·药物与临床·

沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的效果

袁 超

(天津市第一中心医院心脏科,天津 300192)

摘要:目的 观察沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的效果。**方法** 选择我院 2017 年 2 月~2019 年 5 月收治的慢性心力衰竭患者 107 例,随机分为对照组(55 例)和观察组(52 例)。对照组给予比索洛尔治疗,观察组给予沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗,比较两组临床疗效、血清学指标[N 端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)、醛固酮(ALD)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)]、6 min 步行距离、生活质量评分(明尼苏达量表,MLHFQ),记录两组不良反应的发生情况。**结果** 观察组治疗总有效率为 96.15%,高于对照组的 85.45%,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后两组 NT-proBNP、ALD、ICAM-1 水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);治疗后,观察组 6 min 步行距离、MLHFQ 评分改善情况优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05);观察组不良反应发生率为 11.54%,与对照组的 12.73%比较,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭疗效较好,能有效改善患者血清指标水平、6 min 步行距离及生活质量,具有一定的临床应用价值,且不增加不良反应。

关键词:慢性心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;比索洛尔

中图分类号:R541.6　　**文献标识码:**A　　DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.19.041

文章编号:1006-1959(2020)19-0135-03

Effect of Sacubitril Valsartan Combined with Bisoprolol in the Treatment of Chronic Heart Failure

YUAN Chao

(Department of Cardiology,Tianjin First Central Hospital,Tianjin 300192,China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of sacubitril valsartan combined with bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. **Methods** A total of 107 patients with chronic heart failure admitted to our hospital from February 2017 to May 2019 were selected and randomly divided into control group (55 cases) and observation group (52 cases). The control group was treated with bisoprolol, and the observation group was treated with sacubitrilvalsartan combined with bisoprolol. The clinical efficacy and serum indexes of the two groups were compared. [N-terminal B-type brain natriuretic peptide (NT-proBNP), aldosterone (ALD), intercellular adhesion factor-1 (ICAM-1)], 6min walking distance, quality of life score (Minnesota scale, MLHFQ), and record the occurrence of adverse reactions in the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group was 96.15%, which was higher than 85.45% in the control group,the difference was statistically significant (P<0.05); the levels of NT-proBNP, ALD, and ICAM-1 in the two groups after treatment were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group,the difference was statistically significant (P<0.05); after treatment, the improvement of 6 min walking distance and MLHFQ score in the observation group was better than that of the control group,the difference was statistically significant (P<0.05); The incidence of adverse reactions was 11.54%, which was not statistically significant compared with 12.73% in the control group (P>0.05). **Conclusion** The combination of sacubitril valsartan combined with bisoprolol had a good effect in the treatment of chronic heart failure. It could effectively improve the patient's serum index level, 6 min walking distance and quality of life. It had certain clinical application value and does not increase adverse reactions.

Key words: Chronic heart failure;Sacubatrilvalsartan;Bisoprolol

心肌梗死、血流动力学负荷过重、炎症等均会引起心肌损伤,导致患者心肌结构及功能异常,左室充盈及泵血功能低下,随着病情的进一步发展出现心力衰竭[1]。慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)多由冠心病及扩张型心肌病导致,患者主要表现为呼吸困难、乏力及水肿等症状[2]。目前,临床治疗慢性心力衰竭从短期的血流动力学措施(利尿、强心、扩血管)转为以神经内分泌抑制剂为主的长期、修复性的策略。比索洛尔是一种高选择性的 β 受体拮抗剂,可缓解患者临床症状、改善预后、降低住院率和病死率,但是单一用药疗效欠佳,使用前需要遵医嘱接受 ACE 抑制剂、利尿剂和选择性使用强心苷类药物治疗[3]。沙库巴曲缬沙坦可拮抗血管紧张素受体及抑制脑啡肽酶,发挥利尿、强心、扩血管的作用,抑制心室重构,在慢性心力衰竭的治疗中应用广泛[4]。有研究显示[5],在比索洛尔的基础上联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭效果优于比索洛尔单一用药。本研究观察了沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的效果,旨在为临床治疗慢性心力衰竭提供参考。

