

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

董小伟, 王红雷, 来利红, 韩延辉, 王 可, 董平栓

河南科技大学第一附属医院 心血管内科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭的临床效果。**方法** 选取2017年12月—2018年3月在河南科技大学第一附属医院就诊的慢性心力衰竭患者89例,根据治疗方案不同分成对照组(44例)和治疗组(45例)。对照组患者晨起口服富马酸比索洛尔片,1片/次,1次/d;治疗组患者在对照组基础上口服沙库巴曲缬沙坦钠片,起始剂量50 mg/次,2次/d,之后增加50 mg/2周,直至200 mg/次。两组患者均连续治疗4周。观察两组患者临床疗效,同时比较治疗前后两组患者6 min步行距离、明尼苏达生活量表(MLHFQ)评分和血清学指标。**结果** 治疗后,对照组临床有效率为81.82%,显著低于治疗组的95.56%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者6 min步行距离显著增加,MLHFQ评分显著降低,同组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),且治疗后治疗组患者6 min步行距离和MLHFQ评分明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者N端B型脑钠肽(NT-proBNP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和醛固酮(ALD)血清水平显著降低($P<0.05$),且治疗后治疗组患者NT-proBNP、ICAM-1和ALD水平明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔治疗慢性心力衰竭临床疗效好、安全性高,可有效改善患者生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦钠片;富马酸比索洛尔片;慢性心力衰竭;6 min步行距离;明尼苏达生活量表;N端B型脑钠肽;醛固酮

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-2791-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.006

Clinical study on sacubitril valsartan combined with bisoprolol in treatment of chronic heart failure

DONG Xiao-wei, WANG Hong-lei, LAI Li-hong, HAN Yan-hui, WANG Ke, DONG Ping-shuan

Department of Internal Medicine-Cardiovascular, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of sacubitril valsartan combined with bisoprolol in treatment of chronic heart failure. **Methods** Patients (89 cases) with chronic heart failure in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from December 2017 to March 2018 were divided into control (44 cases) and treatment (45 cases) groups according to different treatments. Patients in the control group were *po* administered with Bisoprolol Fumarate Tablets in the morning, 1 tablet/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets on the basis of the control group, and the initial dose was 50 mg/time, twice daily, then increased by 50 mg every 2 weeks until 200 mg/time. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and 6 min walking distance, MLHFQ scores, serological indicators in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.82%, which was significantly lower than 95.56% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the 6 min walking distance in two groups were significantly increased, but MLHFQ scores were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). After treatment, the 6 min walking distance and MLHFQ scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum NT-proBNP, ICAM-1, and ALD levels in two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the NT-proBNP, ICAM-1, and ALD levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Sacubitril valsartan combined with bisoprolol in treatment of chronic heart failure has significant curative effect and high safety, can

收稿日期: 2018-05-22

作者简介: 董小伟(1985—),住院医师,硕士,研究方向为冠心病。E-mail: dxw19831984@126.com

improve the quality of life, which has a certain clinical application value.

Key words: Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; Bisoprolol Fumarate Tablets; chronic heart failure; 6 min walking distance; MLHFQ score; NT-proBNP; ALD

慢性心力衰竭是指持续存在的因炎症、心肌病、血流动力学负荷过重或心肌梗死等原因引起的各种心肌损伤,进而导致的心室泵血或充盈率低下的一组综合征^[1]。该病主要临床表现为浑身乏力、体液潴留、呼吸困难,因此治疗心衰应以提升患者生活质量、延缓心肌重构、降低病死率为主要目标^[2]。比索洛尔是一种高选择性的 β_1 受体阻断剂,具有降低血压、缓解心绞痛的药理作用^[3]。沙库巴曲缬沙坦钠具有抑制脑啡肽酶和拮抗血管紧张素受体的药理作用,常用于心力衰竭的治疗^[4]。本研究将沙库巴曲缬沙坦与比索洛尔联合用于慢性心力衰竭患者的治疗中,取得了较好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2017年12月—2018年3月在河南科技大学第一附属医院就诊的89例慢性心力衰竭患者作为研究对象,所有患者入组前均签订了伦理委员会的知情同意书,且符合中华医学会心血管病学分会制订的《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》指南中对心力衰竭的诊断^[5]。其中男63例,女26例;年龄51~75岁,平均年龄(63.14±8.16)岁;病程3~12年,平均病程(6.14±2.31)年;根据美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,II级12例,III级58例,IV级19例。

