

硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效与安全性比较

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 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)27-3781-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.27.10

摘要 目的:比较硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效和安全性。方法:回顾性分析108例风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律患者资料,按用药方案的不同分为硝苯地平组(54例)和阿替洛尔组(54例)。在常规治疗的基础上,硝苯地平组患者给予硝苯地平缓释片(I)20 mg,口服,每日1次;阿替洛尔组患者给予阿替洛尔片50 mg,口服,每日1次。两组疗程均为8周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后静息心率、心功能指标[左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血时间(LVET)、左室射血分数(LVEF)、左室质量指数(LVMI)、二尖瓣流速(E/A)]、B型脑钠肽(BNP)水平、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平、6 min步行距离及不良反应发生情况。结果:两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者静息心率、心功能指标、BNP、hs-CRP水平、6 min步行距离比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者静息心率、LVMI、BNP、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且硝苯地平组LVMI、BNP、hs-CRP水平均显著低于阿替洛尔组;两组患者LVESV、LVEDV、LVET、LVEF、E/A、6 min步行距离均显著高于或长于同组治疗前,且硝苯地平组LVESV、LVET、LVEF、E/A、6 min步行距离均显著高于阿替洛尔组;差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);但两组间静息心率、LVEDV比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在常规治疗的基础上,硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效和安全性均相当,但硝苯地平在改善患者心功能、神经内分泌因子水平和患者运动能力方面均优于阿替洛尔。

关键词 硝苯地平;阿替洛尔;中度二尖瓣狭窄;窦性心律;风湿性心脏病;疗效;安全性

Comparison of Therapeutic Efficacy and Safety of Nifedipine and Atenolol in the Treatment of Moderate Mitral Stenosis in Sinus Rhythm Rheumatic Heart Disease

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

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare therapeutic efficacy and safety of nifedipine and atenolol in the treatment of moderate mitral stenosis in sinus rhythm rheumatic heart disease. **METHODS:** In retrospective analysis, a total of 108 patients with moderate mitral stenosis in sinus rhythm rheumatic heart disease were divided into nifedipine group (54 cases) and atenolol group (54 cases) according to therapeutic regimen. Based on routine treatment, nifedipine group was given Nifedipine sustained-release tablet (I)

- 耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,45(7):535-541.
- [6] 龚芸,张丽,冯泽会,等.口炎清颗粒防治鼻咽癌患者放射性口腔炎的疗效观察[J].华西口腔医学杂志,2016,34(1):37-40.
- [7] 陈彤,石彦杰,丁宁.复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤[J].中国药学报,2015,43(3):114-116.
- [8] 邓飞,李拥军,蔡正斌,等.滋阴清热法治疗鼻咽癌放射性口腔炎疗效观察[J].四川中医,2015,33(2):148-151.
- [9] De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2016,doi:10.1016/j.critrevonc.
- [10] 龚倩,谌赟,符一岚,等.重组人表皮生长因子联合氨磷汀治疗鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎的临床观察[J].中国药房,2015,26(14):1971-1973.
- [11] 睦颖.口炎清颗粒为主治疗小儿疱疹性口炎50例疗效观察[J].浙江中医杂志,2014,49(9):669-670.
- [12] 张慧晔,魏孝义,黄琳.口炎清中酚酸类成分研究[J].中国现代中药,2012,14(3):20-21.
- [13] 徐娅,杨常清.口疳清热汤治疗急性放射性口腔炎疗效观察[J].中国中医急症,2015,24(12):2188-2189.
- [14] 熊娟娟,钱亚昇.阿昔洛韦注射液雾化吸入联合口炎清颗粒治疗慢性咽炎疗效观察[J].新中医,2014,46(11):164-165.
- [15] 蒋立新,王玉冲,曹庆松,等.口炎清颗粒治疗慢性咽炎90例疗效观察[J].新中医,2014,46(7):129-130.
- [16] 公冶金燕,王小妹.头颈部肿瘤患者放疗期间联合使用西妥昔单抗后口咽部细菌感染风险回归模型探讨及护理[J].中国现代应用药学,2016,33(2):219-223.

