

比索洛尔治疗高龄 COPD 合并 CHF 患者的疗效及安全性研究*

刘茜,程莉[△],李华,甘丹,陈永,张劼

(重庆市第三人民医院老年病科 400014)

摘要:目的 观察比索洛尔对高龄慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并慢性心力衰竭(CHF)患者疗效及安全性。方法 选择该院 61 例高龄 COPD 合并 CHF 患者,在常规治疗的基础上服用比索洛尔 2.5 mg,每天 1 次,检测治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 6 个月后心功能相关指标及第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(FEV1%)变化。结果 与治疗前比较,治疗 4 周后 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、左心室射血分数(LVEF%)、左心室舒张末期内径(LEVDD)无明显变化;治疗 8 周后,NT-proBNP、LEVDD 降低($P < 0.05$),但 LVEF% 无明显变化;治疗 6 个月后 NT-proBNP、LEVDD 明显降低,LVEF% 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 6 个月后 FEV1% 分别为 47.33 ± 5.57 、 47.08 ± 5.50 、 48.30 ± 6.31 、 49.64 ± 6.24 ,比较无明显变化($P > 0.05$),患者治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 6 个月后,NT-proBNP 与 FEV1% 均呈显著负相关($r = -0.708$ 、 -0.702 、 -0.833 、 -0.778)。结论 小剂量比索洛尔治疗高龄 COPD 合并 CHF 患者安全有效。

关键词:老年人;肺疾病,慢性阻塞性;慢性心力衰竭;比索洛尔

中图分类号:R563.9

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)20-2577-02

The curative effect and safety research of bisoprolol in the treatment of the elderly COPD patients with chronic heart failure*

Liu Qian, Cheng Li[△], Li Hua, Gan Dan, Chen Yong, Zhang Ji

(Department of Geriatrics, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To assess the curative effect and security of bisoprolol in the elderly chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients combined with chronic heart failure(CHF). **Methods** 61 cases of elderly COPD patients combined with CHF in our hospital were selected. on the basis of conventional treatment, the patients were applicated bisoprolol 2.5 mg, 1 time each day, the NT-proBNP, LVEF%, LEVDD and FEV1% were respectively observed before treatment, 4 weeks after treatment, 8 weeks after treatment, 6 months after treatment. **Results** 4 weeks after treatment, NT-proBNP, LVEF%, LEVDD showed no significant changes. 8 weeks after treatment, NT-proBNP and LEVDD decreased ($P < 0.05$), LVEF% showed no significant changes. 6 months after treatment, NT-proBNP and LEVDD decreased significantly, meanwhile LVEF% increased ($P < 0.05$). before treatment, 4 weeks after treatment, 8 weeks after treatment, 6 months after treatment, FEV1% were 47.33 ± 5.57 , 47.08 ± 5.50 , 48.30 ± 6.31 , 49.64 ± 6.24 . All groups showed no changes in the pulmonary function ($P > 0.05$). NT-proBNP of all groups were negatively correlation with the FEV1% ($r = -0.708$, -0.702 , -0.833 , -0.778). **Conclusion** Small doses of bisoprolol is safe and effective in the treatment of the elderly COPD patients with chronic heart failure.

Key words: aged; chronic obstructive pulmonary disease; chronic heart failure; bisoprolol

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以进行性发展的气流受限为特征,是高发病率、高致残率及高致死率的慢性肺部非特异性感染性疾病,除主要累及肺部外,还存在多种临床合并症^[1]。>80 岁患者往往多种基础疾病共存,高龄 COPD 合并慢性心力衰竭(CHF)患者治疗棘手,药物选择困难,预后差。本研究观察常规治疗联合比索洛尔 2.5 mg 治疗 4 周、8 周、6 个月后此类患者心肺功能相关指标的变化,探索其安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本科 2012~2013 年门诊及住院 COPD 患者 75 例,完成研究者共 61 例,年龄(87.5 ± 3.8)岁,男 35 例,女 26 例。CHF 诊断符合第 7 版《内科学》。诊断标准:慢性肺源性心脏病;高血压性心脏病;冠状动脉硬化性心肌病;糖尿病性心肌病;风湿性心脏病;B 型利钠肽前体(NT-proBNP) >900 pg/mL。排除标准:pH <7.35 ;二氧化碳分压(PCO₂) >70 mm Hg;肺性脑病;急性心肌梗死;恶性肿瘤;严重肝、肾功能不全。获得伦理委员会论证通过,所有纳入治疗

