

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.023

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191021.1522.017.html>(2019-10-23)

比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦在慢性心力衰竭中的应用

孙涛, 闫继锋[△]

(河南省人民医院心脏中心/郑州大学华中阜外医院心内科, 郑州 450003)

[摘要] **目的** 探讨比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的疗效观察。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2019 年 3 月该院 98 例慢性心力衰竭患者, 分为对照组和观察组, 各 49 例。对照组给予比索洛尔联合贝那普利治疗, 观察组给予比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦治疗, 两组均给予其他常规抗心力衰竭治疗, 对比两组患者治疗前后的效果及各项治疗指标。**结果** 观察组治疗总体有效率为 87.8%, 明显高于对照组(77.6%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 对照组和观察组患者 6 min 步行距离均较治疗前增加[(343.61±68.47) m vs. (394.78±72.56)m], 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 且治疗后观察组明显多于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗后 LVEF 明显高于对照组[(47.49±4.04)% vs. (39.68±3.78)%], LVEDd、NT-proBNP[(49.16±9.92)mm vs. (212.77±81.29)ng/L]明显低于对照组[(51.36±9.94)mm vs. (432.40±82.56)ng/L], 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭患者更有效, 更能促进心力衰竭患者心功能的改善, 有效抑制心室重构。

[关键词] 比索洛尔; 心力衰竭; 治疗结果; 沙库巴曲缬沙坦**[中图分类号]** R541.6+1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0610-04

Clinical effect of Bisoprolol combined with Shakubatol Valsartan in the treatment of chronic heart failure

SUN Tao, YAN Jifeng[△]

(Department of Cardiology, Heart Center of Henan Provincial People's Hospital, Central China Fuwai Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of Bisoprolol combined with Sacubitril Valsartan in the treatment of chronic heart failure. **Methods** 98 patients with chronic heart failure in our hospital from February 2018 to March 2019 were assigned to the control group and the observation group, with 49 in each group. The control group was treated with Bisoprolol combined with Benazepril, while the observation group was treated with Bisoprolol combined with Sacubitril Valsartan. The effects of the two groups before and after treatment were compared. **Results** Total treatment effective rate difference was observed, with 77.6% of the control group and 87.8% of the observation group, respectively ($P < 0.05$). After treatment, the 6 min walking distance in two groups significantly increased, and the difference was statistically significant in the observation group ($P < 0.05$). After treatment, the 6 min walking distance in the treatment group were significantly better than those in the control group [(343.61±68.47)m vs. (394.78±72.56)m] ($P < 0.05$). In addition, LVEF, LVEDd and NT-proBNP [(49.16±9.92)mm vs. (212.77±81.29)ng/L] of the observation group were significantly higher than those of the control group [(51.36±9.94)mm vs. (432.40±82.56)ng/L] after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Bisoprolol combined with Sacubitril Valsartan is more effective for patients with chronic heart failure, more helpful to the improvement of cardiac function, and inhibiting ventricular remodeling.

[Key words] Bisoprolol; heart failure; treatment outcome; Sacubitril Valsartan

心力衰竭是各种心脏疾病发展的终末阶段, 发病率和病死率都很高, 临床症状主要表现为夜间阵发性

呼吸困难、活动耐量下降、乏力,肺循环及体循环淤血,导致的水肿^[1-3]。目前临床治疗慢性心力衰竭主要采用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂及醛固酮拮抗剂等药物联用,但是仍有一部分患者未得到有效控制。沙库巴曲缬沙坦作为血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)的代表药物,可通过利尿、降压、扩血管、抑制心室重构有效治疗慢性心力衰竭^[4-6]。2016年沙库巴曲缬沙坦被欧洲心脏病协会推荐能够替代ACEI类药物作为慢性心力衰竭的用药,在临床中取得了较好效果。但国内沙库巴曲缬沙坦用于临床稍晚,相关报道较少。本研究拟观察比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦在治疗慢性心力衰竭的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2018 年 2 月至 2019 年 3 月的 98 例慢性心力衰竭患者。纳入标准:(1)经心脏彩超确诊为射血分数减低的慢性心力衰竭患者;(2)年龄 46~75 岁;(3)心力衰竭病史超过 1 年;(4)心功能 NYHA II~IV 级;(5)患者能够按时复查,依从性好^[7-8]。排除标准:血流动力学不稳定者、患有恶性肿瘤、凝血功能严重异常、心脏瓣膜病、实施过冠状动脉介入治疗或者冠状动脉搭桥术、严重肝肾功能不全、对沙库巴曲缬沙坦不能耐受者及依从性差者。本研究患者或家属均经过充分沟通,签署知情同意书,并经过医院伦理委员会批准。将 98 例纳入患者均分为观察组与对照组,每组 49 例。对照组:男 27 例,女 22 例;年龄 48~75 岁,平均(67.46±2.92)岁;心功能 NYHA II~IV 级分别为 12、24、13 例,其中扩张型心肌病患者 25 例,冠心病患者 14 例,其他类型心脏病患者 10 例。观察组:男 30 例,女 19 例;年龄 47~76 岁,平均(67.20±3.16)岁;心功能 NYHA 分级 II~IV 级分别为 11、24、14 例,其中扩张型心肌病患者 22 例,冠心病患者 16 例,其他类型心脏病患者 11 例。两组患者一般资料具有可比性,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

