

沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者心脏重构及心功能的影响

陈豫贤, 于淑君, 彤云鹏

南阳医学高等专科学校第一附属医院心血管内科一病区, 河南 南阳 473000

摘要: **目的** 研究沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者心脏重构及心功能的影响。**方法** 选取老年慢性心力衰竭患者 146 例于南阳医学高等专科学校第一附属医院 2019 年 12 月—2020 年 12 月收治, 随机均分为对照组(给予厄贝沙坦联合酒石酸美托洛尔)和研究组(给予沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔)。比较两组患者的临床疗效、左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室质量指数(LVMI)、左心室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、6 min 步行试验距离、血清学指标、生活质量以及不良反应发生情况。**结果** 研究组总有效率为 95.89% 高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 研究组 LVESV、LVMI 为 $[(141.13 \pm 8.83) \text{ mL}, (91.86 \pm 6.85) \text{ g/m}^2]$ 低于对照组, LVEF、CI 为 $[(60.67 \pm 4.36) \%, (5.25 \pm 0.65) \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m})]$ 高于对照组, 6 min 步行试验距离为 $(571.73 \pm 48.62) \text{ m}$ 长于对照组 ($P < 0.05$); 血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、醛固酮(ALD)、N 端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)、明尼苏达慢性心力衰竭生活质量(MLHFQ) 评分为 $[(33.43 \pm 3.78) \text{ ng/L}, (163.81 \pm 26.94) \text{ pg/mL}, (417.68 \pm 36.79) \text{ pg/mL}, (30.38 \pm 3.18) \text{ 分}]$ 均低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔治疗老年慢性心力衰更有利于提高临床疗效, 改善心脏重构、心功能、血清学指标水平以及生活质量, 安全性佳。

关键词: 慢性心力衰竭; 老年; 沙库巴曲缬沙坦钠; 酒石酸美托洛尔; 心脏重构; 心功能

中图分类号: R972 **文献标识码:** B **文章编号:** 1672-3422(2021)18-0132-04

慢性心力衰竭是各种心血管疾病的终末阶段, 其发病率与病死率均较高, 且随着年龄的增加而升高, 研究^[1-2]表明, 老年慢性心力衰竭患者占同期慢性心力衰竭患者的 68.8%, 是导致患者死亡的主要原因。另外, 老年人身体机能较弱, 恢复能力差, 且常合并糖尿病、高血压, 增加患者发生冠心病的风险, 加大治疗难度, 影响患者预后^[3]。传统治疗方式中以改善临床症状, 纠正血流动力学指标为主, 对改善左心室重构和心功能的作用较弱^[4]。目前, 临床常采用联合用药的方式治疗, 但因不同药物配伍的临床疗效不同, 且药物配伍所引起的不良反应是否会影响药物疗效存在争议, 且临床上关于老年慢性心力衰竭的联合用药方案尚无统一规定, 故本研究以老年慢性心力衰竭患者为研究对象, 探讨沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者心脏重构及心功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取老年慢性心力衰竭患者 146 例于南阳医学高等专科学校第一附属医院 2019 年 12 月—2020 年 12 月收治, 随机均分为对照组和研

究组。其中对照组男 43 例, 女 30 例; 年龄 60~82 岁, 平均 (68.84 ± 5.46) 岁; 病程 9~33 个月, 平均 (14.69 ± 4.47) 个月; 心功能分级: II 级 41 例, III 级 25 例, IV 级 8 例; 心衰原因: 瓣膜心脏病 7 例, 高原性心脏病 6 例, 扩张性心肌病 9 例, 缺血性心肌病 51 例。研究组男 41 例, 女 32 例; 年龄 60~80 岁, 平均 (68.37 ± 5.51) 岁; 病程 9~35 个月, 平均 (14.79 ± 4.54) 个月; 心功能分级: II 级 43 例, III 级 23 例, IV 级 7 例; 心衰原因: 瓣膜心脏病 7 例, 高原性心脏病 6 例, 扩张性心肌病 9 例, 缺血性心肌病 51 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 纳入及排除标准 **纳入标准:** ①所有患者均符合老年慢性心力衰竭诊断标准^[5]; ②患者及家属自愿签署知情同意书。**排除标准:** ①患者对研究药物过敏; ②合并有其他严重器质性疾病; ③伴有严重免疫系统疾病或精神性疾病。