1.2 药物

富马酸比索洛尔片由Merck KGaA生产,规格5 mg/片,产品批号161082;沙库巴曲缬沙坦钠片由Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private.Ltd.生产,规格含沙库巴曲24 mg/片、缬沙坦26 mg/片,产品批号17098。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案不同将89例患者分成对照组(44例)和治疗组(45例),其中对照组男32例,女12例;年龄52~75岁,平均年龄(63.34±8.02)岁;病程3~12年,平均病程(6.30±2.27)年;心功能II级7例,III级28例,IV级9例。治疗组男31例,女14例;年龄51~74岁,平均年龄(62.97±8.33)岁;病程3~11年,平均病程(5.98±2.36)年;心功能II级5例,III级30例,IV级10例。两组患者

一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组晨起口服富马酸比索洛尔片,1片/次,1次/d;治疗组患者在对照组基础上口服沙库巴曲缬沙坦钠片,起始剂量50 mg/次,2次/d,之后增加50 mg/2周,直至200 mg/次。两组患者均连续治疗4周后对各项临床指标进行评价。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效:患者呼吸困难、乏力以及体液储留等各项临床体征均较治疗前显著改善,且根据美国纽约心脏病学会心功能分级较治疗前改善2级或2级以上;有效:患者呼吸困难、乏力以及体液储留等各项临床体征均较治疗前有所改善,且根据美国纽约心脏病学会心功能分级较治疗前改善1级;无效:患者呼吸困难、乏力以及体液储留等各项临床体征以及美国纽约心脏病学会心功能分级均较治疗前无改善甚至加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用6 min步行试验对患者治疗前后的6 min步行距离进行测量。采用明尼苏达生活量表(MLHFQ)^[7]对患者治疗前后生活质量进行评价,总分0~105分,分数越高,生活质量越差。采用N端B型脑钠肽(NT-proBNP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和醛固酮(ALD)检测试剂盒对患者治疗前后的NT-proBNP、ICAM-1和ALD血清水平进行检测,具体方法为酶联免疫吸附法,取治疗前后患者的血清标本按照检测试剂盒步骤进行检测。

1.6 不良反应

观察治疗期间和治疗后可能出现的药物不良反应并进行统计分析。

1.7 统计学处理

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件进行分析,治疗前后6 min步行距离,MLHFQ评分,NT-proBNP、ICAM-1和ALD血清水平等计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,临床有效率和不良反应发生率等采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效16例,有效20例,无效

8例,临床有效率为81.82%;治疗组显效19例,有效24例,无效2例,临床有效率为95.56%,两组临床疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 两组患者6 min步行距离和MLHFQ评分比较

治疗后,两组患者6 min步行距离较治疗前显著增加,MLHFQ评分显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者6 min步行距离和MLHFQ评分明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后,两组患者NT-proBNP、ICAM-1和ALD血清水平较治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后治疗组患者NT-proBNP、ICAM-1和ALD水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组治疗期间有部分患者出现头痛、头晕,心动过缓,高钾血症,肝肾功能异常,低血压等轻微不良反应,减少药量或停药均可恢复正常,两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义,见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effects between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	16	20	8	81.82
治疗	45	19	24	2	95.56*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组6 min步行距离和MLHFQ评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on 6 min walking distance and MLHFQ scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	6 min步行距离/m		MLHFQ评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	198.49±38.07	269.78±41.37*	76.18±6.75	44.92±4.39*
治疗	45	200.18±37.69	349.16±49.91* [▲]	75.94±6.88	31.67±3.18* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison on serological indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹)		ICAM-1/(ng·L ⁻¹)		ALD/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	44	693.11±49.95	524.94±35.82*	65.87±5.20	44.69±3.11*	234.91±34.82	190.57±30.24*
治疗	45	689.16±50.33	415.97±30.64* [▲]	66.42±5.11	32.25±2.48* [▲]	230.46±35.19	162.79±27.16* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	头痛、头晕/例	心动过缓/例	高钾血症/例	肝肾功能异常/例	低血压/例	发生率/%
对照	44	2	1	0	1	0	9.09
治疗	45	1	1	1	0	1	8.89