(收稿日期:2016-12-15 修回日期:2017-07-14)

(编辑:陈宏)

* 住院医师,硕士。研究方向:心血管。电话:010-58516688

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:心血管。电话:010-58516467

20 mg orally, once a day. Atenolol group was given Atenolol tablet 50 mg orally, once a day. Both groups received treatment for 8 weeks. Clinical efficacies as well as resting heart rate, cardiac function indexes (LVESV, LVEDV, LVET, LVEF, LVMI, E/A), BNP and hs-CRP levels, 6 min walking distance, the occurrence of ADR before and after treatment were observed in 2 groups. RESULTS: There was no statistical significance in total response rate and the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in the levels of resting heart rate, cardiac function indexes, BNP and hs-CRP, 6 min walking distance between 2 group ($P>0.05$). After treatment, resting heart rate, LVMI, BNP and hs-CRP levels of 2 groups were significantly lower than before treatment, and LVMI, BNP and hs-CRP levels of nifedipine group were significantly lower than those of atenolol group; LVESV, LVEDV, LVET, LVEF, E/A and 6 min walking distance of 2 groups were significantly higher or longer than before treatment, and LVESV, LVET, LVEF, E/A and 6 min walking distance of nifedipine group were significantly higher than those of atenolol group; there was statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). There was no statistical significance in resting heart rate and LVEDV between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Based on routine treatment, nifedipine is similar to atenolol for moderate mitral stenosis in sinus rhythm rheumatic heart disease in therapeutic efficacy and safety. But nifedipine is better than atenolol in improving cardiac function, neuroendocrine factor levels and exercise ability.

KEYWORDS Nifedipine; Atenolol; Moderate mitral stenosis; Sinus rhythm; Rheumatic heart disease; Therapeutic efficacy; Safety

风湿性心脏病是一种常见的心脏瓣膜疾病,是急性风湿热侵犯心脏后所遗留的慢性心脏病变^[1]。该病持续发展会使患者的二尖瓣产生病变,引起肺动脉高压、心力衰竭、心房颤动和体循环栓塞等症。临床上常用于治疗风湿性心脏病的药物主要为钙离子(Ca^{2+})拮抗药和 β 受体阻断药。有研究发现,硝苯地平联合依那普利治疗高血压性心脏病具有显著疗效^[2]。杨林等^[3]认为,美托洛尔治疗风湿性心脏病疗效良好且不良反应较少。 Ca^{2+} 拮抗药和 β 受体阻断药的作用机制不同,但治疗风湿性心脏病均具有较好的疗效。为此,在本研究中笔者比较了硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2015年1月—2016年12月我院住院或门诊就诊的108例风湿性心脏病中度二尖瓣狭窄呈窦性心律的患者资料,按用药方案的不同分为硝苯地平组(54例)和阿替洛尔组(54例)。硝苯地平组男性22例,女性32例;年龄25~53岁,平均(45.10 ± 7.81)岁;病程(10.21 ± 6.40)年;体质量指数(24.51 ± 2.11) kg/m^2 ;美国心脏病协会(NYHA)分级Ⅰ级4例,Ⅱ级19例,Ⅲ级24例,Ⅳ级7例。阿替洛尔组男性25例,女性29例;年龄26~55岁,平均(44.51 ± 7.01)岁;病程(10.50 ± 4.11)年;体质量指数(24.12 ± 1.91) kg/m^2 ;NYHA分级Ⅰ级4例,Ⅱ级18例,Ⅲ级22例,Ⅳ级10例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,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。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)超声心动图测得二尖瓣口反流面积 $<4.00\text{ cm}^2$;(2)经心电图检查P波在Ⅰ、Ⅱ、aVF、V5导联直立,aVR倒置,且P-R间期 $>0.12\text{ s}$ 。排除标准:(1)经心电图、超声心动图和胸片检查,显示其他心肺疾病和严重瓣膜病变;(2)急需手术或已经接受手术治疗;

(3)高血压;(4)糖尿病;(5)系统红斑狼疮;(6)尿毒症;(7)恶性肿瘤;(8)精神异常;(9)对本研究药物过敏。

1.3 治疗方法

两组患者均给予血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、利尿药,合并冠心病者给予抗血小板聚集药、硝酸酯类药物及调脂药物等常规治疗。在此基础上,硝苯地平组患者给予硝苯地平缓释片(Ⅰ)(地奥集团成都药业股份有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H10930145)20 mg,口服,每日1次;阿替洛尔组患者给予阿替洛尔片(浙江万晟药业有限公司,规格:25 mg/片,批准文号:国药准字H33021143)50 mg,口服,每日1次。两组疗程均为8周。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后静息心率、心功能指标[左室收缩末期容积(LVESV)、左室舒张末期容积(LVEDV)、左室射血时间(LVET)、左室射血分数(LVEF)、左室质量指数(LVMI)、二尖瓣流速(E/A)]、B型脑钠肽(BNP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平、6 min步行距离及不良反应发生情况。采用ATL HDI-3000型彩超仪(美国ATL公司)检测LVESV、LVEDV、LVET、LVEF、LVMI、E/A;采用放射免疫分析法检测BNP水平(试剂盒由天根生化科技有限公司提供);采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测hs-CRP水平(试剂盒由天根生化科技有限公司提供)。

