

芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦 治疗慢性心力衰竭伴收缩压偏低患者的临床效果

杜兴祥¹ 董 薇² 彭小平²

1. 南昌大学第一附属医院急诊科 江西 南昌 330006

2. 南昌大学第一附属医院心内科 江西 南昌 330006

摘要:目的: 观察芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦在收缩压偏低 ($90\text{mmHg} \leq \text{SBP} \leq 110\text{mmHg}$) 水平的慢性心力衰竭合并射血分数降低 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者的临床使用效果。方法: 选取我院收治的治疗前 $90\text{mmHg} \leq \text{SBP} \leq 110\text{mmHg}$ 的慢性 HFrEF 患者 50 例。对照组 25 例采用沙库巴曲缬沙坦治疗, 观察组 25 例采用芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦治疗。观察两组治疗前后的临床效果。结果: 经过 6 个月的随访, 两组患者治疗后左室舒张末径 (LVEDD)、左室射血分数 (LVEF)、6min 步行距离 (6MWT) 水平较治疗前均有明显好转。对照组、观察组患者口服沙库巴曲缬沙坦使用剂量的中位数分别为 200mg/d (150, 200), 200mg/d (150, 300), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 对于低收缩压的慢性 HFrEF 患者, 在沙库巴曲缬沙坦治疗下, 加用芪苈强心胶囊, 似乎可以让患者更安全的达到沙库巴曲缬沙坦目标剂量, 从而获得临床预后的改善。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦; 慢性心力衰竭; 收缩压; 临床效果

在慢性 HFrEF 患者中, 基线收缩压 (SBP) 每降低 10mmHg , 全因死亡率增加 12% ^[1]。目前临床上普遍认为, 对于伴有基础血压低的 HFrEF 患者, 其预后及生存质量普遍降低。因此对于 $90\text{mmHg} \leq \text{SBP} \leq 110\text{mmHg}$ 的慢性心力衰竭患者, 目前指南及文献均未提及此类患者使用芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦的临床效果及安全性。本研究旨在 HFrEF 伴收缩压偏低的患者中使用芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦, 并在密切随访中逐渐滴定后者至目标剂量, 对于该类心力衰竭患者, 可提供一种新的治疗思路。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究对象为我院 2020 年 1 月—2022 年 12 月连续收治的慢性心力衰竭患者 50 例, 均根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》进行诊断。在常规抗心衰药物治疗基础上, 对照组使用沙库巴曲缬沙坦钠片治疗, 观察组使用芪苈强心胶囊联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗。纳入标准: (1) 所有患者均行心脏 B 超等检查, 符合中国慢性心力衰竭的诊断标准^[2], 并且经胸心脏彩超的射血分数 $< 40\%$ (simpson 法), 纽约心功能分级在 II 级~III 级或非卧床的 IV 级; (2) 治疗起始时 $90\text{mmHg} \leq$ 收缩压 $\leq 110\text{mmHg}$ 的患者; (3) 具有较好的治疗及随访依从性; (4) 自愿签署治疗知情同意书。排除标准: (1) 治疗期间使用钙离子通道阻滞剂者; (2) 精神疾病患者; (3) 存在感染、恶病质患者; (4) 严

重电解质紊乱者; (5) 肝、肾功能严重不全患者; (6) 胆汁性肝硬化和胆汁淤积; (7) 急性心衰、急性冠脉综合征患者。

1.2 方法

对照组采用常规药物治疗 + 沙库巴曲缬沙坦钠片 ($50\text{mg}/\text{片}$) 治疗, 开始使用剂量为 $25\text{mg}/\text{次}$, $2\text{次}/\text{d}$, 每隔 2~4 周随访一次, 根据随访中耐受情况, 逐渐将药物剂量调整至最大目标剂量。观察组在对照组基础上加用芪苈强心胶囊 ($4\text{粒}/\text{次}$, $3\text{次}/\text{d}$)。所有患者连续用药 6 个月。

