

· 论著 ·

沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔治疗冠心病并慢性心力衰竭的临床效果研究

郭肖雅*

商丘市第一人民医院心血管内科 (河南 商丘 476000)

【摘要】目的 分析在冠心病并慢性心力衰竭(CHF)的治疗中沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合应用方案的临床效果。方法 将商丘市第一人民医院心血管内科2019年3月~2020年5月收治的73例冠心病并CHF患者作为对象,并依照病例的门诊挂号单双日顺序分为研究组(n=38)及对照组(n=35)。研究组采用沙库巴曲缬沙坦并美托洛尔治疗,对照组单独使用美托洛尔,比较两组的用药效果。结果 研究组治疗有效率高于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后舒张早期最大充盈速度(E)、左心室射血分数(EF)、E/A高于对照组,舒张晚期最大充盈速度低于对照组($P<0.05$)。两组治疗前血管内皮功能血浆内皮素、降钙素基因肽、一氧化氮差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,研究组治疗后ET更低,CGRO、NO高于对照组($P<0.05$)。两组患者用药及停止用药14天内未出现较为严重的不良反应。12个月随访显示:研究组患者的再入院率、心血管不良事件(MACE)发生率均低于对照组($P<0.05$),两组病死率差异不明显($P>0.05$)。结论 沙库巴曲缬沙坦并美托洛尔治疗冠心病并CHF效果确切、安全性良好。

【关键词】冠心病;慢性心力衰竭;沙库巴曲缬沙坦;美托洛尔

【中图分类号】R541.4

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.018

Clinical Effect of Sakobactri Valsartan Combined with Metoprolol in the Treatment of Coronary Heart Disease and Chronic Heart Failure

GUO Xiao-ya*

Third Department of Cardiovascular Surgery, Shangqiu First People's Hospital, Shangqiu 476000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of combination therapy of sacubitril valsartan and metoprolol in patients with coronary heart disease and chronic heart failure. **Methods** 73 patients with coronary heart disease and CHF admitted to the Cardiovascular Department of the First People's Hospital of Shangqiu City from March 2019 to May 2020 were selected as the subjects, and were divided into a study group (n=38) and a control group (n=35) according to the outpatient registration form of the patients. The study group was treated with sacubitril valsartan and metoprolol, while the control group was treated with metoprolol alone. The medication effects of the two groups were compared. **Results** The effective rate of treatment in the research group was higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, the maximum filling velocity (E) in the early diastolic phase, left ventricular ejection fraction (EF), and E/A in the study group were higher than those in the control group, while the maximum filling velocity in the late diastolic phase was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in plasma endothelin, Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide of vascular endothelial function between the two groups before treatment ($P>0.05$); Compared with the control group, the study group had lower ET, higher CGRO and NO levels after treatment ($P<0.05$). Two groups of patients did not experience any serious adverse reactions within 14 days of medication use or cessation. 12 month follow-up showed that the readmission rate and incidence of cardiovascular adverse events (MACE) in the study group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in mortality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** The treatment of coronary heart disease complicated with CHF with Sakubactri Valsartan and metoprolol is effective and safe.

Keywords: Coronary Disease; Chronic Heart Failure; Sakubactri-valsartan; Metoprolol

随着社会老龄化进程的推进,冠心病等以老年人为主要患病人群的疾病发病率逐年增长,慢性心力衰竭(CHF)是冠心病终末阶段的临床病理表现,严重影响患者的健康和生活质量且潜在致死风险较高。目前,硝酸酯类、利尿剂、 β 受体阻滞剂药物是治疗CHF的常用药物^[1-2],CHF的药物治疗方案得到有效完善,但患者中远期生活质量较差以及致死率、再住院率高的问题依旧未得到解决。沙库巴曲缬沙坦主要成分为两部分:脑啡肽酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂,药理研究表明:脑啡肽酶抑制剂和缬沙坦联用能够使血管紧张素II的降解被有效促进;沙库巴曲缬沙坦可有效减轻心肌梗死发生后的心肌肥厚问题,对纤维化问题进行控制,从而将心脏重构逆转。沙库巴曲缬沙坦药用价值的开发也是当前临床研究的热点,但关于该药物与其他药物联合应用的大样本报道相对较少。为更好的改善冠心病并CHF患者的中远期预后,本次研究将以2019年3月至2020年5月在我院接受诊治的73名冠心病合并CHF患者进行分组研究,探讨沙库巴曲缬沙坦