3 讨论

心力衰竭在临床上可分成急性和慢性心力衰竭,两者区别主要在于发病的缓急,其中急性心力衰竭非常危险,若不及时抢救可危及患者生命。慢性心力衰竭发病迟缓,但病程较长,其主要病因与高血压、冠心病以及扩张性心肌病等有关,随着我国老龄化社会进程的加快,心力衰竭的发病率逐年提升,严重威胁着人们的身心健康^[8]。慢性心力衰竭的治疗已经从以往的强心、利尿、扩血管等短期控制手段转向以长期、修复生物学性质的神经内分泌抑制剂为主,不但可以改善患者的临床症状,而且可以显著提升患者的生活质量。比索洛尔是临床上常用的一种选择性 β 受体阻滞剂,可选择性阻断心脏 β_1 受体,使得心肌收缩减弱,心输出量减少,进而减慢心率、改善心力衰竭症状,因此常用于心律失常、心力衰竭等疾病的治疗^[9]。沙库巴曲缬沙坦钠片是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的复方制剂,因此该药物不但可通过抑制脑啡肽酶升高机体利钠肽水平而达到尿钠排泄和血管扩张的作用,而且还可以阻断血管紧张素II发挥排钠利尿、降低机体醛固酮的释放,因此对心力衰竭和高血压等心血管疾病均有一定的治疗作用^[10]。

本研究结果发现,沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔的治疗组患者临床总有效率要显著高于单独使用比索洛尔的对照组,但是在治疗期间的不良反应方面相比无显著性差异,说明沙库巴曲缬沙坦与比索洛尔的联用可显著提升治疗慢性心力衰竭的治疗效果,且联合用药未增加不良反应,安全性较高。治疗后治疗组患者6 min步行距离和MLHFQ评分均显著好于对照组,说明联合用药可显著提升患者的心脏功能状态和生活质量,更易为患者所接受,也为进一步治愈打下了基础。NT-proBNP即N末端脑钠肽,目前主要用于心力衰竭的诊断、治疗效果监测以及预后评估,是一种客观反映心功能的生物标记物^[11]。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,可通过导致血栓使心肌缺血而影响心衰^[12]。ALD在体内具有高代谢清除率以及相对较短的半衰期,心力衰竭患者可因肾素-血管紧张素的过度分泌而导致醛固酮的

继发性升高,因此对心力衰竭的鉴别诊断和预后均有一定的作用^[13]。本研究结果发现,治疗组患者NT-proBNP、ICAM-1和ALD血清水平均较单独使用比索洛尔的对照组降低的更为明显,说明沙库巴曲缬沙坦联合比索洛尔可显著改善心力衰竭患者的心衰标记物水平,从分子水平改善心力衰竭。

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临床疗效好,综合安全性高,同时对改善患者的生活质量有一定的促进作用,值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 钱俊峰,姜红,葛均波.我国慢性心力衰竭流行病学和治疗现状[J].中国临床医学,2009,16(5):700-703.
- [2] 戴闰柱.慢性心力衰竭治疗的现代概念[J].中华心血管病杂志,2000,28(1):75-78.
- [3] 皇甫丰田,唐龙骞,唐龙滨.比索洛尔的药理作用及临床应用[J].山东医药工业,2001,20(1):31-32.
- [4] 张薇琳,周海英,杨小明.双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲/缬沙坦的研究进展[J].世界临床药物,2017,38(12):851-854.
- [5] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3-10.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.2014中国心力衰竭诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- [7] Middel B, Bouma J, de Jongste M, et al. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q) [J]. Clin Rehabil, 2001, 15(5): 489-500.
- [8] 王珍.慢性心力衰竭病因研究进展[J].河北医药,2011,33(14):2198-2199.
- [9] 张少杰.比索洛尔抗充血性心力衰竭的临床应用[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(22):10-12.
- [10] 王学忠.缬沙坦/沙库巴曲在心力衰竭临床治疗中的应用[J].中华心血管病杂志,2017,45(6):538-541.
- [11] 侯光友,李冰,徐华丽,等.BNP/NT-proBNP在心力衰竭诊断治疗中的应用进展[J].实用医药杂志,2013,30(12):1123-1125.
- [12] 杨建章,德伟林,赵璇.心力衰竭患者血浆细胞间黏附分子-1的测定及临床意义[J].中国老年学,2004,24(9):814-815.
- [13] 孟伟栋,汪爱虎.醛固酮及其拮抗剂在心力衰竭中的研究进展[J].国际心血管病杂志,2002,29(3):145-147.