

## 沙库巴曲缬沙坦对老年高血压合并 HFrEF 患者疗效、心功能及预后的影响

马红红<sup>1</sup>, 张启龙<sup>2</sup>, 马艳梅<sup>3</sup>

榆林市第一医院心血管内科<sup>1</sup>、医务科<sup>2</sup>、病理科<sup>3</sup>, 陕西 榆林 719000

**【摘要】目的** 研究沙库巴曲缬沙坦对老年高血压合并射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者疗效、心功能及预后的影响。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在榆林市第一医院接受治疗的 60 例老年高血压合并 HFrEF 患者的诊疗资料。所有患者均使用琥珀酸美托洛尔及螺内酯、呋塞米常规治疗,按治疗用药不同分组。其中 28 例在常规治疗基础上采用氯沙坦钾治疗者纳入对照组,32 例在常规治疗基础上采用沙库巴曲缬沙坦治疗者纳入观察组。治疗 8 周后,比较两组患者的疗效,以及治疗前及治疗 8 周后的左心室舒张末期内径(LVEDD)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和左心室射血分数(LVEF),同时比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况;随访 6 个月,比较两组患者心源性猝死和心力衰竭再入院情况。**结果** 治疗 8 周后,观察组患者的治疗总有效率为 93.33%,明显高于对照组的 73.33%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗前,两组患者的 SBP、DBP、LVEDD、LVEF 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 8 周后,观察组患者的 SBP、DBP、LVEDD 分别为  $(128.91\pm8.84)$  mmHg、 $(83.72\pm7.01)$  mmHg、 $(55.24\pm6.74)$  mm, 明显低于对照组的  $(143.31\pm9.83)$  mmHg、 $(90.71\pm8.51)$  mmHg、 $(49.78\pm6.52)$  mm, 而 LVEF 为  $(42.56\pm7.82)\%$ , 明显高于对照组的  $(35.68\pm8.54)\%$ , 差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗期间,观察组患者的不良反应发生率为 6.67%,略低于对照组的 10.00%,但差异无统计学意义( $P<0.05$ );随访 6 个月,两组患者的心源性猝死率比较差异无统计学意义( $P<0.05$ ),而观察组患者的心力衰竭再入院率为 6.67%,明显低于对照组的 26.67%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 沙库巴曲缬沙坦能显著改善老年高血压合并慢性心力衰竭患者的血压及心功能,临床应用效果显著,值得推广应用。

**【关键词】** 慢性射血分数降低的心力衰竭;高血压;沙库巴曲缬沙坦;疗效;不良反应

**【中图分类号】** R544.1   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2023)02—0210—04

**Effect of Sacubitril Valsartan on curative effect, cardiac function, and prognosis of elderly patients with hypertension complicated with HFrEF.** MA Hong-hong<sup>1</sup>, ZHANG Qi-long<sup>2</sup>, MA Yan-mei<sup>3</sup>. Development of Cardiovascular Medicine<sup>1</sup>, Department of Medical Affairs<sup>2</sup>, Department of Pathology<sup>3</sup>, Yulin First Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To study the effect of Sacubitril Valsartan on the curative effect, cardiac function, and prognosis of elderly patients with hypertension complicated by heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** The diagnosis and treatment data of 60 elderly hypertensive patients with HFrEF who were treated in Yulin First Hospital from January 2019 to January 2021 were retrospectively analyzed. On the basis of routine treatment with metoprolol succinate, spironolactone, and furosemide, 28 patients were treated with losartan potassium (the control group), and 32 patients were treated with Sacubitril Valsartan (the observation group). After 8 weeks of treatment, the curative effects of the two groups were compared, and the left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and left ventricular ejection fraction (LVEF) of the two groups before and after 8 weeks of treatment were compared. The adverse reactions of the two groups during the treatment were compared. The patients were followed up for 6 months, and the occurrence of sudden cardiac death and heart failure readmission were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was 93.33%, which was significantly higher than 71.33% of the control group ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in SBP, DBP, LVEDD, and LVEF between the two groups ( $P>0.05$ ). After treatment, the SBP, DBP, and LVEDD of the patients in the observation group were  $(128.91\pm8.84)$  mmHg,  $(83.72\pm7.01)$  mmHg,  $(55.24\pm6.74)$  mm, which were significantly lower than  $(143.31\pm9.83)$  mmHg,  $(90.71\pm8.51)$  mmHg,  $(49.78\pm6.52)$  mm of the control group, while the LVEF was  $(42.56\pm7.82)\%$ , which was significantly higher than  $(35.68\pm8.54)\%$  of the control group ( $P<0.05$ ). During treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was 6.67%, which was slightly lower than 10.00% in the control group ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the rate of sudden cardiac death between the two