联合美托洛尔方案的治疗效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年3月至2020年5月在我院接受诊治的73名冠心病合并CHF患者进行分组研究。根据患者的入院顺序及个人资料均分原则,将患者分为研究组(n=38)和对照组(n=35)。研究经医院伦理委员会批准,两组患者的基线资料比较具有均衡性($P>0.05$),有可比性,见表1。

入选标准:入选对象均确诊为冠心病,符合CHF的诊断标准^[3]:舒张压 ≥ 60 mmHg,收缩压 ≥ 90 mmHg,射血分数 $\leq 40\%$;NYHA心功能II~IV级;认知及精神状态正常;个人资料齐全;对研究知情并自愿参与。排除标准:合并心律失常等其他心脏疾病者;精神状态不佳者;中途退出研究者。

1.2 方法 两组患者入院后均实施对症治疗,给予患者 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、利尿剂等常规药物。对照组采用琥珀酸美托

【第一作者】郭肖雅,女,主治医师,主要研究方向:心血管疾病。E-mail: asd80777@126.com

【通讯作者】郭肖雅

洛尔缓释片(商品名: BETALOC, 生产企业: 阿斯利康制药有限公司, 批准文号: 国药准字J20150044, 规格: 47.5mg/片)治疗, 初始剂量为每次23.75mg, 每日1次, 根据患者的耐受性调整药物剂量, 最大95mg/次, 2次/d。研究组患者在美托洛尔用药基础上合用沙库巴曲缬沙坦(商品名: ENTRESTO, 生产企业: Novartis Pharma Stein AG, 批准文号: 国药准字J20190002, 规格: 100mg/片)初始剂量50mg/次, 1次/d, 根据患者病情及耐受情况, 将剂量调整至100mg/次, 2次/d。两组患者均持续用药六个月。

1.3 评价指标 (1)比较两组患者治疗前、后的心功能[舒张早期最大充盈速度(E)、舒张晚期最大充盈速度(A)、左心室射血分数(EF)、E/A]。(2)比较两组患者治疗前、后的血管内皮功能(血浆内皮素、降钙素基因肽、一氧化氮)变化。(3)根据患者的心功能恢复及临床症状改善效果, 比较两组患者的治疗效果, 分级: 显效, 患者治疗后心功能改善2级及以上; 有效, 患者治疗后部分临床症状得到改善, 心功能改善不明显, 多数为1级; 无效, 未达到上述两项标准任意一项或病情恶化; 有效率=(显效+有效)/人数(%)。(4)比较两组患者的药物不良反应发生率。(5)随访12月(每周至少一次电话随访)记录两组患者的再入院率、心血管不良事件(MACE)发生率、死亡率。

1.4 统计学方法 研究选取SPSS 20.0软件包作数据分析。均差“(x±s)”作计量资料表达, 样本结果t检验。[n,%]作计数资料表达, 样本结果作卡方检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前、后的心功能比较 治疗前, E、A、EF、E/A两组间差异无统计学意义(P>0.05); 研究组治疗后E、EF、E/A高于对照组, A低于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05), 数据见表1。

2.2 两组治疗前、后的血管内皮功能比较 治疗前血浆内皮素(ET)、降钙素基因肽(CGRP)、一氧化氮(NO)组间差异无统计学意义(P>0.05); 研究组治疗后ET低于对照组, CGRO、NO高于对照组, 差异均有统计学意义(P<0.05), 数据见表2。

