒张性心力衰竭患者,按随机区组法将所有患者分为A组(75例)和B组(75例)。A组男性44例,女性31例;年龄51~74岁,平均年龄( $61.59 \pm 5.72$ )岁;按美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为II级53例、III级22例,冠状动脉粥样硬化性心脏病42例,高血压性心脏病15例,心脏瓣膜病10例,风湿性心脏病6例,

\*主治医师,硕士研究生。研究方向:心内科相关疾病。E-mail: 449201445@qq.com

扩张型心肌病2例。B组男性47例,女性28例;年龄52~76岁,平均年龄(61.51±5.69)岁;按NYHA心功能分级为Ⅱ级51例、Ⅲ级24例,冠状动脉粥样硬化性心脏病40例,高血压性心脏病16例,心脏瓣膜病11例,风湿性心脏病5例,扩张型心肌病3例。两组患者性别、年龄、NYHA心功能分级等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》中的相关诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)NYHA心功能分级为Ⅱ~Ⅲ级。排除标准:(1)入组前6个月中用过选择性 $\beta_1$ 受体阻滞药;(2)过敏体质;(3)急性脑血管疾病;(4)严重肝肾功能障碍;(5)恶性肿瘤;(6)严重感染;(7)临床资料不全。

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗药、钙拮抗药、利尿药及强心药等常规治疗。在此基础上,A组患者给予酒石酸美托洛尔片(阿斯利康制药有限公司,规格:25 mg/片,批准文号:国药准字H32025391)初始剂量6.25 mg,口服,每日2次,根据病情改善情况及耐受性酌情加量至100~200 mg,口服,每日2次;B组患者给予富马酸比索洛尔片(默克制药有限公司,规格:5 mg/片,批准文号:国药准字H20100678)初始剂量1.25 mg,口服,每日1次,根据病情改善情况及耐受性酌情加量至10 mg,口服,每日1次。两组疗程均为12周。

### 1.4 观察指标

1.4.1 观察两组患者治疗前后的左心室收缩末期内径(LVESD)、LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD) 采用Log-iq 200彩色多普勒超声诊断仪(美国通用电气公司)检测LVESD、LVEF、LVEDD。

1.4.2 观察两组患者治疗前后的心肌性能(LVTei)指数 LV-Tei指数=(等容收缩时间+等容舒张时间)/射血时间。

1.4.3 观察两组患者治疗前后的脑钠肽(BNP)、白细胞介素(IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平 采用Triag干式快速定量心力衰竭/心肌梗死诊断仪(美国博适公司)检测BNP;采用AU5800全自动生活分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 。

1.4.4 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<sup>[4]</sup>

(1)显效:临床症状及体征明显缓解或基本消失,NYHA心功能分级改善 $\geq 2$ 级;(2)有效:临床症状及体征有所缓解,NYHA心功能分级改善1级;(3)无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.6 统计学方法

采用Epidata 3.08和SPSS 18.0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 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

B组患者总有效率显著高于A组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of the clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
A组	75	21	41	13	82.67
B组	75	28	42	5	93.33*

注:与A组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. group A,\* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后LVESD、LVEF、LVEDD比较

治疗前,两组患者LVESD、LVEF、LVEDD比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者LVESD、LVEDD均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,LVEF显著高于同组治疗前,且B组高于A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LVESD、LVEF、LVEDD比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of LVESD, LVEF and LVEDD between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LVESD,ml		LVEDD,ml		LVEF,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	75	57.90±6.95	53.39±5.22*	71.54±8.55	65.05±7.51*	28.38±3.97	34.80±5.48*
B组	75	57.92±6.67	49.14±4.07**	71.38±8.47	61.23±6.23**	28.51±4.04	38.26±6.75**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. group A,\*\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后LVTei指数比较

治疗前,两组患者LVTei指数比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者LVTei指数均显著低于同组治疗前,且B组低于A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LVTei指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Comparison of levels of LVTei index between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A组	75	0.67±0.18	0.40±0.13*
B组	75	0.63±0.17	0.27±0.09**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. group A,\*\* $P<0.05$

### 2.4 两组患者治疗前后BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较

治疗前,两组患者BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者治疗前后BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of BNP, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	BNP,ng/ml		IL-1,ng/L		IL-6,ng/L		TNF- $\alpha$ ,ng/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
A组	75	1035.76±40.32	703.87±25.11*	81.69±9.13	56.95±7.71*	153.19±28.73	110.57±18.82*	350.08±49.40	260.72±31.69*
B组	75	1033.91±39.65	338.74±13.80**	82.23±9.25	34.70±5.36**	152.26±28.10	72.26±11.74**	348.33±49.11	144.25±18.60**

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与A组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,\* $P<0.05$ ; vs. group A,\*\* $P<0.05$

## 2.5 不良反应

B组患者不良反应发生率显著低于A组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups(case)