患者均已签署知情同意书。

1.2 方法 比索洛尔 2.5 mg(德国默克公司生产,每片 5 mg),每天 1 次,晨起空腹服用。同时联合常规抗感染、祛痰、平喘等口服或吸入治疗,每天监督服药并追踪维持服用情况以保证患者依从性。检测治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 6 个月后心功能相关指标及第 1 秒用力呼气量占预计值百分比(FEV1%)变化。NT-proBNP 水平测定为重庆市临床检验中心全自动电化学发光仪罗氏 E411(德国)。左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LEVDD)测定为心脏彩超检测仪 Philips IU22(荷兰)。FEV1%测定使用德国耶格 Master Screen 肺功能仪测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验,两样本间的相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与治疗前比较,治疗 4 周后 NT-proBNP、LVEF%、

LEVDD 均无明显变化;治疗 8 周后,NT-proBNP、LEVDD 降低($P < 0.05$),但 LVEF% 无明显变化;治疗 6 个月后 NT-proBNP、LEVDD 明显降低,LVEF 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 6 个月后 FEV1% 分别为 47.33 ± 5.57 、 47.08 ± 5.50 、 48.30 ± 6.31 、 49.64 ± 6.24 ,无明显变化($P > 0.05$)。患者治疗前、治疗 4 周后、治疗 8 周后、治疗 6 个月后,NT-proBNP 与 FEV1% 呈显著负相关($r = -0.708$ 、 -0.702 、 -0.833 、 -0.778)。

表 1 治疗前、后心功能相关指标变化($\bar{x} \pm s$)

时间	NT-proBNP(pg/mL)	LVEF(%)	LEVDD(mm)
治疗前	2 024.90 ± 1 327.09	43.51 ± 9.34	60.21 ± 6.68
治疗 4 周后	1 666.89 ± 869.74	43.95 ± 8.95	59.66 ± 6.65
治疗 8 周后	1 471.63 ± 711.34 ^a	44.15 ± 8.23	56.61 ± 6.57 ^a
治疗 6 个月后	559.57 ± 400.14 ^a	48.03 ± 7.99 ^a	48.67 ± 5.47 ^a

^a: $P < 0.05$,与治疗前比较。

3 讨论

80 岁以上 COPD 患者合并多种慢性基础疾病,同时伴有呼吸道的清除功能及防御能力减退、免疫机能下降等,导致换气及通气功能障碍难以逆转^[2]。COPD 患者合并 CHF 的患病率为 20%~33%^[3]。该部分患者临床症状及低氧血症尤为突出,如不进行积极干预,致残率及致死率极高。既往因非选择性 β 受体阻滞剂的使用可能诱发支气管痉挛而导致该类药物的使用受限,但近年来随着高选择性 β 受体阻滞剂的广泛应用,为该部分患者的治疗带来希望。

高选择性心脏选择性 β 受体阻滞剂对 β_1 受体的亲和力超过 β_2 受体 20 倍,长期使用可使 β_2 受体上调,加强内源性拟交感神经活动的支气管扩张,从理论上可降低支气管收缩的危险性^[4]。一项纳入 11 592 例 COPD 及哮喘患者的研究提示,接受选择性 β 受体阻滞剂治疗者,急诊就诊率仅略有增加,但住院风险有所减少;而接受非选择性 β_1 受体阻滞剂治疗者,其急诊就诊率和总就诊率均升高^[5]。一项纳入 2 230 例 45 岁以上的 COPD 患者的研究经过平均 7.2 年的随访,结果提示 β_1 受体阻滞剂可以减少 COPD 患者发生急性加重的风险,并可以提高其存活率^[6]。另一项大样本的临床观察显示,使用 β_1 受体阻滞剂能够降低 COPD 急性加重住院患者的病死率。Manicini 等^[7]研究表明,合并心肌梗死的 COPD 患者使用 β_1 受体阻滞剂能够降低死亡风险。2008 年欧洲心力衰竭诊治指南指出,选择性 β 受体阻滞剂可应用于伴肺部疾患的心力衰竭患者^[8]。根据 GOLD 2013 修订版,在 COPD 合并 CHF 患者中,高选择 β_1 受体阻滞剂优于非选择性 β 受体阻滞剂,其优越性高于潜在风险性,可显著改善心衰患者生存率^[9]。