1.3 方法 两组患者在入院后根据病情给予洋地黄、利尿剂、硝酸酯类药物基础治疗, 对照组在此基础上给予厄贝沙坦(Sanofi Winthrop Industrie, 国药准字 J20171089), 初始剂量与维持剂量均为

150 mg/d,口服;再给予酒石酸美托洛尔(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字H20065355),初始剂量为12.50 mg,2次/d,逐渐增加至50 mg/d,口服,后期根据患者病情调整用药剂量。共治疗1个月。研究组在基础治疗的基础上给予沙库巴曲缬沙坦钠(北京诺华制药有限公司,国药准字J20190002),初始剂量50 mg/次,2次/d,逐渐增加至100 mg/次,2次/d,后续根据患者病情进展和耐受情况调整剂量;再给予酒石酸美托洛尔,用法用量同对照组。两组患者均在治疗1个月后评估疗效,并均进行3个月随访。

1.4 观察指标

1.4.1 观察两组临床疗效 对所有患者随访3个月,在末次随访时对两组患者进行临床疗效评价,评价标准为^[6]:显效:患者临床体征基本或完全消失,患者心功能分级(参照美国纽约心脏学会对心功能的分级标准)改善2级或以上;有效:临床体征较治疗前改善,心功能分级改善1级;无效:患者临床体征及心功能分级未改善或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.2 观察两组患者心脏重构及心功能指标 在治疗前后采用心脏彩超[大为医疗(江苏)有限公司,型号:DW-T8]对两组患者的左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室质量指数(LVMI)、左心室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)等指标进行检测,重复测量3次,取平均值;并在治疗前后测定两组患者6 min步行试验距离。

1.4.3 检测两组患者血清学指标及评估患者生活质量 在治疗前后取两组患者空腹静脉血4 mL,离心得上清液,采用酶联免疫吸附法检测血清细

胞间黏附分子-1(ICAM-1)、醛固酮(ALD)、N端B型脑钠肽(NT-proBNP)水平,试剂盒购于南京卡米洛生物工程有限公司。采用明尼苏达慢性心力衰竭生活质量表(MLHFQ)^[7]评分评价两组患者生活质量,该量表共涉及21条项目,评分范围0~105分,分数越高表明患者生活质量越差。

1.4.4 统计两组患者不良反应发生情况 随访3个月,统计治疗期间和治疗后(随访期间)出现的不良应,如头痛头晕、低血压、心动过缓、高血压、胃肠道反应等。

1.5 统计学分析 采用SPSS 27.0软件进行处理数据,计量资料、计数资料分别采用t、χ²检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 研究组总有效率高于对照组,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	73	29(39.73)	33(45.21)	11(15.07)	62(84.93)
研究组	73	52(71.23)	18(24.66)	3(4.11)	71(95.89)
χ ² 值					5.056
P值					<0.05

2.2 心脏重构及心功能 治疗后,研究组LVESV、LVMI均低于对照组,两组比较差异有统计学意义(P<0.05);LVEF、CI高于对照组(P<0.05);6 min步行试验距离长于对照组,两组比较差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 心脏重构及心功能 (x±s)

组别	例数	LVESV(mL)		LVMI(g/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	182.31±13.58	161.84±10.68 ^a	110.87±9.94	100.92±8.15 ^a
研究组	73	181.51±13.79	141.13±8.83 ^a	111.19±10.08	91.86±6.85 ^a
t值		0.366	12.769	0.193	7.271
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	LVEF(%)		CI[L/(min·m)]		6 min步行试验距离(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	38.41±3.11	47.84±3.61 ^a	3.11±0.47	4.41±0.61 ^a	306.57±40.29	481.68±45.74 ^a
研究组	73	38.52±2.97	55.67±4.36 ^a	3.14±0.54	5.25±0.65 ^a	303.81±42.14	571.73±48.62 ^a
t值		0.219	11.819	0.358	8.051	0.404	11.526
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