两组患者均给予洋地黄类、醛固酮拮抗剂、利尿剂等常规心力衰竭用药,在此基础上对照组给予比索洛尔(德国默克公司,规格为:5 mg×10 片)与贝那普利(北京诺华制药有限公司,规格:10 mg×14 片)治疗。比索洛尔起始剂量为 2.5 mg,每天 1 次,后续根据血压心率调整剂量,每 1~2 周增加剂量,最大为每次 7.5 mg,每天 1 次。贝那普利起始剂量为每次 5 mg,每天 1 次,根据血压调整至 10 mg/d。观察组给予比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限

公司,规格:0.1 g×14 片/盒)治疗,比索洛尔用量同对照组,沙库巴曲缬沙坦起始剂量为每次 50 mg,每天 2 次,根据患者的病情及血压情况,剂量可增至 200 mg/d 并到最大耐受剂量,规律用药 1 个月。

1.2.2 治疗效果判定

疗效判定标准^[9]:显效,患者心力衰竭的临床症状消失,心功能分级(NYHA 分级)改善大于或等于 2 级,双肺湿啰音、双下肢水肿消失;有效,临床症状明显得到改善,心功能分级(NYHA 分级)改善大于或等于 1 级,双肺湿啰音、双下肢水肿较治疗前减轻;无效,患者的临床症状及心功能分级、双肺湿啰音、双下肢水肿与治疗前相比未得到改善。总有效率为显效率和有效率之和。6 min 步行试验,依据步行距离分 4 个等级:I 级,距离短于 300 m;II 级,距离 300~<375 m;III 级,距离 375~450 m;IV 级,距离长于 450 m。步行距离短于 300 m 提示预后不良。其中<150 m 为重度心力衰竭;150~450 m 为中度心力衰竭;>450 m 为轻度心力衰竭。监测两组患者治疗前后的超声心动图指标[左心室射血分数(LVEF)和左心室舒张末径(LVEDd)]和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP),根据结果进行组间比较和分析。

1.3 统计学处理

数据分析使用 SPSS21.0 统计学软件,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与观察组患者症状及心功能改善比较

对照组治疗总有效 38 例,总有效率为 77.6%;观察组总有效 43 例,总有效率为 87.8%。观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=4.011$, $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者症状及心功能分级改善情况比较[n(%)]

组别	n	无效	有效	显效	总有效率
对照组	49	11(22.4)	18(36.8)	20(36.8)	38(77.6)
观察组	49	6(12.2)	21(42.9)	22(44.9)	43(87.8)

2.2 两组 6 min 步行试验距离变化比较

治疗后,两组患者 6 min 步行距离较治疗前均有增加,并且同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$);且治疗后观察组患者 6 min 步行距离明显长于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组患者的心功能测定指标比较

治疗后,两组 LVEF 较治疗前明显升高,LVEDd、NT-proBNP 明显降低;观察组治疗后 LVEF

明显高于对照组, LVEDd、NT-proBNP 明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 两组 6 min 步行试验距离比较($\bar{x} \pm s, m$)

组别	n	治疗前	治疗后	差值
对照组	49	322.54 ± 73.32	343.61 ± 68.47 ^{ab}	22.38 ± 14.34 ^b
观察组	49	320.36 ± 74.18	394.78 ± 72.56 ^a	74.36 ± 30.22

