

· 论著 ·

左西孟旦联合沙库巴曲缬沙坦治疗难治性心衰患者的临床效果观察

李章灿* 林秀妹

德化县中医院心血管内科(福建泉州 362500)

【摘要】目的 探讨难治性心衰患者治疗中合用左西孟旦与沙库巴曲缬沙坦的临床疗效及安全性。**方法** 于2019年5月至2022年4月阶段采集病例展开研究, 纳入医院收治且经严格纳排标准后的60例难治性心衰患者为研究对象, 以系统抽样法分2组, 分组为对照组(常规抗心衰治疗)与观察组(常规治疗基础上合用左西孟旦与沙库巴曲缬沙坦), 各30例; 评估对比两组临床疗效, 测定患者治疗前后心功能指标, 检测对比相关生化指标水平变化。**结果** 观察组治疗总有效率较对照组显著高($P<0.05$); 治疗前, 两组心功能指标比较($P>0.05$), 治疗后较对照组, 观察组LVEF、6MWD更高, LVESD、LVEDD更低($P<0.05$); 与治疗前相比, 两组治疗后NT-proBNP、CRP水平均下降, 且观察组更低($P<0.05$), 治疗前后两组GFR、SCr水平组内、组间比较($P>0.05$)。**结论** 合用左西孟旦与沙库巴曲缬沙坦治疗难治性心衰患者, 可取得确切疗效, 显著改善患者心功能, 控制病情进展, 有效提高预后。

【关键词】 左西孟旦; 沙库巴曲缬沙坦; 难治性心衰; 临床效果

【中图分类号】 R322.1+1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.9.023

Clinical Observation on the Efficacy of Levosimendan Combined with Sacubitril and Valsartan in the Treatment of Refractory Heart Failure Patients

LI Zhang-can*, LIN Xiu-mei.

Department of Cardiovascular Medicine, Dehua TCM Hospital, Quanzhou 362500, Fujian Province, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy and safety of levosimendan combined with sacubitril and valsartan in the treatment of refractory heart failure. **Methods** From May 2019 to April 2022, 60 patients with refractory heart failure who were admitted to the hospital and passed strict admission criteria were studied. They were divided into two groups by systematic sampling method, which were divided into control group (routine anti-heart failure treatment) and observation group (combination of levosimendan with sacubitril and valsartan on the basis of routine treatment), with 30 cases in each group; The clinical efficacy of the two groups was evaluated and compared, the cardiac function indexes of patients before and after treatment were measured, and the changes of related biochemical indexes were detected and compared. **Results** The total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment, the cardiac function indexes of the two groups were compared ($P>0.05$). After treatment, compared with the control group, LVEF and 6MWD in the observation group were higher, while LVESD and LVEDD were lower ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of NT-proBNP and CRP in the two groups decreased after treatment, especially in the observation group ($P<0.05$), and the levels of GFR and SCr in the two groups before and after treatment were compared ($P>0.05$). **Conclusion** Levosimendan with sacubitril and valsartan in the treatment of refractory heart failure can achieve definite curative effect, significantly improve patients' cardiac function, control the progress of the disease and effectively improve the prognosis.

Keywords: Levosimendan; Sacubitril and Valsartan; Refractory Heart Failure; Clinical Effect

难治性心衰为心力衰竭进展的终末期, 是一种心脏舒张及收缩功能严重损害的临床综合征, 经血管舒张、利尿强心、抑制内分泌激活等措施, 患者病症无明显改善的顽固性心衰, 一般在严重的心脏器质性病变终末阶段较为高发。难治性心衰临床难度大, 有极高的病死风险, 常规治疗多实施对因治疗、缓解症状、抑制神经内分泌激活等措施, 常用药物血管紧张素 II (AT1) 受体拮抗类药物、血管紧张素 I 转化酶(ACE)抑制剂类药物、 β 受体阻滞剂可延缓心室重构, 降低疾病病死率^[1]。在对心衰病机不断深入研究下, 各种抗心衰新型药物在临床得到广泛应用, 左西孟旦属于一种新型的Ca²⁺增敏剂, 可发挥显著的外周血管扩张、抗氧化、抗炎等作用; 沙库巴曲缬沙坦可作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统AT1受体抑制、脑啡肽酶抑制药物, 通过对多种内源性神经内分泌及细胞因子表达的抑制作用, 保护及修复心肌细胞^[2]。在心衰治疗中往往单用左西孟旦、沙库巴曲缬沙坦, 对于沙库巴曲缬沙坦联合左西孟旦的相关研究较少。本文取2019年5月至2022年4月收治的60例难治性心衰患者展开研究, 总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例采集时间2019年5月至2022年4月, 纳入60