2.3 血清学指标及生活质量 治疗后, 研究组血清 ICAM-1、ALD、NT-proBNP 水平、MLHFQ 评分均低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 血清学指标及生活质量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ICAM-1(ng/L)		ALD(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	66.18±5.47	45.38±4.61 ^a	234.75±30.57	192.52±29.64 ^a
研究组	73	66.24±5.51	33.43±3.78 ^a	235.46±31.68	163.81±26.94 ^a
<i>t</i> 值		0.066	17.126	0.138	6.124
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	NT-proBNP(pg/mL)		MLHFQ(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	73	691.37±44.65	526.74±34.81 ^a	75.31±6.48	43.84±4.68 ^a
研究组	73	693.44±46.15	417.68±36.79 ^a	76.87±6.53	30.38±3.18 ^a
<i>t</i> 值		0.275	18.398	1.449	20.325
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应 两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 不良反应 [例(%)]

组别	例数	头痛头晕	低血压	心动过缓	高血钾	胃肠道反应	总发生率
对照组	73	2(2.74)	1(1.37)	1(1.37)	1(1.37)	2(2.74)	7(9.59)
研究组	73	3(4.11)	2(2.74)	0(0.00)	2(2.74)	2(2.74)	9(12.33)
χ^2 值							0.281
<i>P</i> 值							>0.05

3 讨论

慢性心力衰竭是由各种心脏疾病导致心肌损伤, 引起心肌结构和功能的变化, 最终导致心室泵血能力下降, 心排出量降低, 不能满足患者机体代谢需要, 其临床表现为乏力、呼吸困难、体液潴留等症状, 严重影响患者的生活质量^[8]。传统治疗方案以利尿剂、硝酸酯类、 β 受体拮抗剂为主, 虽能改善患者的临床症状, 但对高致死率、再住院率以及患者生活质量的改善效果欠佳^[9]。近年来, 随着对慢性心力衰竭研究的深入发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、交感神经系统(SNS)以及利钠肽系统(NPS)在慢性心力衰竭的发生与发展中扮演重要角色^[10]。既往研究表明^[11], 心脏结构与功能的变化是慢性心力衰竭发生的病因, 心力衰竭发生时, RAAS、SNS 过度兴奋, 加重心肌

细胞损害, 激活心肌 β_1 受体, 诱导心肌细胞凋亡, 进一步诱导心脏重构。基于此, 临床治疗老年慢性心力衰竭的重点在于阻断 β_1 受体、RAAS 以及 SNS。

酒石酸美托洛尔属于 β 受体阻断剂, 能选择性阻断 β_1 受体, 无内在拟交感活性、膜稳定作用, 可通过抑制交感神经系统的过度兴奋及上调 β 受体密度发挥抑制儿茶酚胺对心肌的毒性、抑制细胞内钙超载、减少心肌耗氧量、改善心肌缺血的作用, 进而达到逆转心肌肥厚, 延缓心脏重构的目的^[12]。沙库巴曲缬沙坦钠属于血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 是由沙库巴曲和缬沙坦按 1:1 摩尔比例结合形成的复方制剂, 其中前者可抑制脑啡肽酶的活性, 从而提高利钠肽水平, 而利钠肽可降低心脏负荷及 SNS 活性, 延缓病情的进展提供有利条件; 后者可抑制血管紧张素 II 缩血管的作用

及醛固酮的释放,二者对心脏及大血管发挥保护作用,因此,对心力衰竭有较好的治疗作用^[13]。本研究结果显示研究组总有效率高于对照组;治疗后,两组患者心功能优于治疗前,且研究组优于对照组。此研究结果与董萌^[14]的研究结果相符,提示沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔能提高治疗老年慢性心力衰竭的临床效果,逆转心室重构,改善心功能。其原因在于联合用药可多重阻断导致心肌损伤的路径,延缓病情进展。