在临床中不应将 COPD 视为 β_1 受体阻滞剂的绝对禁忌证,但如何安全使用,以及使用哪种类型和剂量的 β_1 受体阻滞剂,尚需要更进一步的研究^[10]。国内对于在 COPD 合并 CHF 患者中应用高选择 β_1 受体阻滞剂缺乏大规模、多中心的研究,在老年患者中的应用情况,尚无报导。

比索洛尔为新一代的长效高选择性 β_1 受体阻滞剂, β_1/β_2 的选择性约为 120:1,无内在拟交感活性及膜稳定性,通过阻滞心脏 β_1 受体而降低机体对交感肾上腺素能活性的反应,通过降低心率及心肌收缩力,从而降低心肌耗氧量、预防心肌梗死,既往研究已充分肯定其在冠心病中的应用^[11]。根据说明书提示比索洛尔治疗稳定性 CHF 必须先从低剂量开始,逐渐

增加剂量,根据个体耐受情况确定治疗剂量。本课题组根据个体耐受情况,选择小剂量 2.5 mg/d,与国外相关研究选择剂量一致^[12]。

LEVDD 随心功能分级的增加显著增高,而 LVEF 随心功能分级的增加进一步下降,结合两者进行经验性判断心力衰竭的敏感性约 49%,特异性约 96%^[13]。脑钠肽是在心室的容积扩张和压力负荷增加时由心室分泌的一种心脏神经激素,在 CHF 的诊断、鉴别诊断、预后判断以及指导治疗等方面均有重要意义,是评价 CHF 的良好指标^[14]。其作为心功能不全时最敏感和最特异的指标已成为共识。

鉴于血浆 NT-proBNP、LVEF、LEVDD 对 CHF 患者的诊断、病情评估及预后判断均有重要的指导意义,本研究追踪了上述指标的变化。本研究结果提示与治疗前比较,治疗 4 周后 NT-proBNP、LVEF、LEVDD 无明显变化;治疗 8 周后 NT-proBNP、LEVDD 降低,但 LVEF% 无明显变化;治疗 6 个月后,NT-proBNP 及 LEVDD 明显降低,LVEF 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示使用比索洛尔超过 6 个月能改善 COPD 合并冠心病慢性心功能不全患者左心室收缩、舒张功能,同时可减轻心脏前后负荷。其机制可能是更多地发挥了比索洛尔的心脏保护作用、减少心肌做功量及氧耗量、抑制神经内分泌激活等等。

为观察比索洛尔对肺功能的影响,将治疗 4 周、8 周、6 个月后肺功能指标 FEV1% 分别与治疗前进行比较均无明显变化,提示无论在短期内还是 6 个月左右,高选择性 β 受体阻滞剂对患者通气功能无影响,该类患者可考虑长期使用高选择性 β 受体阻滞剂。

本研究与既往研究结果一致^[15],无论是治疗前还是治疗后 NT-proBNP 与 FEV1% 间存在负相关,提示 NT-proBNP 可能会成为预测 COPD 患者肺功能程度的有价值的指标之一。但由于样本量有限,两者之间关系尚需进一步的研究证实。

综上所述,在 80 岁以上 COPD 合并 CHF 患者中使用高选择性 β 受体阻滞剂比索洛尔,在短期内对患者心肺功能无明显改善,但治疗 6 个月以上能改善患者心功能及预后,且对肺通气功能无不良影响。但本研究样本量有限,研究时限较短,临床上还需对该类特殊患者长期使用高选择性 β_1 受体阻滞剂情况进一步追踪及观察。