例难治性心衰患者研究对象, 在系统抽样法分组为对照组与观察组。对照组(30例): 男性/女性=17例/13例; 年龄区间为55~83岁, 平均值(69.66 \pm 4.33)岁; BIM(22.69 \pm 1.69)kg/m²。观察组(30例): 男性/女性=18例/12例; 年龄区间为54~85岁, 平均值(69.85 \pm 4.68)岁。患者一般资料比较($P>0.05$), 具备可比性。

纳入标准: 与临床诊断标准相符, 经常规抗心衰治疗后与以下条件相符: 纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级III-IV级, 心电图提示发生缺血性改变; 难治性水肿; 存在明显心脏扩大情况, 心胸比超过0.55-0.60, 左室射血分数不足35%, 心室收缩内径增大; 患者意识清醒、无认知障碍; 研究开展得到患者知情认同和支持。排除标准: 重要脏器功能不健全; 认知缺陷, 患有精神障碍疾病; 并发免疫系统疾病; 既往出现恶性心律失常; 患有恶性肿瘤疾病; 对所选药物存在使用禁忌。

1.2 方法 两组均开展标准抗心衰治疗措施, 提供吸氧, 指导卧床休息, 实施心电监护, 并给予抗血小板凝聚、血管扩张、强心、利尿、降脂等药物。

对照组: 应用血管紧张素 II (AT1)受体拮抗剂、血管紧张素 I 转化酶(ACE)抑制剂、 β 受体阻滞剂治疗。

观察组: 在以上治疗基础上合用左西孟旦联合沙库巴曲缬

【第一作者】李章灿, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 心血管系统疾病。E-mail: 378818798@qq.com

【通讯作者】李章灿

沙坦治疗；左西孟旦注射液(批准文号：国药准字H20110104，成都圣诺生物制药有限公司，5mL：12.5mg)12.5mg于5%、50mL葡萄糖溶液中稀释，静脉注射，负荷剂量为10μg/kg，时间10min，再结合具体病况实施静脉泵入，以每分钟0.1-0.2μg/kg的滴速实施输注，在24h内完成。在滴注过程中需对患者心率、血压等变化予以严密监测，24h后应用沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥，批准文号：国药准字J20171054，北京诺华制药有限公司)，口服用药，初始剂量控制为50mg，频次2次/d；如患者耐受性良好，且收缩压水平大于等于90mmHg，用药2周后加量至100mg。两组均坚持用药1个月。

1.3 观察指标 NYHA心功能分级：I级表示不限制日常活动，可进行普通体力活动而无心绞痛、疲劳症状；II级表示日常活动轻微显示，进行普通体力活动时会出现心绞痛、疲劳症状；III级表示日常活动明显受限，进行普通体力活动时会出现心绞痛、疲劳症状；IV级表示无法进行任何体力活动，且活动后心衰加剧。(1)临床疗效基于下述标准予以判定：心功能分级提高≥2级，LVEF提高≥10%表示为显著；心功能分级提高1级，LVEF提高5%-10%表示为有效；治疗后心功能等级、LVEF不变或下降表示为无效^[3]。有效率=(显著率+有效率)。(2)心功能指标：治疗前后，测定患者左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末期径(LVEDD)、左室收缩末期径(LVESD)；测定6分钟步行距离(6MWD)：患者平路直线行走，他人不可协助，患者不可跑步或说话，达到终点位置后返回，计算6min行走距离^[4]。(3)生化指标：治疗前后，对患者所抽取的静脉血以3000r/min转速实施离心10min，保留血

清，检测N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)，所用方法为酶联免疫吸附法；利用全自动生化分析仪检测C反应蛋白(CRP)、肾小球滤过率(GFR)、肌酐(Scr)^[5]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，均符合正态分布，组间、组内采用t检验；计数资料以n(%)表示，采用 χ^2 检验。以P<0.05表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率较对照组显著高(P<0.05)，见表1。

2.2 两组心功能指标比较 治疗前，两组心功能指标比较(P>0.05)，治疗后较对照组，观察组LVEF、6MWD更高，LVESD、LVEDD更低(P<0.05)，见表2。

