

冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床观察

曹俊雄*,朱志军#,吴丹宁(解放军第117医院心内科,杭州 310000)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1091-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.25

摘要 目的:观察冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床疗效与安全性,考察该联合用药对患者血清尿酸(UA)与脑钠肽(BNP)水平的影响。方法:68例急性心力衰竭患者依据抽签法随机分为观察组与对照组,各34例。两组患者均给予常规治疗,在此基础上对照组患者给予左西孟旦注射液5 ml加入0.9%氯化钠注射液45 ml中持续微泵注射:开始后第1 h内泵注速率为12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,之后以0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速率持续给药23 h;观察组患者在对照组基础上给予冻干重组人脑利钠肽1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉冲击,之后以7.5 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速率持续静脉滴注3~7 d。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血清UA、BNP与心功能指标的变化,以及用药安全性。结果:治疗后,观察组患者的总有效率(94.11%)显著高于对照组(70.59%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的血清UA与BNP水平改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的每搏输出量与左心室射血分数明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的不良反应发生率(2.94%)与对照组(5.88%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭临床疗效明显、安全性高。

关键词 冻干重组人脑利钠肽;左西孟旦;联合用药;急性心力衰竭;尿酸;脑钠肽

Clinical Observation of rhBNP Combined with Levosimendan in the Treatment of Acute Heart Failure

CAO Junxiong, ZHU Zhijun, WU Danning (Dept. of Cardiology, No. 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of rhBNP combined with levosimendan in the treatment of acute heart failure, and to investigate the effects of drug combination on serum UA and BNP levels. METHODS: 68 patients with acute heart failure were randomly divided into observation group and control group, with 34 cases in each group. Both groups received routine treatment; control group was additionally given Levosimendan injection 5 ml added into 0.9% Sodium chloride injection 45 ml with persistent micropump injection: at pump rate of 12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ within first 1 h, and then at pump rate of 0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ for consecutive 23 h; observation group was additionally given rhBNP 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ for intravenous shock, and then given consecutive intravenous injection of rhBNP at rate of 7.5 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ continuous 3-7 days on the basis of control group. Clinical efficacy of 2 groups were observed, and serum levels of UA and BNP, heart function index, the safety of drug use were observed before and after treatment. RESULTS: After treatment, total effective rate of observation group (94.11%) was significantly higher than that of control group (70.59%), with statistical significance ($P<0.05$). The improvement of serum levels of UA and BNP in observation group was more significant than in control group, with statistical significance ($P<0.05$). The stroke volume and left ventricular ejection fraction of observation group were significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between observation group (2.94%) and control group (5.88%) ($P>0.05$). CONCLUSIONS: rhBNP combined with levosimendan have significant clinical efficacy and high safety in the treatment of acute heart failure.

KEYWORDS rhBNP; Levosimendan; Drug combination; Acute heart failure; UA; BNP

随着现代社会的发展和人口老龄化的日益加重,急性心力衰竭患者的数量也在不断增长。该病多发于老年人群,是一种常伴有肺部毛细血管楔压增加、心脏输出减少、组织充血等临床症状的临床综合征^[1]。心力衰竭主要分为两种:急性起病及慢性心脏衰竭的急性失代偿^[2]。患者一旦确诊为急性心力衰竭,既要承受病痛的折磨,还要承受巨大的经济负担。因此,

* 主治医师。研究方向:心功能不全、心力衰竭。电话:0571-87348710。E-mail:6757167@qq.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:冠心病。电话:0571-87348704。E-mail:zhuzj0001@163.com

寻找一种有效、经济的方法来治疗急性心力衰竭成为医疗工作者关注的重点。目前,临床常使用冻干重组人脑利钠肽和左西孟旦作为急性心力衰竭的治疗用药,但有关这两种药物疗效的临床研究报道较少。本研究主要观察了冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭的临床疗效与安全性,考察了该联合用药对患者血清尿酸(UA)与脑钠肽(BNP)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)所有患者均符合《急性心力衰竭诊断和治

疗指南(2010)》^[3]诊断标准;(2)年龄18~70岁;(3)左室射血分数(LVEF)≤40%;(4)左室舒张末径(LVDd)≥60 mm。

排除标准:(1)严重心律失常、严重心包病变、严重心脏瓣膜疾病患者;(2)严重肝、肾功能不全等患者。

1.2 研究对象

选择我院2012年3月—2015年9月收诊的急性心力衰竭患者68例,按照抽签法随机分为观察组与对照组,各34例。两组患者的性别、年龄、心功能分级、心力衰竭原发病等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会审核批准,患者家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s, n=34$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	年龄,岁	性别(男/女),例	心功能分级(Ⅲ/Ⅳ),例	心力衰竭原发病(高血压/冠心病/扩心病),例
观察组	62.8±11.3	18/16	10/24	12/13/9
对照组	61.2±9.9	19/15	12/22	14/10/10
t/χ^2	0.621 0	0.059 3	0.268 8	0.602 2
P	0.536 7	0.807 6	0.604 2	0.740 0