2.3 两组治疗有效率比较 两组对象均持续用药六个月, 研究组治疗有效率92.11%, 对照组治疗有效率77.14%, 数据见表3。

2.4 两组不良反应比较 两组患者自用药始至停止用药后的14d内均未出现任何程度严重的药物不良反应, 治疗进程及患者的健康均未受到影响。

2.5 两组中远期预后比较 经12个月的院外随访, 研究组患者的再入院率、MACE发生率均低于对照组(P<0.05), 两组病死率差异无统计学意义(P>0.05), 数据见表4。

表1 心功能对比

组别	E(cm·s ⁻¹)		A(cm·s ⁻¹)		EF(%)		E/A	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=38)	50.2±13.1	68.9±8.1	60.8±8.9	49.7±7.5	30.5±9.2	55.9±8.4	0.82±0.23	1.38±0.45
对照组(n=35)	49.9±12.6	63.1±7.2	61.1±9.4	54.3±6.4	31.1±9.9	46.7±9.1	0.83±0.35	1.13±0.54
t	0.010	3.223	0.140	2.807	0.268	4.492	0.145	2.155
P	0.921	0.002	0.889	0.007	0.789	0.000	0.885	0.035

表2 血管内皮功能对比

组别	ET(ng·L ⁻¹)		CGRO(ng·L ⁻¹)		NO(μmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=38)	74.8±12.1	46.1±10.4	13.0±4.1	40.6±8.2	72.1±5.9	99.7±20.4
对照组(n=35)	75.3±11.7	52.2±9.6	12.9±4.4	33.2±7.1	73.3±9.4	89.3±22.1
t	0.179	2.597	0.101	4.106	0.689	2.091
P	0.858	0.011	0.920	0.000	0.512	0.040

表3 两组治疗效果对比(n,%)

组别	显效	有效	无效	有效率
研究组(n=38)	26	9	3	92.11%
对照组(n=35)	16	11	8	77.14%
χ ²				8.612
P				0.003

表4 两组中远期预后对比(n,%)

组别	例数	再入院率	心血管不良事件发生率	死亡率
研究组	38	5(13.16%)	9(23.68%)	1(2.63%)
对照组	35	10(28.57%)	16(45.71%)	2(5.71%)
χ ²		7.191	10.710	1.187
P		0.007	0.001	0.276

3 讨论

现代病理研究显示: 醛固酮系统(RAAS)与交感神经系统(SNS)异常兴奋而导致的心脏重构, 是引发CHF发生和发展的独立风险因素^[4]。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)属于双

重抑制剂, 对脑啡肽酶及血管紧张素受体均可产生抑制作用, 对于疾病的进展有相助的抑制效果。沙库巴曲缬沙坦是一种新型的具有血管紧张素受体和脑啡肽酶双重抑制效果的药物。美托洛尔是一种β受体阻滞剂, 能够对房室传导阻力产生作用, 使其降低, 抑制神经兴奋, 降低心肌耗氧量, 进而对心脏负担进行缓解, 促进冠状动脉血流量的增加, 达到改善心功能的目的^[5]。

本次研究结果显示: 研究组患者治疗后的A低于对照组, E、EF、E/A均高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05), 在改善患者心功能方面, 两种药物联合使用取得的效果优于单独用药方案。经分析^[6]: 沙库巴曲缬沙坦可起到双重抑制的作用, 对血管紧张素受体和脑啡肽酶均可发挥该作用, 达到抗心肌重构和改善患者心功能的效果, 药物机制与美托洛尔有不同, 联合应用可发挥药物协同效果。

Homma^[7]等人在研究中证实: 引发冠心病的原因较多, 其中血管内皮功能异常是常见的一种。冠心病患者治疗过程中的血管内皮功能变化也可作为其预后评价的关键性指标。研究中, 研究组治疗后ET低于对照组, CGRO、NO高于对照组(P<0.05)。一氧化氮作为舒张因子, 是血管内皮细胞的衍生物, 一氧化氮水平降低会影响其本身控制血压水平及对心肌细胞的保护作用。降钙素基因肽则直接参与对心肌和心律的调节, 同时具有拮抗内皮素的

