

达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效果及安全性研究

蒋永辉, 李文学

(灌南县人民医院心血管内科, 江苏 连云港 222500)

【摘要】目的 探讨达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的效果及安全性, 为提升该疾病的治疗效果提供依据。**方法** 选取灌南县人民医院 2022 年 3 月至 2023 年 4 月收治的 143 例慢性心力衰竭患者, 根据随机数字表法分为两组。对照组 (70 例) 患者口服沙库巴曲缬沙坦钠治疗, 观察组 (73 例) 患者在对照组的基础上联合达格列净治疗, 两组患者均持续治疗 3 个月。比较两组患者临床疗效, 治疗前后的心功能指标、心力衰竭标志物、6 min 步行距离, 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床治疗总有效率高于对照组; 与治疗前比, 两组患者治疗后左心室射血分数 (LVEF) 均升高, 左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD) 均缩短, 且与对照组比, 观察组 LVEF 更高, LVEDD、LVESD 均更短; 与治疗前比, 治疗后两组患者血浆脑钠肽 (BNP)、氨基末端-B 型脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平均降低, 且与对照组比, 观察组均更低; 与治疗前比, 治疗后两组患者 6 min 步行距离均更长, 且观察组长于对照组 (均 $P<0.05$); 两组患者不良反应总发生率经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭可明显提高疗效, 降低心力衰竭标志物指标水平, 改善患者心功能, 且不会增加不良反应。

【关键词】 达格列净; 沙库巴曲缬沙坦; 慢性心力衰竭; 心功能; 安全性

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.05.0072.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.05.024

慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 是一种心脏泵血功能逐渐减退的综合征, 通常由心脏肌肉损伤、心脏瓣膜问题或高血压等导致。药物治疗和非药物治疗是 CHF 主要治疗方法, 其中非药物治疗方法包括心脏再同步化治疗、植入式心脏除颤器和心脏移植等。CHF 采用非药物治疗方法, 不仅费用高且不良反应多, 存在诸多局限性。沙库巴曲缬沙坦钠是治疗 CHF 的常见药物, 通过提高利钠肽系统的活性来扩张血管, 减轻心脏负担, 同时通过阻断血管紧张素 II 的作用来保护心脏, 改善心脏结构和功能, 但是长期使用利尿药容易导致电解质紊乱^[1]。近年来, 达格列净也逐渐应用于治疗 CHF 中, 除了治疗糖尿病外, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂还可保护肾脏, 利尿效应有利于减轻心脏负担, 降低血容量, 减轻血管压力, 对心血管疾病有一定的益处^[2]。但是, 目前两者联合使用治疗 CHF 的报道尚少, 治疗机制的研究也不够深入。基于此, 本研究旨在探究达格列净联合沙库巴曲缬沙坦对 CHF 患者的应用效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取灌南县人民医院 2022 年 3 月至 2023 年 4 月收治的 143 例 CHF 患者, 根据随机数字表法分为两组。对照组 (70 例) 患者中男性 35 例, 女性 35 例; 年

龄 45~76 岁, 平均 (64.41 ± 8.42) 岁; BMI $20 \sim 24 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(22.98 \pm 1.13) \text{ kg/m}^2$ 。观察组 (73 例) 患者中男性 39 例, 女性 34 例; 年龄 44~77 岁, 平均 (64.35 ± 8.36) 岁; BMI $21 \sim 25 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(23.16 \pm 1.14) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者一般资料经比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 可比。纳入标准: (1) 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[3] 中 CHF 的相关诊断标准, 结合临床症状确诊为 CHF; (2) 美国纽约心脏病学会 (NYHA) II ~ IV 级^[4]; (3) 在接受达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗前至少 3 个月稳定使用其他 CHF 治疗药物。排除标准: (1) 合并严重的肝、肾、肺部疾病; (2) 对达格列净或沙库巴曲缬沙坦有过敏反应或过敏史; (3) 孕妇或哺乳期女性; (4) 表现出不稳定的 CHF 症状, 或在最近 3 个月内有急性心血管事件。本研究经灌南县人民医院医学伦理委员会批准实施, 且所有患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均进行饮食指导, 强调患者多注意休息, 基础 CHF 治疗方案包括 β -受体阻滞剂, 口服呋塞米片 (河北东风药业有限公司, 国药准字 H13021856, 规格: 20 mg/片) 20 mg/次, 1 次/d; 酒石酸美托洛尔片 (阿斯利康制药有限公司, 国药准字 H32025392, 规格: 0.1 g/片) 0.1 g/次, 2 次/d; 螺内酯片 (广州康和药业有限公司, 国药准字 H44023416, 规