1.3 治疗方法

两组患者均给予吸氧及血压、心电图监护等常规治疗,并建立静脉通路,根据患者的具体情况给予地高辛、利尿药、硝酸酯类等基础药物治疗。对照组患者在常规治疗的基础上,给予左西孟旦注射液(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20100043,批号:20100429,规格:5 ml:12.5 mg)5 ml加入0.9%氯化钠注射液45 ml中持续微泵注射:开始后第1 h内泵注速率为12 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,之后以0.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速率持续给药23 h。观察组患者在对照组基础上,给予冻干重组人脑利钠肽(商品名:新活素,成都诺迪康生物制药有限公司,批准文号:国药准字S20050033,批号:20111026,规格:0.5 mg)1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉冲击,之后以7.5 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速率持续静脉滴注3~7 d。

1.4 观察指标

观察并记录两组患者的基础用药状况、治疗后的临床疗效、治疗前后血清UA与BNP水平、心功能指标及不良反应。

1.5 疗效评定标准^[4]

显效:患者各项身体机能趋于稳定,无明显不适感;有效:患者各项身体机能较为稳定,但有轻微不适感;无效:患者接受治疗后症状无明显改变,需要辅以其他药物或临床治疗方法。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

应用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验;等级资料的比较采用秩和检验(Wilcoxon两样本比较法)。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础用药比较

两组患者基础用药略有不同,但基础用药方案之间的比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者基础用药比较见表2。

2.2 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为94.11%,明显高于对照组(70.59%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表3。

表2 两组患者基础用药比较[例(%), $n=34$]

Tab 2 Comparison of basic medication between 2 groups [case(%), $n=34$]

组别	地高辛	利尿药	血管紧张素受体拮抗药(ARB)	血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)	硝酸酯类
观察组	14(41.18)	22(64.71)	2(5.89)	20(58.82)	11(32.35)
对照组	15(44.12)	20(58.82)	4(11.76)	18(52.94)	12(35.29)
χ^2	0.060 1	0.249 1	0.731 2	0.238 6	0.007 6
P	0.806 3	0.617 7	0.392 5	0.625 2	0.930 4

表3 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=34$]

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%), $n=34$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
观察组	24(70.59)	8(23.52)	2(5.88)	32(94.11)
对照组	15(44.12)	9(26.47)	10(29.41)	24(70.59)
u				2.538 5
P				0.011 1

2.3 两组患者治疗前后血清UA与BNP水平比较

治疗前,两组患者的血清UA、BNP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的血清UA、BNP水平均明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);其中,观察组患者的血清UA、BNP水平降低程度明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后血清UA与BNP水平比较见表4。

表4 两组患者治疗前后血清UA与BNP水平比较($\bar{x}\pm s, n=34$)

Tab 4 Comparison of serum UA and BNP levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s, n=34$)

组别	UA, $\mu\text{g}/\text{ml}$		BNP, pg/ml	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	458±67	396±52*	1 892.12±1 257.29	796.25±812.46*
对照组	486±72	341±87*	1 692.76±1 479.82	1 198.64±1 357.23*
t	1.660 0	3.164 1	0.598 6	2.790 6
P	0.101 7	0.002 4	0.551 5	0.004 2

注:与治疗前比较, * $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前及治疗24 h后心功能指标比较

治疗前,两组患者的每搏输出量、LVEF比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗24 h后,观察组患者的每搏输出量和LVEF均得到了较大改善,但对照组患者该两项心功能指标未有明显变化,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前及治疗24 h后心功能指标比较见表5。

2.5 不良反应

对照组患者中有1例出现头痛、1例出现低血压,不良反应发生率为5.88%;观察组患者中有1例出现低血压,不良反应发生率为2.94%,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者经及时调整用药剂量,不良反应症状均得到缓解,表明其安全性良好。

3 讨论

急性心力衰竭具有发病快、病情重、难治愈等特点,患者

表5 两组患者治疗前及治疗24 h后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

Tab 5 Comparison of haert function index between 2 groups before and 24 h after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=34$)

组别	每搏输出量,ml		LVEF,%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61±29	73±26*	31±3	36±5*
对照组	62±27	61±20	32±4	31±5
<i>t</i>	0.147 2	2.133 1	1.166 2	4.123 1
<i>P</i>	0.883 5	0.036 6	0.247 7	0.000 1

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

发病时一旦得不到及时、科学的救治,极易致命^[5-6]。因此,做好急性心力衰竭发病机制的研究及预防工作,有着非常重要的意义。目前,临床常选用左西孟旦作为急性心力衰竭的治疗用药,可与患者体内的肌钙蛋白C相结合,增强收缩蛋白对钙离子(Ca^{2+})的敏感性,增加心肌的收缩能力,并且在此过程中不影响细胞内 Ca^{2+} 及环磷酸腺苷的浓度,不影响患者的心率及心肌的耗氧量^[7-8]。