作者简介:袁超(1985.5-),男,山东庆云人,硕士,住院医师,主要从事冠心病介入治疗工作

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取天津市第一中心医院 2017 年 2 月~2019 年 5 月收治的 107 例慢性心力衰竭患者,采用随机数字表法将其分为对照组(55 例)和观察组(52 例)。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者及家属知晓本次研究,并签署知情同意书。对照组男 29 例,女 26 例,年龄 47~73 岁,平均年龄(66.41±3.05)岁,病程 3~11 年,平均病程(5.83±2.19)年;心功能 NYHA 分级:Ⅱ~Ⅳ级患者例数分别为 17 例、22 例、16 例;冠心病患者 16 例,扩张型心肌病患者 29 例,其他类型心脏病患者 10 例。观察组男 27 例,女 25 例,年龄 48~75 岁,平均年龄(67.28±3.14)岁,病程 3~11 年,平均病程(5.93±2.08)年;心功能 NYHA 分级:Ⅱ~Ⅳ级患者例数分别为 17 例、20 例、15

例;冠心病患者 15 例,扩张型心肌病患者 28 例,其他类型心脏病患者 9 例。两组年龄、性别、病程、NYHA 分级及心脏病类型比较,差异无统计学意义(P>0.05),研究可行。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①均符合慢性心力衰竭的诊断标准[6];②NYHA 分级Ⅱ~Ⅳ级;③慢性心力衰竭病程 3 年以上;④患者的依从性良好。排除标准:①凝血功能严重异常;②存在心脏瓣膜病;③曾行冠状动脉搭桥术或冠状动脉介入治疗;④对比索洛尔和(或)沙库巴曲缬沙坦过敏者。

1.3 方法 对照组给予比索洛尔(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字 H20083008,规格:5 mg/片)治疗,晨起口服,初始剂量为 2.5 mg/次,用药过程中根据患者的血压及心率调整剂量,最大剂量不超过 7.5 mg/次,1 次/d。观察组给予沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司,国药准字 J20190002,规格:100 mg/片)联合比索洛尔治疗,比索洛尔的用法用量与对照组相同,沙库巴曲缬沙坦口服,初始剂量为 50 mg/次,2 次/d,隔 2 周剂量增加 50 mg,直至剂量增加至 200 mg/次。两组用药疗程均为 4 周。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、血清学指标[N 端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)、醛固酮(ALD)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)]、6 min 步行距离、生活质量评分(明尼苏达量表,MLHFQ),记录两组不良反应的发生情况。①疗效评价:患者呼吸困难、乏力以及水肿等临床体征明显改善,NYHA 心功能分级改善 2 级或以上为显效;患者呼吸困难、乏力以及水肿等临床体征较治疗前有所改善,NYHA 心功能分级较治疗前改善 1 级为有效;患者呼吸困难、乏力以及水肿等临床体征及心功能分级均较治疗前未改善甚至有加重趋势为无效,总有效率=(显效+有效)/总例数;②6 min 步行距离:采用 6 min 步行武验测定患者步行距离,步行距离<150 m 表示重度心力衰竭;步行距离 150~450 m 表示中度心力衰竭;步行距离>450 m 表示轻度心力衰竭。③生活质量评分:采用明尼苏达量表(MLHFQ),量表总分 105 分,分数越高,患者的生活质量越差;④不良反应:记录两组心动过缓、头晕头痛、高钾血症、肝肾功能异常等不良反应的发生情况。

1.5 统计学方法 采用 Excel 录入本研究的数据,用 SPSS 21.0 进行数据的统计和分析,其中计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较用 t 检验,计数资料用[n(%)]表示,两组间比较用 χ^2 检验,P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