1.3 观察指标

收集患者治疗前后的临床资料, 如血压、心率、心脏彩超、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、NYHA 分级、6MWT、基础疾病、口服抗心衰药物等基线资料。并记录患者随访时调整沙库巴曲缬沙坦钠片剂量的原因。参考《中药新药临床研究指导原则》的临床疗效判定标准, 并按 NYHA 分级方法进行评定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对收集的数据进行统计分析, 用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示符合正态分布的计量数据, 采用 t 检验。若非正态分布或方差不齐, 则采用秩和检验; 计数资料用例 (%) 表示, 采用精确概率法检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料

表 1 基线资料

项目	对照组 N=25	观察组 N=25	t/χ ² 值	P 值
男性	15 (60.0)	17 (68.0)	0.347	0.769
年龄 / 岁	62.64±9.37	60.36±9.31	0.863	0.392
NYHA 心功能分级	0.479	0.920		
II 级	8 (32.0)	10 (40.0)		
III 级	14 (56.0)	12 (48.0)		
IV 级	3 (12.0)	3 (12.0)		
病因	5.143	0.076		
扩张型心肌病	8 (32.0)	16 (64.0)		
缺血性心肌病	9 (36.0)	5 (20.0)		
其他	8 (32.0)	4 (16.0)		
药物				
β 阻滞剂	25 (100.0)	24 (96.0)	1.020	1.000
呋塞米	20 (80.0)	21 (84.0)	0.136	1.000
螺内酯	19 (76.0)	21 (84.0)	0.500	0.725
地高辛	16 (64.0)	19 (76.0)	0.875	0.538
心率 (次/min)	74.96±9.91	76.92±10.09	-0.693	0.492
收缩压 (mmHg)	99.52±5.52	99.20±5.28	0.209	0.835
血肌酐 (μmol/L)	86.52±16.78	87.77±16.60	-0.265	0.792
LVEDD/mm	68.32±4.53	69.28±4.94	-0.717	0.477
LVEF/%	32.88±2.79	32.16±3.79	0.765	0.448
NT-pro BNP (pg/ml)	5711.72±3129.37	7304.75±4025.32	-1.562	0.125
6MWT (m)	203.84±42.59	196.96±38.73	0.598	0.553

根据纽约心功能分级法，II 级 9 例，III 级 13 例，IV 级 3 例。原发性扩张型心肌病 15 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义 (P > 0.05)，具有可比性。入选患者基线资料见表 1。

2.2 两组患者临床疗效

观察组的临床治疗总有效率为 92.0%，略高于对照组的 88.0%。但观察组显效率为 20.0%，显著高于对照组的 8.0%。详见表 2。

治疗前两组患者的 LVEDD、LVEF、6MWT 水平比较，差异均无统计意义 (P > 0.05)。随访结束后，两组 LVEDD、LVEF、6MWT 水平较治疗前均有显著好转，差异具有统计学意义 (P < 0.05)，但在进行组间比较时，治疗前后组间比较均无统计学差异 (P > 0.05)。详见表 3。

表 2 两组患者的临床疗效比较

组别	显效 n (%)	有效 n (%)	无效 n (%)	总有效率 n (%)
对照组 (n=25)	2 (8.0)	20 (80.0)	3 (12.0)	22 (88.0)
观察组 (n=25)	5 (20.0)	18 (72.0)	2 (8.0)	23 (92.0)
χ ²	1.495	0.439	0.222	0.222
P	0.417	0.742	1.000	1.000

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦作为治疗 HFrEF 患者的临床药物，含有脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦。动物实验表明，芪苈强心胶囊可以通过多种机制抑制心肌重塑，例如可以通过提高过氧化物酶体增殖物活化受体 c 的水平，下调肿瘤坏死因子 α 及白细胞

表 3 治疗前后 LVEDD、LVEF、6MWT 结果比较

组别	LVEDD (mm)		LVEF (%)		6MWT (m)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68.32±4.53	64.28±4.42	32.88±2.79	39.92±3.55	203.84±42.59	317.44±47.21
观察组	69.28±4.94	63.88±4.28	32.16±3.79	40.76±4.46	196.96±38.73	322.36±66.60