冻干重组人脑利钠肽是运用DNA重组技术所合成的一种B型利钠肽,通过与患者体内的利钠肽受体相结合,起到明显扩张血管及排钠利尿之功效^[9]。临床医学研究指出,冻干重组人脑利钠肽是一种治疗急性心力衰竭的良药,其药效快、疗效显著且不良反应少,可有效改善心力衰竭患者的临床症状及血流动力学特点^[10]。采用冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦作为急性心力衰竭的治疗用药,疗效显著且安全性高^[11]。本研究结果显示,急性心力衰竭患者在接受冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗后,其总有效率高达94.11%,远高于仅接受左西孟旦治疗的总有效率(70.59%)。

有研究指出,低剂量的冻干重组人脑利钠肽有降低去甲肾上腺素及血浆醛固酮水平的作用^[12];另有研究显示,冻干重组人脑利钠肽可有效改善患者血流动力学等异常症状,且几乎不影响肾上腺素、血浆醛固酮及儿茶酚胺等参数水平,在治疗急性心力衰竭的过程中有良好的临床效果^[13];并且,急性心力衰竭患者在接受冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗后,其每搏输出量及LVEF均可得到有效的改善。本研究结果显示,患者在接受联合用药治疗后,其血清UA和BNP水平均明显降低,每搏输出量与LVEF均获得了良好的改善,且该4种参数的改善程度均明显优于仅接受左西孟旦治疗的患者。

目前,有关冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的安全性探讨仍在继续。冻干重组人脑利钠肽所引起的不良反应与其剂量呈现正相关。患者出现不良反应后,只要及时减少药量,症状均能得到缓解^[14]。有研究指出,采用冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭,其药效比传统用药硝酸甘油更加有效,其安全性也更值得信赖^[15]。本研究结果显示,患者在接受冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗后,仅有1例患者出现了不良反应,且在及时控制药量后症状便得以缓解,表明该联合用药安全性高、值得信赖。

综上所述,冻干重组人脑利钠肽联合左西孟旦治疗急性心力衰竭具有良好的临床效果,且安全性高,用药前景良好。

本研究不足之处在于样本较小及试验中存在测量等误差,从而导致试验结果不够精确,因此所得结论尚待今后的大样本、多中心试验进一步论证。

参考文献

- [1] 卢永昕.2010年心力衰竭主要临床研究及其启示[J].临床心血管病杂志,2011,27(4):241.
- [2] 梁海青,郭牧,张云强,等.急性心力衰竭患者医院感染对预后的影响分析[J].中华医院感染学杂志,2013,23(14):3 352.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编委会.急性心力衰竭诊断和治疗指南:2010[J].中国实用乡村医生杂志,2013,19(12):1.
- [4] 任古松,张春霞.左西孟旦治疗老年重度心力衰竭的疗效及安全性分析[J].天津医药,2012,40(11):1 169.
- [5] 王云飞,姜凤伟,刘仁光,等.左西孟旦治疗重度失代偿性心力衰竭的临床观察[C]//第八届全国中西医结合灾害急救危重病医学学术会议论文集.大连,中国中西医结合学会,2012:355-358.
- [6] 卢永昕.2013年心力衰竭研究热点[J].临床心血管病杂志,2014,30(4):275.
- [7] 郭牧,张云强,梁海青,等.左西孟旦联合重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床研究[J].临床心血管病杂志,2014,30(4):286.
- [8] 马兰,金振一,金壹伍,等.左西孟旦对急性失代偿性心力衰竭患者心率变异性的影响[J].中国循环杂志,2014,29(3):198.
- [9] D'Errico MP, Petruzzelli MF, Gianicolo EA, et al. Kinetics of B-type natriuretic peptide plasma levels in patients with left-sided breast cancer treated with radiation therapy: results after one-year follow up[J]. *Int J Radiat Biol*, 2015,91(10):804.
- [10] 肖勇强,黄建清.重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭临床观察[J].实用临床医药杂志,2014,18(2):74.
- [11] 甘天翊,张健.心力衰竭新药临床应用现状[J].中国实用内科杂志,2014,34(7):648.
- [12] 付龙,郭亮,张月兰.重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的血流动力学改变及临床疗效研究[J].中国全科医学,2014,17(17):1 984.
- [13] Sun YP, Wei CP, Ma SC, et al. Effect of Carvedilol on serum heart-type fatty acid-binding protein, brain natriuretic peptide, and cardiac function in patients with chronic heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65(5): 480.
- [14] 张城,陈鹏,陈宇.重组人心钠肽治疗心力衰竭的临床效果[J].中国老年学杂志,2014,34(16):4 428.
- [15] 郑淑霞,吴宝花.心力衰竭患者血浆脑钠肽与血清尿酸水平的临床意义探讨[J].实用心脑血管病杂志,2009,17(9):802.

(收稿日期:2015-05-27 修回日期:2015-11-02)

(编辑:胡晓霖)