分组	n	显效	有效	无效	总有效率
观察组	52	23(44.23)	27(51.92)	2(3.85)	50(96.15)
对照组	55	19(34.55)	28(50.91)	9(16.36)	47(85.45)

注:与观察组比较,[a]P<0.05

2.2 两组 NT-proBNP、ALD、ICAM-1 水平比较 治疗后两组 NT-proBNP、ALD、ICAM-1 水平均低于治疗前,观察组低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

2.3 两组 6 min 步行距离及生活质量评分比较 观察组 6 min 步行距离、MLHFQ 评分改善情况优于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较 观察组的不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 2 两组 NT-proBNP、ALD、ICAM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

分组	n	NT-proBNP(pg/ml)		ICAM-1(ng/L)		ALD(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	712.35±41.67	423.86±27.40[a]	63.52±7.39	35.11±2.08[a]	247.15±29.60	150.91±24.28[a]
对照组	55	708.64±45.91	536.17±32.08[ab]	64.83±6.95	47.13±3.14[ab]	249.34±26.54	189.66±34.57[ab]

注:与同组治疗前比较,[a]P<0.05;与观察组治疗后比较,[b]P<0.05

表 3 两组 6 min 步行距离及生活质量评分比较

分组	n	6 min 步行距离(米)		MLHFQ 评分(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	207.14±41.23	361.82±42.94[a]	72.14±9.45	29.15±4.72[a]
对照组	55	208.53±40.96	271.05±43.67[ab]	73.09±8.97	34.18±5.64[ab]

注:与同组治疗前比较,[a]P<0.05;与观察组治疗后比较,[b]P<0.05

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

分组	n	心动过缓	头晕头痛	高钾血症	肝肾功能异常	总发生率
观察组	52	2(3.85)	3(5.77)	0	1(1.92)	6(11.54)
对照组	55	3(5.45)	3(5.45)	1(1.82)	0	7(12.73)

注:与观察组比较,[a]P>0.05

3 讨论

心力衰竭是多种心血管疾病的终末表现和主要死因，按照起病的缓急临床将其分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭[7]。慢性心力衰竭病程较长、发病迟缓，患者主要表现为运动耐力的下降（呼吸困难、乏力）及体液的潴留（腹部或腿部水肿）[8]。随着我国人口老年化的加剧，慢性心力衰竭发病率逐年上升，严重威胁患者的生命健康。有研究显示[9]，60~70 年龄段慢性心力衰竭患病率明显高于 80~90 年龄段（30.92% vs 60.80%）。

慢性心力衰竭治疗方法包括药物治疗、机械辅助循环、心脏移植等，心脏移植受供体心脏及治疗费用的影响较大[10]。以神经内分泌抑制剂为主的长期、修复性的策略是目前临床治疗慢性心力衰竭的主要措施，同时，短期的血流动力学措施（利尿、强心、扩血管）在慢性心力衰竭的治疗中也起重要作用。比索洛尔作为一种 β 受体阻滞剂，对心脏 β_1-受体具有高度的亲和力和选择性，其主要通过选择性阻断肾上腺素与 β_1 受体连接发挥作用，对 β_2 受体一般不产生影响，可用于慢性心力衰竭患者的治疗[11]。有研究显示[12]，给予慢性心力衰竭患者比索洛尔治疗，可减弱心肌收缩、减少心输出量，进而减慢心率、改善患者心力衰竭症状，但是单一用药疗效欠佳。临床在使用比索洛尔治疗前一般给予患者 ACE 抑制剂、利尿剂和选择性使用强心苷类药物治疗。沙库巴曲缬沙坦是一种复合制剂，由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂缬沙坦组成，其可抑制脑啡肽酶的作用，升高机体利钠肽水平增加尿钠排泄、扩张血管，同时还可阻断血管紧张素Ⅱ，减少机体醛固酮的释放、排钠利尿，在慢性心力衰竭的治疗中应用广泛。有研究显示，比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭效果较好。