格：20 mg/片) 20 mg/次, 1 次/d。对照组患者增加口服沙库巴曲缬沙坦钠片[齐鲁制药(海南)有限公司, 国药准字 H20234426, 规格: 50 mg/片] 50 mg/次, 2 次/d, 治疗 1 个月后若无显著不适症状, 剂量从 50 mg/次增加至 200 mg/次, 注意之后均不超过 200 mg/次剂量。观察组患者在对照组的基础上增加达格列净片(山东鲁抗医药股份有限公司, 国药准字 H20213815, 规格: 5 mg/片) 5 mg/次, 1 次/d, 服药 1 个月后根据患者耐受情况, 剂量从 5 mg/次增至 10 mg/次。两组患者均持续治疗 3 个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[3], 将临床疗法分为 3 个等级。显效: CHF 患者治疗后, 行动受限、腿部肿胀、昏睡乏力症状治愈, 心功能显著提升(评级提升 2 级以上); 有效: CHF 患者治疗后, 行动受限、腿部肿胀、昏睡乏力症状有一定减轻, 心功能有所提升(评级提升 1 级); 无效: CHF 患者治疗后行动受限、腿部肿胀、昏睡乏力症状无改善, 心功能评级无改变。总有效率=[(显效+有效)例数/总例数]×100%。(2)心功能指标。通过彩色超声诊断系统[飞利浦(中国)投资有限公司, 国食药监械(进)字 2013 第 3231234 号, 型号:iE Elite]于治疗前和治疗 3 个月后检测两组患者左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)。(3)心力衰竭标志物与 6 min 步行距离。分别抽取两组患者治疗前及治疗后 3 个月清晨空腹时静脉血液 5 mL, 抗凝处理后离心(3 000 r/min, 10 min), 得血浆, 通过酶联吸附法检测血浆脑钠肽(BNP)、氨基末端-B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。分别于治疗前与治疗 3 个月后采用步行试验测量并比较两组患者 6 min 步行距离。(4)不良反应。记录并比较两组患者低血压、肾功能损

伤、恶心呕吐、皮疹发生情况。不良反应总发生率为各项不良反应发生情况之和。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据, 计数资料以[例(%)]表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 与对照组比, 观察组患者临床治疗总有效率更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	70	17(24.29)	38(54.29)	15(21.43)	55(78.57)
观察组	73	30(41.10)	40(54.79)	3(4.11)	70(95.89)
χ^2 值					9.741
P 值					<0.05

2.2 两组患者心功能指标比较 与治疗前比, 两组患者治疗后 LVEF 均升高, LVEDD、LVESD 均缩短, 且相比于对照组, 观察组 LVEF 更高, LVEDD、LVESD 均更短, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者心力衰竭标志物与 6 min 步行距离比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血浆 BNP、NT-proBNP 水平均降低, 6 min 步行距离均延长, 且相比于对照组, 观察组血浆 BNP、NT-proBNP 水平均更低, 6 min 步行距离更长, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 3。

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

表 2 两组患者心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF(%)		LVEDD(mm)		LVESD(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	34.12±4.41	42.89±4.30*	60.55±5.75	56.13±5.98*	54.35±5.65*	44.11±5.72*
观察组	73	35.05±4.54	44.71±4.76*	60.96±5.17	49.67±5.85*	53.52±5.91*	41.16±5.65*
t 值		1.242	2.396	0.449	6.530	0.858	3.102
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。LVEF: 左心室射血分数; LVEDD: 左心室舒张末期内径; LVESD: 左心室收缩末期内径。

表 3 两组患者心力衰竭标志物与 6 min 步行距离比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BNP(ng/L)		NT-proBNP(ng/L)		6 min 步行距离(m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	1 273.24±284.59	826.1±171.76*	3 231.24±460.12	2 056.33±412.61*	278.47±30.04	349.45±30.75*
观察组	73	1 300.05±311.95	600.36±149.8*	3 191.67±441.29	1 597.58±278.09*	281.91±29.44	379.06±36.74*
t 值		0.536	8.386	0.525	7.826	0.691	5.235
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P < 0.05$ 。BNP: 脑钠肽; NT-proBNP: 氨基末端-B 型脑钠肽前体。

表 4 两组患者不良反应总发生率比较 [例 (%)]

组别	例数	低血压	肾功能损伤	恶心呕吐	皮疹	总发生
对照组	70	2(2.86)	1(1.43)	2(2.86)	2(2.86)	7(10.00)
观察组	73	1(1.37)	1(1.37)	2(2.74)	2(2.74)	6(8.22)
χ^2 值						0.137
P 值						>0.05