(下转第51页)

综上所述, VCG结合DCG诊断心肌供血不足与MPI诊断结果具有高度一致性, 有望成为临床诊断心肌供血不足的非创性检查手段。但本研究仍存在不足之处: 研究样本量有限, 结果可能存在偏倚; 未分析VCG结合DCG在不同冠脉病变累及支数及冠脉狭窄程度方面的诊断价值。本研究后期将扩大样本量、完善观察指标, 进一步研究VCG结合DCG对心肌供血不足的诊断价值。

参考文献

- [1] Pagliaro BR, Cannata F, Stefanini GG, et al. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1): 53-65.
- [2] Zhang Y, Wang J, Xu Y. Value of heart rate variability on dynamic electrocardiogram in predicting ventricular fibrillation in elderly acute myocardial infarction patients[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3488-3494.
- [3] Chen R, Imani F, Yang H. Heterogeneous recurrence analysis of disease-altered spatiotemporal patterns in multi-channel cardiac signals[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2020, 24(6): 1619-1631.
- [4] Kamphuis VP, Blom NA, van Zwet EW, et al. Normal values of the ventricular gradient and QRS-T angle, derived from the pediatric electrocardiogram[J]. J Electrocardiol, 2018, 51(3): 490-495.
- [5] 张开滋, 郭继鸿. 临床心电信息学[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2004: 973-1084.
- [6] 易妍, 王怡宁, 徐橙, 等. 动态负荷CT心肌灌注成像诊断中重度冠心病风险患者心肌缺血的价值[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(2): 117-122.
- [7] Alkhatib CK, Rego-Cherian L, Cotter EK. Management of suspected intraoperative myocardial ischemia[J]. Int Anesthesiol Clin, 2021, 59(1): 53-60.
- [8] 马欢, 冯月, 刘有军, 等. 不同狭窄程度下冠状动脉微循环阻力对心肌缺血的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(9): 943-947.
- [9] 蒋桂芳, 魏月. 动态心电图对老年冠心病患者的诊断价值研究[J]. 实用医院临床杂志, 2019, 16(4): 257-259.

- [10] 李玲玲, 王庆义. 无症状性心肌缺血患者动态心电图与冠状动脉CT血管造影的对比分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2019, 17(2): 18-20.
- [11] 张新菊, 吴敏, 郑小妹. 动态心电图在诊断无症状性心肌缺血中临床价值研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(4): 491-494.
- [12] 任璐, 罗伟刚. 动态心电图诊断冠心病心肌缺血的价值探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(4): 611-613.
- [13] Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Daminello-Raimundo R, et al. The vectorcardiogram and the main dromotropic disturbances[J]. Curr Cardiol Rev, 2021, 17(1): 50-59. [14] Silva IDS, Barbosa JR, Sousa RD, et al. Comparison of spatial temporal representations of the vectorcardiogram using digital image processing[J]. J Electrocardiol, 2020, 59(1): 164-170.
- [15] Sakhnova TA, Blinova EV, Belevskaya AA, et al. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with the data of echocardiography in patients with idiopathic and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Ter Arkh, 2019, 91(3): 11-16.
- [16] Pastore CA, Samesima N, Pereira Filho HG, et al. Applicability of the electro-vectorcardiogram in current clinical practice[J]. Arq Bras Cardiol, 2019, 113(1): 87-99.
- [17] 孙曼丽, 陆琨, 吴晨薇, 等. 立体心电图对冠心病心肌缺血的诊断价值[J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 81-84.
- [18] Man S, Maan AC, Schali MJ, et al. Vectorcardiographic diagnostic & prognostic information derived from the 12-lead electrocardiogram: Historical review and clinical perspective[J]. J Electrocardiol, 2015, 48(4): 463-75.