本研究对照组给予比索洛尔治疗，观察组在对照组的基础上给予沙库巴曲缬沙坦治疗，结果显示观察组治疗总有效率高于对照组（96.15% vs 85.45%）；两组不良反应发生情况比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），说明比索洛尔与沙库巴曲缬沙坦联合应用效果优于单一用药，且不增加不良反应，安全性较好。治疗后，观察组 6 min 步行距离、MLHFQ 评分改善情况优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），表明联合用药可有效改善患者心脏功能状态、提高生活质量。NT-proBNP 是一种反映心功能的生物标记物，在慢性心力衰竭的诊断、治疗效果及预后的评估中具有重要的参考价值[13]。ICAM-1 是一种促进炎症细胞、血小板细胞与内皮细胞黏附作用的生物学因子，可导致心肌缺血从而影响心衰[14]。ALD 在体内半衰期相对较短、代谢清除率较高。心力衰竭患者因肾素-血管紧张素的过度分泌，从而引起醛固酮的继发性升高，因此 ALD 可用于慢性心力衰竭的鉴别诊断及预后评估[15]。慢性心力衰竭患者存在 NT-proBNP、ICAM-1 及 ALD 水平的升高。本研究结果显示，治疗后两组患者 NT-proBNP、ALD、ICAM-1 水平均较治疗前降低，且观察组低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），表明联合用药可有效改善患者血清指标水平。

综上所述，沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭疗效较好，能有效改善患者血清指标水平、6 min 步行距离及生活质量，具有一定的临床应用价值，且不增加不良反应。

参考文献：

[1]张永，李平珍.老年慢性心力衰竭临床特点及药物治疗分析[J].中西医结合心血管病电子杂志，2017，5(17)：47-48.

[2]刘守芝.106 例慢性心力衰竭临床分析[J].吉林医学，2010(8)：1067.

[3]孟辉，王宇平.比索洛尔和美托洛尔对慢性心力衰竭患者心脏功能及血浆脑钠肽水平的影响 [J]. 医学综述，2016，22(12)：2492-2495.

[4]谢诚，叶静，缪丽燕.61 例心力衰竭患者血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦的应用分析[J].中国药房，2019，30(8)：1124-1127.

[5]董小伟，王红雷，来利红，等.沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床研究 [J]. 现代药物与临床，2018，33(11)：2791-2794.

[6]杨刚.慢性充血性心力衰竭的最新诊断标准及治疗[J].中国卫生产业，2012(34)：184.

[7]戴文龙，周芸，郑虹，等.老年慢性心力衰竭患者临床特点[J].中国心血管病研究，2016(3)：258-261.

[8]王昆，朱天刚，于超，等.老年慢性心力衰竭的临床特点及药物治疗回顾性分析[J].中国药学杂志，2015，50(10)：901-904.

[9]王蕾，彭韵朴.慢性心力衰竭流行病学现状和病因研究[J].医药前沿，2015(5)：8.

[10]王子建.机械辅助循环在治疗心力衰竭患者中的作用分析[J].中国医药指南，2016，14(3)：193-194.

[11]刘健彤，刘海燕.β 受体阻滞剂在心血管疾病治疗中的应用[J].中国地方病防治杂志，2017(12)：1382-1382.

[12]袁政.慢性心力衰竭运用比索洛尔治疗的临床研究[J].中国现代医学杂志，2005，15(14)：2194-2195.

[13]何军.动态监测 NT-proBNP 指导慢性心力衰竭患者治疗的临床意义[J].医学综述，2015，21(22)：4146-4148.

[14]陈建军，王琼，向谨逸.慢性心力衰竭患者血清 ICAM-1 及 TNF-α 的测定及意义[J].山东医药，2007，47(19)：91-92.

[15]黄洁，刘国红，石惠荣，等.慢性心力衰竭患者血清 ACT-A、BNP 含量与心功能、心室重构的相关性研究[J].中国医师杂志，2018，20(2)：265-267.

收稿日期：2020-08-06；修回日期：2020-08-15
编辑/宋伟