第一作者:马红红(1979—),女,副主任医师,主要研究方向为心血管内科疾病诊治。

通讯作者:马艳梅(1978—),女,主治医师,主要研究方向为病理学,E-mail:mhh1001@sohu.com。

groups ( $P>0.05$ ); the rate of heart failure readmission in the observation group was 6.67%, which was significantly lower than 26.67% in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Sacubitril Valsartan can significantly improve the blood pressure and cardiac function of elderly patients with hypertension and HFrEF, with significant clinical application effect, which is worth popularizing.

**[Key words]** Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF); Hypertension; Sacubitril Valsartan; Curative effect; Adverse reaction

老年高血压合并射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)在临床中较为普遍。临床主要表现为呼吸困难、咳嗽、乏力、腹胀、下肢水肿,严重者肺水肿,甚至死亡,给老年患者的生活质量及生命安全造成严重影响<sup>[1]</sup>。临床研究表明,老年高血压患者的血管弹性不足,且血压、脉压波动大,过高的压力差使心脏长期处于高负荷状态,进而弱化患者的心肌收缩能力,引发HFrEF<sup>[2]</sup>。研究表明,老年高血压合并HFrEF的发病率与年龄呈正相关,临床治疗方法通常为控制血压(降低心脏后负荷)、利尿(降低心脏前负荷)和抑制心室重塑<sup>[3]</sup>。近年来,临床探索性的使用神经阻断药物(阻滞剂、抑制剂)以进一步抑制心室重塑,达到治疗HFrEF的目的。但是,老年患者受机体自身(器官功能差、血压波动大)的局限性,使临床治疗出现困难<sup>[4]</sup>。沙库巴曲缬沙坦是一种新型的能够针对脑啡肽酶及血管紧张素相关受体的双重阻滞剂,也是美国心脏学会推荐应用于HFrEF治疗的药物,但国内相关研究较少<sup>[5]</sup>。

本研究主要分析沙库巴曲缬沙坦对老年高血压合并HFrEF患者疗效、心功能及预后的影响,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年1月至2021年1月在榆林市第一医院院接受治疗的60例老年高血压合并HFrEF患者的诊疗情况。纳入标准:(1)所有患者均符合HFrEF临床诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)左心室射血分数(LVEF)<40%且为高血压患者;(3)病历资料均完整且均能接受后期随访调查者。排除标准:(1)病历资料不完整,不能随访调查者;(2)有严重肝肾功能不全者。按治疗用药不同分组,其中28例在常规治疗基础上采用氯沙坦钾治疗者纳入对照组,32例在常规治疗基础上采用沙库巴曲缬沙坦治疗者纳入观察组。两组患者的基线资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。本研究经医院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者的基线资料比较( $\bar{x}\pm s$ ,例)

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups ( $\bar{x}\pm s$ , n)

组别	例数	性别(例)		平均年龄(岁)	BMI指数(kg/m <sup>2</sup> )	心功能分级(例)			高血压程度(例)		
		男	女			II	III	IV	I级	2级	3级
观察组	32	18	14	65.55±5.17	23.01±1.03	13	13	6	8	16	8
对照组	28	15	13	67.11±5.05	23.21±1.01	11	10	7	6	15	7
t/ $\chi^2/Z$ 值		0.043		1.179	0.757			0.342		0.195	
P值		0.835		0.243	0.452			0.733		0.846	