1.5 疗效判定标准

显效:症状显著改善,心功能改善程度 ≥ 2 级;有效:症状有所改善,心功能改善程度 ≥ 1 级;无效:症状无改善,心功能改善程度 <1 级^[2]。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;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
硝苯地平组	54	21	28	5	90.74
阿替洛尔组	54	17	29	8	85.19

2.2 两组患者治疗前后静息心率比较

治疗前,两组患者静息心率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者静息心率均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后静息心率比较($\bar{x} \pm s$, 次/min)

Tab 2 Comparison of resting heart rate between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, time/min)

组别	n	时段	静息心率
硝苯地平组	54	治疗前	71.34 ± 7.17
		治疗后	64.83 ± 8.25*
阿替洛尔组	54	治疗前	70.46 ± 6.52
		治疗后	64.88 ± 5.20*

注:与治疗前比较, * $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后心功能指标比较

表3 两组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of heart function indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	LVESV, mL	LVEDV, mL	LVET, ms	LVEF, %	LVMI, g/m ²	E/A, cm/s
硝苯地平组	54	治疗前	113.44 ± 18.25	43.01 ± 11.26	300.96 ± 18.26	59.27 ± 8.08	157.38 ± 25.93	0.84 ± 0.11
		治疗后	128.12 ± 26.59***	45.49 ± 13.18**	321.35 ± 17.19***	68.73 ± 5.19***	130.84 ± 19.01***	0.91 ± 0.12**
阿替洛尔组	54	治疗前	110.36 ± 19.20	42.96 ± 12.47	298.54 ± 17.27	61.27 ± 6.85	155.28 ± 23.10	0.86 ± 0.12
		治疗后	123.65 ± 20.41**	46.76 ± 10.62**	317.58 ± 21.19**	64.12 ± 10.02**	135.03 ± 20.06*	0.90 ± 0.12*

注:治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与阿替洛尔组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; vs. atenolol group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$

表4 两组患者治疗前后BNP、hs-CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of BNP and hs-CRP levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	BNP, pg/mL	hs-CRP, mg/mL
硝苯地平组	54	治疗前	366.12 ± 47.41	10.56 ± 2.23
		治疗后	228.65 ± 41.7**	4.17 ± 2.01**
阿替洛尔组	54	治疗前	363.27 ± 45.52	10.74 ± 2.11
		治疗后	271.84 ± 37.49*	7.85 ± 2.57*

注:治疗前比较, * $P<0.05$;与阿替洛尔组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. atenolol group, # $P<0.05$

3 讨论

二尖瓣狭窄是风湿性心脏病的后遗症,常见于成年

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LVESV、LVEDV、LVET、LVEF、E/A均显著高于同组治疗前,且硝苯地平组LVESV、LVET、LVEF、E/A显著高于阿替洛尔组;两组患者LVMI均显著低于同组治疗前,且硝苯地平组显著低于阿替洛尔组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但两组间LVEDV比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.4 两组患者治疗前后BNP、hs-CRP水平比较

治疗前,两组患者BNP、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者BNP、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且硝苯地平组显著低于阿替洛尔组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.5 两组患者治疗前后6 min步行距离比较

治疗前,两组患者6 min步行距离比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者6 min步行距离均显著长于同组治疗前,且硝苯地平组显著高于阿替洛尔组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

2.6 不良反应

硝苯地平组患者出现头痛1例、恶心1例,不良反应发生率为3.70%;阿替洛尔组患者出现头痛1例、疲劳1例、失眠1例,不良反应发生率为5.56%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5 两组患者治疗前后6 min步行距离比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of 6 min walking distance between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时段	6 min步行距离, m
硝苯地平组	54	治疗前	307.61 ± 11.21
		治疗后	389.30 ± 9.71**
阿替洛尔组	54	治疗前	305.91 ± 12.40
		治疗后	356.71 ± 8.10*

注:治疗前比较, * $P<0.05$;与阿替洛尔组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. atenolol group, # $P<0.05$

人。风湿性心脏病通常会损伤患者的心内膜和心肌^[4];心内膜主要累及瓣膜,使瓣膜发炎、充血、肿胀和增厚;心肌则主要表现为在心肌结缔组织中发生胶原沉积,使

心肌纤维化。心脏瓣膜闭合处纤维蛋白的沉积会使瓣叶发生粘连,使瓣膜变形、瓣口狭窄。从初次风湿性心脏病到出现明显的二尖瓣狭窄的症状可长达10年,主要表现为左心室舒张期充盈受限,左心房压力增高,增大左心房与左心室间的压力差,通过加快二尖瓣的血液流动速度,而导致患者出现心慌气短、乏力、咳嗽、肢体水肿,直至心力衰竭、动脉栓塞以及脑梗塞等症^[5-6]。