介素-10的水平^[2,3]。大多数人参皂甙化合物已被证明能提升耐缺氧能力,减慢心率,增加心输出量,并增强心肌收缩力^[4],黄芪皂苷类化合物保护心肌细胞和血管内皮细胞改善血流。本研究随访结束后,对照组、观察组患者分别口服沙库巴曲缬沙坦的使用剂量中位数分别为200mg/d(150,200),200 mg/d(150,300),差异具有统计学意义。观察组在使用更大剂量的沙库巴曲缬沙坦前提下,不耐受情况发生的例数反而较对照组更少(P=0.023)。但需要更多的临床数据加以佐证。

通过6个月的随访,两组患者LVEDD、LVEF、6MWT水平较治疗前均有明显改善,差异具有统计学意义。本研究中患者随访后收缩压下降幅度低于上诉实验的结果,这可能与研究针对的群体不同及本研究的样本量较少相关;其次对于治疗前基础血压低的慢性HFrEF患者,在接受沙库巴曲缬沙坦治疗后,由于心功能的好转,基础血压也较之前有所上升,从而相对削弱了血压下降趋势。

目前临床上对于90mmHg≤收缩压≤110mmHg的慢性心力衰竭患者应用沙库巴曲缬沙坦滴定的安全性及耐受性有待评价。随访结束时,对照组与观察组患者分别有1例,4例患者达到沙库巴曲缬沙坦钠最大目标剂量400mg/d。本研究所有患者都在随访期间增加了药物剂量。可见缺乏患者长期随访和管理是阻碍指南导向药物治疗滴定的关键因素,需加强以达到最大剂量。针对90mmHg≤S收缩压≤110mmHg的慢性HFrEF患者使用

沙库巴曲缬沙坦,其随访调整用药的意义将显得尤为重要。

TITRATION研究将HFrEF患者分为保守组(n=247,沙库巴曲缬沙坦50mg 2次/d持续2周后改为100mg 2次/d持续3周,再改为200mg 2次/d持续6周)和浓缩组(n=251,沙库巴曲缬沙坦100mg 2次/d持续2周后改为200mg 2次/d持续9周),两组患者治疗前收缩压平均值均为130.8mmHg,并观察HFrEF患者对两种方案的耐受性。结果显示,浓缩组和保守组在低血压、肾功能不全、高钾血症、血管性水肿发生率方面均无差异(9.7% VS 8.4%, 7.3% VS 7.6%, 7.7% VS 4.4%, 0.0% VS 0.8%)。本研究的滴定方案较上诉明显平缓,治疗期间仍有44.0%(22/50)的病例出现低血压或姿势性症状,均为一过性,未见严重不良事件发生,且最快达到最大目标剂量的时间为12周,这可能是因为本研究中患者治疗起始时血压较低或样本量较少相关。

综上所述,慢性HFrEF合并基础血压低的患者属于慢性HFrEF高危群体,由于沙库巴曲缬沙坦的双重降压作用模式,其比ACEI和ARB更能降低血压,这可能会引起临床医生对其在血压低的慢性HFrEF患者中常规使用的担忧。考虑到与慢性HFrEF相关的高发病率和死亡率,为了改善临床结果,一直强调向推荐的目标剂量递增剂量。对于此类患者,在常规抗心衰药物治疗下,加用芪苈强心胶囊,似乎可以让患者更安全的达到沙库巴曲缬沙坦目标剂量,从而获得临床预后的改善。

参考文献:

[1] 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,中华心血管病杂志编辑委员会.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.doi:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.

[2] 朱永翔,李烽,张耀庭,等.沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低性心力衰竭患者治疗中的研究进展[J/OL].心血管病学进展,2019(09):1249-1252.doi:10.16806/

j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.016.

[3] 邵夏炎,刘洪智,杨贝贝,等.沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭患者中的用药策略[J].临床心血管病杂志,2020,36(03):248-252.doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.012.

[4] 赵刚,张虹.沙库巴曲缬沙坦应用于心血管疾病研究进展[J].安徽医药,2020,24(07):1273-1277.doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.001.

基金项目:项目类型:一般项目。江西省中医药管理局科技计划(2020B0109)。

作者简介:

杜兴祥(1994-),男,汉族,江西丰城人,硕士学历,主治医师,从事心力衰竭的诊断与治疗等。

彭小平,男,主任医师,博士生导师,主要从事慢性心力衰竭及冠心病诊治的研究。