组别	n	消化道反应	头晕头痛	失眠	心动过缓	总发生率,%
A组	75	2	3	2	1	10.67
B组	75	1	1	0	0	2.67*

注:A组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. group A,\* $P < 0.05$

## 3 讨论

慢性心力衰竭患者因基础心脏病进展而导致心脏排量明显下降,心室充盈压显著升高,最终诱发肺循环和/或体循环淤血出现。目前,慢性心力衰竭已成为威胁中老年患者生命安全的主要疾病之一,其5年生生存率甚至低于恶性肿瘤患者<sup>[6-9]</sup>。以往心内科常规对症治疗慢性心力衰竭已被证实无法有效改善患者的生活质量和降低病死率<sup>[7]</sup>。

已有研究证实, $\beta$ 受体阻滞药治疗慢性心力衰竭,可有效延缓心室重构,其可能的作用机制为<sup>[8]</sup>:通过降低心率和减少心肌耗氧量来有效改善心肌能量代谢水平;拮抗交感神经系统异常兴奋状态,降低儿茶酚胺心肌毒性;通过阻断心肌细胞膜环磷酸腺苷信号传导进程,降低细胞质 $Ca^{2+}$ 浓度,从而达到减轻心肌肥大程度,延缓心室重构进程等目的<sup>[9]</sup>。比索洛尔为新一代选择性 $\beta$ 受体阻滞药,相较于美托洛尔具有以下优势:对 $\beta$ 受体阻滞特异性更高,有助于提高在抑制神经内分泌系统过度激活和儿茶酚胺合成分泌方面的作用;抗氧化和抑制血管平滑肌细胞异常增生的作用,能够进一步延缓甚至逆转心室重构<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,B组患者总有效率显著高于A组,差异有统计学意义;治疗后,两组患者LVTei指数均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义。这说明,比索洛尔较美托洛尔可显著改善临床症状及体征,改善心脏收缩与舒张功能。LVTei指数是目前临床用于反映心室收缩与舒张功能的主要指标之一,相较于其他评价指标,其敏感性更高,且不易受年龄、血压、心率及心脏瓣膜水平等因素干扰。治疗后,两组患者BNP、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义。这提示,比索洛尔较美托洛尔可显著降低BNP和炎症因子水平。该结果的主要作用机制可能为:BNP属于肽类激素,主要由心肌细胞合成分泌,且已被证实可反映慢性心力衰竭的严重程度,即BNP水平越高表示病情越严重<sup>[11]</sup>。有临床研究显示,包括IL-1、IL-6及TNF- $\alpha$ 在内的炎症因子可广泛参与到慢性心力衰竭发生发展过程中;炎症因子水平异常升高可加快心室重构和心肌细胞凋亡坏死进程,同时还可紧密结合心肌细胞相关受体,提高诱生型一氧化氮(NO)合成酶活性,上调机体氧自由基,从而对儿茶酚胺正性肌力发挥抑制作用;此外,由此引发的心脏功能恶化又可增强炎症因子分泌水平,最终形成恶性循环<sup>[12]</sup>。治疗后,两组患者LVESD、LVEDD均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,LVEF显著高于同组治疗前,且B组高于A组,差异均有统计学意义。这提示,比索洛尔在改善心脏功能、延缓病情进展方面优于美托洛尔。安全性方面,B组患者不良反应发生率显著低于A组,差异有统计学意义。这证实,比索洛尔较美托洛尔可降低不良反应发生风险,安全性更符合临床治疗需要。

综上所述,在常规治疗的基础上,比索洛尔治疗舒张性心力衰竭的疗效、缓解临床症状、改善心脏功能、安全性均显著优于美托洛尔。由于受纳入样本量较小、随访时间短及单一中心等因素制约,故此结论有待大样本、多中心的临床随机对照研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] Rutlen FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Intern Med*, 2010,170(10):880.
- [2] Felder RB, Yu Y, Zhang ZH, et al. Pharmacological treatment for heart failure: a view from the brain [J]. *Clin Pharmacol*, 2009,86(2):216.
- [3] 李沂. 缬沙坦联合比索洛尔治疗心力衰竭并室性早搏的临床观察[J]. *四川医学*, 2013,34(5):594.
- [4] 中华医学会心血管病分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007,35(12):1076.
- [5] Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Sympathetic activation in congestive heart failure: evidence, consequences and therapeutic implications [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2009,7(2):137.
- [6] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failures and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial [J]. *J Am Cardiol*, 2010,55(17):1780.
- [7] Coletta AP, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, IPRESERVE, beta-interferon study, BACH and ATHENA [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009,11(2):214.
- [8] Karaye KM. Relationship between Tei index and left ventricular geometric patterns in a hypertensive population: a cross-sectional study [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2011,9(1):21.
- [9] Kiczak L, Paslawska U, Bania J, et al. Increased expression of interleukin-1beta and its novel Splice variant in canine hearts with volume over load [J]. *Cytokine*, 2008,44(3):352.
- [10] Vesely D L. Which of the cardiac natriuretic peptides is most effective for the treatment of congestive heart failure, renal failure and cancer [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009,33(3):169.
- [11] Kawai K, Hata K, Takaoka H, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment [J]. *Am Heart J*, 2010,141(6):925.
- [12] Shaw SM, Coppinger T, Waywell C, et al. The effect of beta-blockers on the adaptive immune system in chronic heart failure [J]. *Cardiovasc Ther*, 2009,27(3):181.

(收稿日期:2015-12-01 修回日期:2016-04-14)

(编辑:陈宏)