2.3 两组相关生化指标比较 与治疗前相比，两组治疗后NT-proBNP、CRP水平均下降，且观察组更低(P<0.05)，治疗前后两组GFR、Scr水平组内、组间比较(P>0.05)，见表3。

表1 两组临床疗效比较[n/(n%)]

组别	N	显著	有效	无效	总有效率(%)
对照组	30	14(46.67)	8(26.67)	8(26.67)	22(83.33)
观察组	30	16(53.33)	12(40.00)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2 值					4.320
P值					0.037

表2 两组心功能指标比较

组别	n	LVEF(%)		LVESD(mm)		LVEDD(mm)		6MWD(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	干预前	干预后
对照组	30	41.51±4.32	43.87±4.45	40.86±4.25	38.46±7.19	62.58±3.69	48.85±7.52	253.63±8.57	321.58±20.15
观察组	30	41.62±4.41	47.52±6.06	40.87±4.21	34.28±4.15	62.64±3.48	54.51±8.82	252.85±9.33	375.69±31.52
t值	-	0.097	2.659	0.009	2.757	0.064	2.674	0.337	7.922
P值	-	0.922	0.010	0.992	0.007	0.948	0.009	0.737	0.000

表3 两组相关生化指标比较

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)		CRP(mg/L)		GFR(mL/min)		Scr(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	干预前	干预后
对照组	30	584.57±121.69	451.63±113.52	4.29±0.58	2.89±0.54	39.85±5.33	40.85±4.33	97.14±12.58	96.14±10.25
观察组	30	568.41±125.14	269.58±89.55	4.12±0.47	1.38±0.17	40.14±3.89	41.42±3.58	99.76±10.58	98.58±11.65
t值	-	0.507	6.896	1.247	14.609	0.240	0.555	0.873	0.861
P值	-	0.614	0.000	0.217	0.000	0.810	0.580	0.386	0.392

3 讨论

心力衰竭为临床常见病症，其病机复杂，通常是由多因素导致，因原发性心肌损害或者心脏结构、功能性疾病，长期加重心脏压力负荷及容量，从而引发心肌功能代偿性综合症。难治性心衰属于心脏疾病严重器质性病变的终末阶段，患者因心脏结构进行性变化，在常规利尿、强心、血管扩张治疗的同时，更为重视对心肌重构的抑制和神经内分泌改变的调节，患者症状得以快速好转，得到更优的预后结果^[6]。因此，临床对于难治性心衰需实施一种更为有效安全治疗方案，通过对心衰病机的深入研究，发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)持续激活能引起心肌肥厚、高血压及水肿，致使心功能障碍及恶化，同时在慢性心衰发生及进展中利钠肽系统起到关键作用，是因对抗RAAS和交感神经系统作用的生理代偿机制关键在于利钠肽系统的释放^[7-8]。目前，各种治疗心衰的新药被广泛应用于临床，新型的常用药物左西孟旦、沙库巴曲缬沙坦，其治疗慢性心衰的疗效研究现已有报道，但以上两种药物联合使用的研究相对较少^[9-10]。

左西孟旦属于Ca²⁺增敏剂，通过结合肌钙蛋白C，维持心肌

蛋白空间构型的稳定性，促进心肌收缩，提升心排量，改善心衰症状。此药物在应用过程中不会使细胞内Ca²⁺浓度及心肌耗氧量增加，且其肌钙蛋白结合的敏感性受到细胞内Ca²⁺的影响，能够有效调控，故不会干扰心肌舒张功能^[11-12]。此药物还能够使血管平滑肌细胞K⁺通道激活，增加K⁺内流，有效改变膜电位，进一步促使外周静脉扩张，减小心脏前负荷，有效扩张冠脉或外周血管^[13]。沙库巴曲缬沙坦是沙库巴曲与缬沙坦结合的一种复方制剂，后者能利用对血管紧张素受体的抑制作用，实现抗心衰作用，脑啡肽酶抑制剂通过钠肽能结合受体，增强鸟苷酸环化酶含量，从而激活传导信号通路，有效降低血管阻力，对心肌重构及心肌纤维发挥抑制作用^[14-15]。脑啡肽还可促进BNP降解。前者通过代谢作用可转变为脑啡肽酶抑制剂，对脑啡肽酶生物活性有效抑制^[16]。

NT-proBNP是心力衰竭诊断的客观指标，该物质水平越高表示心衰程度越重。本次研究结果：治疗后观察组NT-proBNP水平明显低(P<0.05)。应用左西孟旦能有效调节血流动力学，减低NT-

(下转第61页)