^a: $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与观察组同时时间点比较。

表 3 两组患者的心功能指标情况对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	LVEF(%)	LVEDd(mm)	NT-proBNP(ng/L)
对照组	49	治疗前	33.96 ± 3.82	54.91 ± 10.28	931.20 ± 91.58
		治疗后	39.68 ± 3.78 ^{ab}	51.36 ± 9.94 ^{ab}	432.40 ± 82.56 ^{ab}
观察组	49	治疗前	34.12 ± 3.75	55.12 ± 10.16	930.34 ± 92.30
		治疗后	47.49 ± 4.04 ^a	49.16 ± 9.92 ^a	212.77 ± 81.29 ^a

^a: $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与观察组比较。

3 讨 论

慢性心力衰竭是心内科的常见病, 其发病率居高不下, 也是许多心血管疾病患者的最终归宿。慢性心功能不全大多数是由于体内内分泌系统激活导致心室重构, 进而导致心力衰竭。临床多采用以 ACEI 为基础的“金三角”治疗心力衰竭, 这一治疗方案能改善一部分心力衰竭患者临床症状, 延缓病情进展, 对心力衰竭患者住院风险和死亡风险仍不能有效改善^[10-13]。研究表明慢性心力衰竭患者 5 年病死率仍维持于 50%。沙库巴曲缬沙坦作为新的心力衰竭治疗药给患者带来了希望^[14-16]。应用沙库巴曲缬沙坦不仅可以有效抑制心室重构, 使心脏缩小, 还可以提高心力衰竭患者的射血分数, 改善心功能, 减少患者住院率和猝死风险。

心室容量负荷增加, 会使心肌室壁的张力增大, 导致一些细胞因子和信号肽的释放, 使神经内分泌因子增多, 进一步引起心室重构。心室重构可表现为心腔增大、室壁增厚等, 进而引起心肌细胞受损、心肌缺血、左室收缩功能下降, 使心脏功能受影响, 并且一旦发生也是不可逆的^[17]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS 系统)的过度激活是引起心室重构的重要因素, 进而引起心力衰竭。因此抑制 RAAS 系统的激活是治疗心力衰竭的重要方向。传统 ACEI 或 ARB 类药物能够拮抗血管紧张素 I 型受体, 进而抑制血管紧张素 II, 发挥抗心室重构作用, 治疗心力衰竭。沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 能够有效抑制脑啡肽酶, 对血管紧张素 II 依赖性醛固酮释放具有抑制作用, 还能利用缬沙坦有效阻断血管紧张素 II 1 型受体, 抑制 RAAS 系统, 增强利钠肽系统, 因而可以提高利钠肽的水平, 并且促进钠的排泄, 减轻心脏负荷, 减低血管性水肿, 在慢性心力衰竭患者

中取得了显著疗效^[18-19]。李小荣等^[20]也进一步阐述了血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)治疗心力衰竭的作用机制, 沙库巴曲缬沙坦对于射血分数降低的心力衰竭(HFrEF) $\leq 35\%$ 且给予传统治疗心力衰竭药物后仍有症状患者, 可以作为替代治疗。本研究分别给予贝那普利和沙库巴曲缬沙坦治疗, 与治疗前相比, 两组患者 6 min 步行试验距离较前增加, 两组患者的 LVEDd、NT-proBNP 都明显降低($P < 0.05$), 并且 LVEF 明显上升($P < 0.05$); 与对照组相比, 观察组治疗后的 6 min 步行试验距离、LVEF 明显增加, LVEDd 和 NT-proBNP 明显降低, 且组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。说明贝那普利或沙库巴曲缬沙坦都能够有效改善患者心功能, 抑制心力衰竭患者心室重塑, 且沙库巴曲缬沙坦的效果明显强于贝那普利。

β 受体阻滞剂能够拮抗多种肾上腺素受体, 起到保护心脏和神经的作用, 因此可以用于心力衰竭患者中。比索洛尔作为高选择性 β 受体阻滞剂, 能有效阻断心脏 β_1 受体, 也能够拮抗多种肾上腺素受体, 扩张血管, 降低外周血阻力^[21], 在心力衰竭、心律失常等疾病中效果显著。心力衰竭患者应用后能降低心肌收缩和心排血量, 使心率稳定, 改善心力衰竭症状。在传统治疗心力衰竭患者中应用广泛, 可改善心力衰竭患者症状和预后的药物, 受到临床一致认可, 疗效确切。本研究通过比索洛尔联合贝那普利与比索洛尔联用沙库巴曲缬沙坦对比, 观察对心力衰竭患者心室重塑和心功能改善方面, 结果显示, 观察组总体有效率明显优于对照组, 在心脏超声心动图指标(LVEF、LVEDd)及心功能指标(6 min 步行试验距离、NT-proBNP), 观察组的改善明显都优于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 说明比索洛尔联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭明显优于传统抗心力衰竭治疗。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦能够明显改善慢性心力衰竭患者的临床症状, 使心功能得到改善, 可作为慢性心力衰竭患者新的选择。