参考文献:

- [1] GOLD Executive Committee. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) [EB/OL]. [2012-11-16]. <http://www.goldcopd.com>.
- [2] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2008, 359(22): 2355-2365.
- [3] Padelti M, Jelic S, LeJemtel TH. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in the elderly [J]. Int J Cardiol, 2008, 125(3): 209-215.
- [4] Chang CL, Mills GD, McLaehlan JD, et al. Cardio-selective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise [J]. Int Med J, 2010, 40(3): 193-200.
- [5] Brooks TW, Creekmore FM, Young (下转第 2581 页)

- 2011,404(2):148-151.
- [4] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会分会重型肝炎与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华临床感染病杂志,2012,5(6):321-327.
- [5] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [6] Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, et al. Acute-on-chronic liver failure; current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions[J]. *Expe Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 5(4):523-537.
- [7] Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS. Acute-on-chronic liver failure; extracorporeal liver assist devices[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(2):195-203.
- [8] Gandhi CR. Augmenter of liver regeneration[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1):5-10.
- [9] Hongbo S, Yu C, Ming K, et al. Augmenter of liver regeneration may be a candidate for prognosis of HBV related acute-on-chronic liver failure as a regenerative marker[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(118):1933-1938.
- [10] Yu HY, Xiang DR, Huang HJ, et al. Expression level of augmenter of liver regeneration in patients with hepatic failure and hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9(5):492-498.
- [11] Ilowski M, Putz C, Weiss TS, et al. Augmenter of liver regeneration causes different kinetics of ERK1/2 and Akt/ PKB phosphorylation than EGF and induces hepatocyte proliferation in an EGF receptor independent and liver specific manner [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(10):915-920.
- [12] Thasler WE, Dayoub R, Mühlbauer M, et al. Repression of cytochrome P450 activity in human hepatocytes in vitro by a novel hepatotrophic factor, augmenter of liver regeneration[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(10):822-829.
- [13] Dayoub R, Thasler WE, Bosserhoff AK, et al. Regulation of polyamine synthesis in human hepatocytes by hepatotrophic factor augmenter of liver regeneration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(2):181-187.
- [14] Gandhi CR, Murase N, Starzl TE, et al. Cholera toxin-sensitive GTP-binding protein-coupled activation of augmenter of liver regeneration (ALR) receptor and its function in rat Kupffer cells[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(4):365-373.
- [15] 高国生, 朱海超. 终末期肝病模型(MELD)、MELD-Na及iMELD评分系统对乙型肝炎慢加急性肝衰竭患者短期预后的评价[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(12):1057-1059.
- [16] Sun QF, Ding JG, Xu DZ, et al. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model[J]. *J Viral Hepat*, 2009, 16(5):464-470.

(收稿日期:2014-03-14 修回日期:2014-04-24)

(上接第 2578 页)

- DC, et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers[J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(8):684-690.
- [6] Rutten 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 Int Med*, 2010, 170(10):880-887.
- [7] Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(30):2554-2560.
- [8] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2012 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an updated of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(30):2677-2687.
- [9] Lipworth BJ. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists: a smart choice for asthma[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(6):257-262.
- [10] 王娟, 曹洁, 陈宝元. β -受体阻滞剂能否应用于慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘患者[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):314-315.
- [11] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4):255-264.
- [12] Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 20(3)342-344.
- [13] McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study[J]. *Circulation*, 2002, 106(4):416-422.
- [14] NT-proBNP 临床应用中国专家共识小组. NT-proBNP 临床应用中国专家共识[J]. *中国心血管病研究*, 2010, 9(6):401-408.
- [15] 钱文霞, 朱敏锋, 徐春明. 血浆 NT-proBNP 水平对重度及以上慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的预测价值[J]. *苏州大学学报:医学版*, 2010, 30(6):1262-1264.

(收稿日期:2014-02-24 修回日期:2014-04-09)