3 讨论

CHF 患者随病情进展心脏结构和功能发生改变，进而影响泵血效率，患者可能会出现呼吸困难、水肿、疲劳和其他症状。CHF 临床治疗目标是减轻症状、控制疾病进展、改善患者的生活质量。沙库巴曲缬沙坦钠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^[5]。此药物通常用于 CHF 患者，以改善症状和降低 CHF 加重的风险，通过提高利钠肽系统的活性来扩张血管，减轻心脏负担，同时通过阻断血管紧张素Ⅱ的作用来保护心脏，改善心脏结构和功能^[6]。达格列净的药物机制是通过阻断肾脏中的 SGLT2，促使得肾脏排出过多的葡萄糖，降低血糖水平^[7]。除了治疗糖尿病外，SGLT2 抑制剂还可保护肾脏，利尿效应有助于减轻心脏负担，降低血容量，减轻血管压力，对心血管疾病具有一定的益处，SGLT2 抑制剂已经被证明可以降低 CHF 患者住院率和心血管死亡率，并改善患者的心血管健康状况^[8]。

本研究结果显示，观察组患者临床疗效高于对照组，在心功能指标方面，治疗 3 个月后观察组 LVEF 高于对照组，LVEDD、LVESD 均短于对照组，6 min 步行距离显著长于对照组，且两组患者不良反应总发生率差异无统计学意义，说明达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗 CHF 效果更好，可改善心功能且不会增加不良反应发生情况。分析其原因，达格列净属于 SGLT2 抑制剂，可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收，使过量葡萄糖从尿液中排出，且具有抗炎效果；达格列净联合沙库巴曲缬沙坦可能对心脏的结构和功能产生更为显著的影响，提高 LVEF，缩短 LVEDD、LVESD，从而促进心脏的有效收缩和舒张。可进一步提高临床治疗效果，改善心脏功能指标^[9-10]。另外，联合用药可能产生更全面的治疗效果，增加患者的运动耐受性，提高心功能恢复效果。

血浆 BNP 和 NT-proBNP 是心肌损伤的标志物，在慢性重症 CHF 患者中，当心肌细胞受损时，左心室会大量释放这些标志物，且半衰期较长，因此在体内停留时间较长，但其生物活性较低。本研究结果显示，治疗后观察组血浆 BNP、NT-proBNP 水平均更低，说明两者联合用药，可改善内皮细胞功能，进而缓解心肌损伤。分析其原因，沙库巴曲缬沙坦钠是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂，能

够扩张血管、降低血压，并通过阻断血管紧张素Ⅱ受体，提高利钠肽系统活性，而达格列净作为 SGLT2 抑制剂，不仅有利尿作用，还能通过多种途径改善心血管系统，包括减轻心脏负担、改善心脏结构和功能；另外达格列净具有降低炎症反应作用，可改善 CHF 患者体内炎症因子水平，而沙库巴曲缬沙坦联合达格列净可改善心肌代谢、促进水钠排泄，改善心衰病情，炎症因子水平下降有助于延缓 CHF 病情进展^[11]。

综上，达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗 CHF 可明显提高疗效，降低患 CHF 标志物水平，改善心功能，且安全性良好，值得临床推广使用。

参考文献

[1] 周峻,金延.沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性左心衰竭合并肾衰竭的临床疗效及安全性观察[J].贵州医药,2021,45(4):538-539.

[2] 林子川.达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠对慢性心力衰竭合并糖尿病患者心脏功能及血糖波动的影响[J].中外医学研究,2023,21(17):43-46.

[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.

[4] 许鹏,陈敏.不同 NYHA 心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项、PCT、BNP 水平变化及临床意义[J].海南医学,2021,32(19):2488-2491.

[5] 陈路佳.达格列净联合沙库巴曲缬沙坦治疗急性心力衰竭的临床效果及对心功能的影响[J].临床合理用药,2023,16(28):35-38.

[6] 杨莉,王瑶,孙晓慧,等.达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数降低心力衰竭的临床效果[J].临床医学研究与实践,2023,8(27):37-40.

[7] 陆洋,顾顺忠,颜永进,等.达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗冠心病合并慢性心力衰竭的临床研究[J].中外医疗,2023,42(24):94-97.

[8] 胡成坤.达格列净联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心力衰竭患者的效果[J].中国民康医学,2023,35(15):21-24.

[9] 易兴娟.达格列净治疗非糖尿病慢性心力衰竭患者的临床疗效评价[D].太原:山西医科大学,2022.

[10] 王建丽,周琳,肖小玲,等.沙库巴曲缬沙坦联合达格列净对射血分数减低型心衰不伴糖尿病患者的疗效[J].西安交通大学学报(医学版),2023,44(3):415-420.

[11] 张梓桑,王腾,陶宁超,等.沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的临床观察[J].岭南心血管病杂志,2023,29(3):236-241,266.