1.2 治疗方法 所有患者均常规使用琥珀酸美托洛尔缓释片、螺内酯片、呋塞米片进行治疗。具体方法:琥珀酸美托洛尔(生产厂家:AstraZeneca AB;国药准字:J20150044;规格:47.5 mg×7片)23.75 mg/次,1次/d,螺内酯片(生产厂家:杭州民生药业有限公司;国药准字:H33020070;规格:20 mg×100片)20 mg/次,1次/d,呋塞米片(生产厂家:上海朝晖药业有限公司;国药准字:H31021074;规格:20 mg×100片)20 mg/次,1次/d。治疗期间,嘱患者注意休息、低盐饮食。对照组患者在常规用药基础上给予氯沙坦钾治疗。具体方法:口服氯沙坦钾(生产厂家:浙江华海药业股份有限公司;国药准字:H20070264;规格:50 mg×28片)50 mg/次,1次/d,持续服用8周。观察组患者在常规用药基础上给予沙库巴曲缬沙坦治疗。具体方法:口服沙库巴曲缬沙坦(生产厂家:北京诺华制药有限公司;国药准字:J20190001;规格:50 mg×28片)50 mg/次,2次/d,持续

服用8周。

1.3 观察指标与评价(检测)方法 (1)疗效:治疗8周后,评估两组患者的治疗疗效<sup>[6]</sup>;显效:心功能恢复至I级或提高2级;有效:心功能未恢复至I级,但提高1级;无效:心功能毫无恢复甚至恶化。总有效率=(显效+有效)/总数×100%。(2)血压及心功能状况:比较两组患者治疗前及治疗8周后的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室射血分数(LVEF),采用心脏多普勒超声心动仪(Philips iE33型)对LVEF、LVEDD进行检测。探头采用S5-1,频率设定为1~5 MHz。(3)不良反应:比较两组患者治疗期间的不良反应,包括肾功能恶化、咳嗽、高血钾。(4)预后状况:随访6个月后,比较两组患者心源性猝死及心力衰竭再入院发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS13.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间

比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者的治疗效果比较 观察组患者的治疗总有效率为 93.75%, 明显高于对照组的 71.43%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 3.871, P = 0.049 < 0.05$ ), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前后的血压及心功能状况比较 治疗前, 两组患者的 SBP、DBP、LVEDD、LVEF 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者的

表 2 两组患者的治疗效果比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	32	16	14	2	93.75
对照组	28	10	10	8	71.43

SBP、DBP、LVEDD 均明显降低, 且观察组患者明显低于对照组, 而 LVEF 则升高, 且观察组患者的 LVEF 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的血压及心功能状况比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison of blood pressure and cardiac function between the two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SBP (mmHg)		DBP (mmHg)		LVEDD (mm)		LVEF (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32	151.61±10.52	128.91±8.84 <sup>a</sup>	97.55±9.74	83.72±7.01 <sup>a</sup>	60.17±8.49	55.24±6.74 <sup>a</sup>	31.66±7.51	42.56±7.82 <sup>a</sup>
对照组	28	151.63±10.53	143.31±9.83 <sup>a</sup>	97.56±9.03	90.71±8.51 <sup>a</sup>	59.25±5.78	49.78±6.52 <sup>a</sup>	32.17±8.52	35.68±8.54 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.007	5.975	0.004	3.488	0.484	3.178	0.247	3.257
<i>P</i> 值		0.994	0.001	0.997	0.001	0.631	0.002	0.806	0.002

注:与本组治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 1 mmHg=0.133 kPa。

Note: Comparison with the same group before treatment, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 1 mmHg=0.133 kPa.