硝苯地平具有松弛血管平滑肌和扩张冠状动脉的作用,且小剂量扩张冠状动脉时并不影响血压;其可通过防止Ca²⁺超负荷而保护心肌细胞,选择性地抑制Ca²⁺内流,阻断血管膜上 α -肾上腺素受体和心肌细胞的兴奋-收缩偶联,激活Ca²⁺泵和N⁺-K⁺-ATP酶,减少心肌能量和氧气消耗。该药口服吸收良好,10 min即可生效,1~2 h达最大药效且作用可维持6~7 h,应用范围较广^[7]。阿替洛尔是一种选择性 β_1 肾上腺素受体阻断药,对支气管平滑肌上的 β_2 受体亲和力较弱,无膜稳定作用、无内源性拟交感活性;该药能减轻运动所致的心动过速和血压增高,可通过减缓心率和血压来减轻窦性心动过速、心绞痛等症状,临床上常被用于治疗窦性心动过速、早搏、高血压和心绞痛等疾病^[8]。

杨秀斌等^[9]研究发现,硝苯地平可增加肺源性心脏病心力衰竭患者的心肌收缩力,缓解症状。何小银^[10]等研究发现,硝苯地平较苯磺酸氨氯地平能显著改善高血压合并冠状动脉硬化性心脏病患者的冠状动脉病变情况和心功能分级。马桂花^[11]等研究发现,阿替洛尔能改善慢性肺源性心脏病心力衰竭患者的临床症状,并提高疗效。

本研究结果表明,两组患者总有效率、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义。治疗后,两组患者静息心率、LVMI、BNP、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且硝苯地平组LVMI、BNP、hs-CRP水平均显著低于阿替洛尔组;两组患者LVESV、LVEDV、LVET、LVEF、E/A、6 min步行距离均显著高于同组治疗前,且硝苯地平组LVESV、LVET、LVEF、E/A、6 min步行距离显著高于或长于阿替洛尔组,差异均有统计学意义;但两组间

静息心率、LVEDV比较,差异均无统计学意义。

综上所述,在常规治疗的基础上,硝苯地平与阿替洛尔治疗风湿性心脏病二尖瓣狭窄呈窦性心律的疗效和安全性均相当,但硝苯地平在改善患者心功能、神经内分泌因子水平和患者运动能力方面均优于阿替洛尔。由于本研究纳入的样本量较小,研究中心单一,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 李勇,马瑞彦,肖颖彬,等.风湿性二尖瓣病变并发心房颤动患者483例临床分析[J].第三军医大学学报,2011,33(10):1048-1051.
- [2] 龙健猷.硝苯地平控制片联合依那普利分散片治疗高血压性心脏病的疗效观察[J].中外医学研究,2015,13(17):26-27.
- [3] 杨林,于爱红,田金徽,等.美托洛尔治疗风湿性心脏病的系统评价[J].中国药理学通报,2010,26(12):1603-1606.
- [4] 戴汝乎,高伟.先天性心脏病与瓣膜病介入治疗[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2007:180-182.
- [5] 薛世岳,程可洛.风湿性心脏瓣膜病二尖瓣狭窄的外科治疗进展[J].海南医学,2015,26(4):540-542.
- [6] 腾和志,王向丽,董文涛,等.风湿性二尖瓣狭窄合并肺动脉高压68例治疗体会[J].中国实用医药,2010,5(6):66-68.
- [7] 沈志坚.硝苯地平与氨氯地平治疗原发性高血压的疗效对比分析[J].当代医学,2010,16(20):147-148.
- [8] 郭均平,李焕德,张毕奎,等.阿替洛尔片人体生物利用度研究[J].武警医学院学报,2002,11(4):242-245.
- [9] 杨秀斌,蒋彦,李文杰.硝苯地平联合川芎嗪治疗肺源性心脏病心力衰竭的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2011,19(8):1308-1039.
- [10] 何小银.高血压合并冠状动脉硬化性心脏病的临床疗效分析[J].临床与转化医学,2016,3(5):33-34.
- [11] 马桂花.慢性肺源性心脏病心力衰竭应用阿替洛尔治疗的效果研究[J].中国农村卫生,2016,8(8):36-37.

(收稿日期:2017-02-20 修回日期:2017-07-17)

(编辑:陈宏)