ICAM-1是一种能促进多种细胞间(如血小板细胞、炎症细胞、内皮细胞等)黏附作用的生物因子,能通过促进血栓的形成,导致心肌缺血而影响心力衰竭的进展^[15];ALD、NT-proBNP水平是心力衰竭诊断与预后的生物标记物,能反映心力衰竭患者的病情进展^[16]。本研究结果显示,治疗后两组患者血清ICAM-1、ALD、NT-proBNP水平均低于治疗前,且研究组低于对照组;研究组患者不良反应总发生率差异无统计学意义;治疗后,两组患者MLHFQ评分低于治疗前,研究组低于对照组。此研究结果与董小伟等^[17]的研究结果相符,提示沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔能改善心力衰竭患者血清学指标,从分子水平延缓病情进展,提高患者的生活质量,且不增加不良反应。

综上所述,与单独应用酒石酸美托洛尔相比,沙库巴曲缬沙坦钠联合酒石酸美托洛尔治疗老年慢性心力衰更有利于提高临床疗效,有效改善心肌重构及心功能,有利于提高患者生活质量,安全性较高。

参考文献

[1] 郭娟,毕清泉.老年慢性心力衰竭患者乐观应对和社会支持及营养评价与生命质量的关系分析[J].中华全科医学,2020,18(12):2047-2050,2135.

[2] Skrzypek A, Mostowik M, Szeliga M, et al. Chronic heart failure in the elderly: still a current medical problem [J]. Folia Med Cracov, 2018, 58(4):47-56.

[3] Marchitto N, Sindona F, Mobilia P, et al. Effect of low-dose sacubitril/valsartan on body composition, bioelectrical impedance analysis, heart rate variability and T-peak to T-end index in elderly patients with severe chronic heart failure: a pilot experience [J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(1):13-15.

[4] Palmer K, Bowles KA, Paton M, et al. Chronic Heart Failure and Exercise Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2018, 99(12):2570-

2582.

[5] van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(21):2756-2768.

[6] 董蕾,田颖,刘肆仁,等.沙库巴曲缬沙坦钠片对慢性心力衰竭患者的疗效及对神经内分泌激素活性的影响[J].中国医药,2019,14(5):23-26.

[7] Kusuma DY, Shatri H, Alwi I, et al. Validity and Reliability Studies of the Indonesian Version of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ): Quality of Life Questionnaire for Patients with Chronic Heart Failure [J]. Acta Med Indones, 2019, 51(1):26-33.

[8] Tiozzo SN, Basso C, Capodaglio G, et al. Effectiveness of a community care management program for multimorbid elderly patients with heart failure in the Veneto Region [J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31(2):241-247.

[9] Strk S, Handrock R, Jacob J, et al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study [J]. Clin Res Cardiol, 2017, 106(11):923-932.

[10] Martínez-Milla J, García MC, Urquía MT, et al. Blockade of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Elderly Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease: Results of a Single-Center, Observational Cohort Study [J]. Drugs Aging, 2019, 36(12):1123-1131.

[11] Nougé H, Pezel T, Picard F, et al. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5):598-605.

[12] Shu Q, Wu L, Zhang R, et al. Age-dependent changes in cardiac performance, motor function, QoL, and mental status in metoprolol-treated chronic heart failure patients [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):453-455.

[13] 张维,张先林,康品方,等.沙库巴曲缬沙坦治疗老年心力衰竭的疗效及其对血清学指标的影响[J].临床心血管病杂志,2019,318(12):88-91.

[14] 董萌.沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年慢性心力衰竭合并肾功能不全患者的临床观察[J].中国中西医结合急救杂志,2020,27(1):84-87.

[15] 程明月,张辉,徐晤,等.沙库巴曲缬沙坦联合呋塞米治疗慢性心力衰竭的疗效研究[J].现代生物医学进展,2019,19(22):105-108.

[16] Faxén UL, Lund LH, Orsini N, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in chronic heart failure: The impact of sex across the ejection fraction spectrum [J]. Int J Cardiol, 2019, 287:66-72.

[17] 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.

收稿日期:2021-05-10 修回日期:2021-07-25 责任编辑:邢洪波