(收稿日期: 2022-09-12)

(校对编辑: 朱丹丹)

(上接第43页)

效果, 对内源性细胞形成保护作用。血浆内皮素水平增高则会导致血管异常收缩。本次研究结果表明, 沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合应用可有效改善患者的血管内皮功能。

研究组患者的治疗有效率为92.11%, 高于对照组的77.14%($P<0.05$)。本次研究中比较两组患者治疗有效率的核心指标是心功能变化, NYHA是目前常用的心功能评估手段, 具有操作性强、独立直观的优势, 同时配合患者临床症状改善, 进一步提升了其客观性。结果数据也表明两种药物联合使用可发挥药物协同效果取得更好的治疗效果, 这与已有的文献资料基本吻合^[8]。

冠心病并CHF患者集中于中老年人, 安全性尤其是协同用药的安全性, 是评价其临床价值的核心指标。 β 受体阻滞剂在严格遵守临床适应证的情况下不良反应的程度普遍比较轻, 但由于美托洛尔的代谢器官为肝脏, 如果患者合并肝功能不全, 会导致药物清除速度降低, 因此肝功能不全的患者慎用该药物。Paradigm-HF^[9]的一项关于沙库巴曲缬沙坦安全性的研究显示: 沙库巴曲缬沙坦引起的不良事件主要为肾功能不全、高钾血症、症状性高血压, 但发生率均在2%以下, 药物安全性相对良好。从本次研究来看, 两种药物联合使用不会增加不良反应的风险, 但考虑到研究纳入的样本较少, 关于安全性的研究尚须大样本数据跟进。

CHF患者中远期预后差, 是临床上尚未完全解决的一个问题。文献资料记载: CHF患者在经过3~6个月的系统治疗后, 会迎来再次入院的高发期(心衰易损期), 此段时间患者病死率是其他时间段的4倍以上^[10]。随访12个月结果显示: 研究组患者的再入院率、MACE发生率均低于对照组($P<0.05$), 死亡率差异无统计学意义($P>0.05$), 表示沙库巴曲缬沙坦与美托洛尔联合使用可有效改善患者中远期生活质量。

综上所述, 研究得出结论: 美托洛尔缓释片是目前临床治疗冠

心病并CHF的有效方法之一, 但治疗效果还有较大的上升空间。在美托洛尔用药的基础上联合使用沙库巴曲缬沙坦能够进一步改善患者的血管内皮功能和心功能, 进而改善患者的中远期预后。

参考文献

- [1] 潘静, 葛平. β 受体阻滞剂在慢性心力衰竭治疗中的进展研究[J]. 世界临床医学, 2017, 11(8): 118-119.
- [2] 马妍, 任得志, 邱克伟, 等. 慢性心力衰竭利尿剂抵抗的发病机制与治疗进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(4): 590-594.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南(2018)[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [4] 董秉杰. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并肾功能不全的疗效及安全性研究[D]. 河北医科大学, 2019.
- [5] 周茂松, 孙晓玫, 李莉. 麝香保心丸联合美托洛尔治疗老年慢性心力衰竭的疗效及对NT-proBNP和cTn I水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 196-200.
- [6] 张江武, 谢志辉, 吴方辉, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠片(诺欣妥)对慢性心力衰竭患者疗效及BNP水平的影响分析[J]. 吉林医学, 2019, 40(7): 1430-1433.
- [7] Homma S, Miyachi T, Sugishita V. Vasoconstrictor effects of endo-thelin-1 on myocardium microcirculation studied by the Langendorff perfusion method: differential sensitivities among microvessels[J]. Microvasc Res, 1992, 43(2): 205-217.
- [8] 王宏陶, 陶启乐. 沙库巴曲缬沙坦联合美托洛尔对老年慢性心力衰竭患者心功能、血管内皮功能及神经内分泌因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(23): 5183-5187.
- [9] McMurray JJ, Pecker M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 993-1004.
- [10] Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan MA, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(4): 220-229.

(收稿日期: 2022-06-18)

(校对编辑: 朱丹丹)