参考文献

- [1] PASINI E, AQUILANI R, TESTA C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(3): 220-227.
- [2] KORB H, ADRIAN A, BADEN D, et al. Effectivity of telemonitoring in chronic heart insufficiency(CHF) with special regard to clin-

- ical and economical aspects[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 4(S1):43-44.
- [3] 黄进宇. 慢性心力衰竭的药物治疗进展[J]. *心电与循环*, 2018, 37(2):8385.
- [4] 栾曾惠, 张亚同, 赵紫楠, 等. 沙库巴曲缬沙坦快速技术评估[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(11):50-53.
- [5] 邱爽, 杨波, 平海芹, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的研究进展[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(11):1131-1133.
- [6] 张小红, 薛竟宜, 李俭强, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的临床应用[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(12):1215-1218.
- [7] WANG X, HU D, DANG S, et al. Effects of traditional chinese medicine shensong yangxin capsules on heart rhythm and function in congestive heart failure patients with frequent ventricular premature complexes: a randomized, double-blind, multicenter clinical trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(14):1639-1647.
- [8] 黄峻. 慢性心力衰竭临床研究的新趋势[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 35(7):593-594.
- [9] YANG Y J, HUO Y, XU Y W, et al. Percutaneous ventricular restoration therapy using the parachute device in chinese patients with ischemic heart failure: three-month primary endpoint results of PARACHUTE china study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(17):2058-2062.
- [10] BIANUCCI R, LOYNES R D, SUTHERLAND M L, et al. Forensic analysis reveals acute decompensation of chronic heart failure in a 3500-year-old Egyptian dignitary[J]. *J Forensic Sci*, 2016, 61(5):1378-1381.
- [11] CHEN T H, CHEN M R, CHEN T Y, et al. Cardiac fibrosis in mouse expressing DsRed tetramers involves chronic autophagy and proteasome degradation insufficiency[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):54274-54289.
- [12] SCHERER M, HANSEN H, GENSICHEN J, et al. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study [J]. *BMC Fam Pract*, 2016, 17(1):68.
- [13] LU H, BEHM M, CORNELL A, et al. Evaluation of flexible Li₄Ti₅O₁₂ anode electrodes using water-based binder for Li-Ion batteries [J]. *Anne Med Interne (Paris)*, 2015, 136(3):266-271.
- [14] LUZ P R, MIYAZAKI M I, CHIMINACIO NETO N, et al. Genetically determined MBL deficiency is associated with protection against chronic cardiomyopathy in chagas disease[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(1):e0004257.
- [15] 李欣, 雷兵团, 李超. 首创的双效血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制药沙库必曲/缬沙坦概述[J]. *中国药师*, 2016, 19(6):1167-1169.
- [16] TOPOLYANSKAYA S V, OSIPOVSKAYA I O, LIFANOVA L S, et al. Mineral density and metabolism of bone tissue in patients with chronic heart failure insufficiency of senior age [J]. *Arch Intern Med*, 2017, 7(3):205-211.
- [17] 韩额尔德木图, 马月宏, 王海燕, 等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(12):1349-1352.
- [18] 李彦芬, 陈春红, 王占起, 等. 沙库巴曲缬沙坦对心衰患者血浆 NE、AngII、ALD 和血清 sCD40L、sICAM-1、sFas、sFasL 及 cTnI、MMP-9 水平的影响研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(6):665-668, 672.
- [19] 蒋芳萍, 宁靓, 杨波, 等. 比索洛尔联合常规三联疗法对风湿性心脏瓣膜病合并慢性心力衰竭患者疗效及相关指标的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(18):2511-2513.
- [20] 李小荣, 郑旭辉, 李新立, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭治疗中的研究进展及展望[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(2):195-198.
- [21] 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.

(收稿日期:2019-03-29 修回日期:2019-08-02)