2.3 两组患者的不良反应比较 治疗期间, 观察组患者的不良反应发生率为 6.25%, 略低于对照组的 10.71%, 但差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.024, P = 0.876 > 0.05$ ), 见表 4。

表 4 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	肾功能恶化	高血钾	咳嗽	总发生率(%)
观察组	32	1	1	0	6.25
对照组	28	1	1	1	10.71

2.4 两组患者的心源性猝死及心力衰竭再入院情况比较 随访 6 个月, 两组患者的心源性猝死率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而观察组患者的心力衰竭再入院率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 两组患者的心源性猝死及心力衰竭再入院情况比较[例(%)]

Table 5 Comparison between the two groups of patients in sudden cardiac death and heart failure readmission [n (%)]

组别	例数	心源性猝死	心力衰竭再入院
观察组	32	1 (3.13)	2 (6.25)
对照组	28	1 (3.57)	8 (28.57)
$\chi^2$ 值		0.000	3.871
<i>P</i> 值		1.000	0.049

## 3 讨论

老年高血压可诱发心脑血管疾病甚至 HFrEF (左心室舒张能力减弱、心肌代偿性增厚等), 严重威胁生命健康。研究表明, 老年高血压的控制率、治愈率均较低, 患者血压长期处于不稳定状态, 使血流动力学、心脏舒张能力发生较大改变, 从而阻碍血液循环, 增加心脏负荷, 最终导致心室重构、心肌细胞增大等现象<sup>[8]</sup>。临床研究证实, 老年高血压与 HFrEF 具有明显

的因果关系, 且高血压合并 HFrEF 显著提高了心血管风险及治疗难度<sup>[9-10]</sup>。由此可见, 选择既能有效控制血压, 降低心脏负荷, 同时能抑制心室重构的一种药物, 成为治疗高血压合并 HFrEF 的关键。

沙库巴曲缬沙坦属于一种双效神经拮抗剂, 作为治疗老年高血压合并 HFrEF 的新型药物, 其成分主要包括缬沙坦和沙库巴曲<sup>[11]</sup>。其中, 缬沙坦作用于机体后, 会对血管紧张素-肾素-醛固酮系统产生明显的抑制性, 大大减少血管紧张素的分泌, 进而降低血管的收缩能力, 使心脏能够在正常负荷下工作, 缓解水钠潴留状况<sup>[12]</sup>。氯沙坦钾主要通过肝内水解后竞争性抑制血管紧张素转化酶生成发挥降压、改善心肌代谢、促进心功能恢复, 并通过降低血管周围阻力及心脏负荷改善心排量来发挥治疗作用, 具有单向性, 效果不突出。本研究显示, 经沙库巴曲缬沙坦治疗后, 其 LVEDD、SBP 和 DBP 明显低于经氯沙坦钾治疗的患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。这是因为沙库巴曲的本质为脑啡肽酶抑制剂, 当沙库巴曲进入血液循环系统后, 会抑制脑啡肽酶的活性, 而提高利钠肽的功能, 通过沙库巴曲的双向作用, 进一步增强血管扩张及排钠利尿的效果<sup>[13]</sup>。

沙库巴曲缬沙坦在抑制脑啡肽酶及血管紧张素的基础上, 使老年患者血压水平得到有效控制。本研究显示, 经沙库巴曲缬沙坦治疗后, 其 LVEF 明显高于经氯沙坦钾治疗后的患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明此类药物在心室重构及心功能改善方面更为突出。临床表明, LVEF 可反映心室重构与心功能的关系, 是评价高血压合并 HFrEF 程度的重要依据<sup>[14]</sup>。这是因为, 沙库巴曲缬沙坦可降低外周血管阻力, 减轻心脏负荷, 维持正常心排量, 进而起到降低、促进心肌

代谢及心功能的恢复,从而改善患者的心功能状况。

研究表明,沙库巴曲缬沙坦在一定程度上降低肾小球小动脉的收缩能力,引发高钾血症或肾功能不全<sup>[15]</sup>。其原因为,沙库巴曲缬沙坦在减弱外周血管阻力的基础上,同时也抑制了 Ang II 的活性,因此,此药物在治疗老年高血压合并心衰时也会伴有潜在的风险。本研究显示,经沙库巴曲缬沙坦和氯沙坦钾分别治疗后的患者,其不良反应发生率无显著性变化,与以往的研究结果相符<sup>[16]</sup>,说明沙库巴曲缬沙坦用药安全性良好。老年高血压合并心衰再入院后的 1~3 个月内为心衰易损期,该阶段的死亡率明显增加。为此,本文对患者随访 6 个月后发现,分别经上述两种药物治疗后其心源性猝死率无显著性差异,与其他研究存在偏差,这可能是本研究的样本量较少的原因,需扩大样本量,而经沙库巴曲缬沙坦治疗后的心衰再入院率明显降低,说明该药物疗效的长期稳定性。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦能明显改善老年高血压合并慢性心力衰竭患者的疗效、血压及心功能状况,在临床中值得推广。

### 参考文献

- [1] Han BB, Shen CX. New progress in diagnosis and treatment in Hypertension with chronic heart failure [J]. World Clin Drug, 2019, 40(7): 461-469.
- [2] Wang Y, She Q. Advances in drugs for the reduce ejection fraction heart failure [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2021, 42(11): 990-993.
- [3] Chen L, Lu WD, Wu YY, et al. Intervention effect of sacubitril valsartan on biochemical indexes and left ventricular structure in patients with grade IV heart failure with reduced ejection fraction [J]. Chin J Geriatr, 2019, 38(5): 525-528.
- [4] Goyal P, Balkan L, Ringel JB, et al. The dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet pattern and incident heart failure [J]. J Card Fail, 2021, 27(5): 512-521.
- [5] Wang H, Liang YC. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(10): 760-789.
- [6] Heart Failure Group, Cardiovascular Branch, Chinese Medical Association, Heart Failure Committee of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Committee of Chinese Journal of Cardiovascular Diseases. Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Heart Failure 2018 [J]. 2018, 46(10): 760-790.
- [7] Yu Y, Xu F, Zhou F, et al. A retrospective study of sacubitril valsartan in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2020, 40(5): 697-701.
- [8] Ao DC, Liu SZ. Effect of circadian blood pressure rhythm on cardiac diastolic function in elderly patients with hypertension [J]. Clin Med Chin, 2019, 35(1): 76-80.
- [9] Wu Y, Zhang JQ, Zhao FL, et al. The effect of sacubitril valsartan on left ventricular ejection fraction and left ventricular remodeling in elderly patients with heart failure with median ejection fraction [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2021, 23(10): 1015-1018.
- [10] Li W, Gao JF, Jia F, et al. Effect of sacubitril valsartan on the vulnerable period of heart failure in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(14): 1842-1845.
- [11] Benmucuo, Wang F, Ni L, et al. A comparative study on the efficacy and safety of low-dose sacubitril valsartan and perindopril in the treatment of chronic heart failure with decreased ejection fraction [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(6): 526-530.
- [12] Ye HL, Nie J, Xiao LL, et al. Effect of valsartan on hypertension with heart failure and serum hs-CRP level [J]. Hainan Medical Journal, 2017, 28(20): 3279-3281.
- [13] Liu T. New progress in treatment of heart failure with sacubitril valsartan [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2018, 39(3): 483-486.
- [14] Li YY, Wang H, Yang JF. New progress in drug therapy of the reduce ejection fraction heart failure [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2020, 40(12): 981-985.
- [15] Jin ZA, Chen Y. Clinical study on the treatment of chronic fraction and renal insufficiency with sacubitril valsartan [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(5): 91-95.
- [16] Song ZR, Wang XF, Song YQ, et al. Literature analysis of adverse reactions induced by sacubitril valsartan [J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2019, 16(5): 283-286.
- [17] 宋兆芮, 王相峰, 宋燕青, 等. 沙库巴曲缬沙坦致不良反应的文献分析[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(5): 283-286.

(收稿日期:2021-12-15)