

沙库巴曲缬沙坦治疗难治性心力衰竭的临床研究

赵晓琴

天津市第二医院, 天津 300150

摘要: **目的** 观察沙库巴曲缬沙坦钠片治疗难治性心力衰竭的临床疗效。**方法** 选取2018年10月—2019年10月在天津市第二医院心内科住院治疗的共84例难治性心力衰竭患者为研究对象, 入选患者按照随机数字法分为对照组44例、治疗组40例。对照组口服马来酸依那普利片, 起始剂量10 mg/次, 2次/d, 根据血压情况增加到患者能承受的最大剂量。治疗组口服沙库巴曲缬沙坦钠片, 起始剂量25~50 mg/次, 2次/d, 根据血压、患者耐受性逐渐加量, 最大剂量400 mg/d。两组患者连续治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的心功能指标[左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)和左心室后壁厚度(LVPW)]、血清因子[血浆N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血浆去甲肾上腺素(NE)、血管紧张素II(Ang II)和醛固酮(ALD)]和明尼苏达生活质量评分(MLHFQ)。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为88.63%、95.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组的LVEF均显著增高, LVEDD、LVPW均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组LVEF显著高于对照组, LVEDD、LVPW显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比, 两组血清NT-proBNP、NE、Ang II和ALD水平均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清NT-proBNP、NE、Ang II、ALD水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比, 对照组与治疗组MLHFQ均显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组MLHFQ显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦钠片治疗难治性心力衰竭可明显改善患者的临床症状, 提高心功能, 改善心室重塑, 提高生活质量, 具有临床推广使用价值。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦钠片; 马来酸依那普利片; 难治性心力衰竭; 心脏功能; 血清因子; 生活质量

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)06-1146-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.06.019

Clinical study on sacubitril valsartan in treatment of refractory heart failure

ZHAO Xiao-qin

Tianjin 2th Hospital, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Sacubitril Valsartan Sodium Tablets in treatment of refractory heart failure.

Methods Patients (84 cases) with refractory heart failure in Tianjin 2th Hospital from October 2018 to October 2019 were randomly divided into the control group (44 cases) and the treatment group (40 cases). Patients in the control group were *po* administered with Enalapril Maleate Tablets, starting dosage 10 mg/time, twice daily, and according to blood pressure, increased to the maximum dose that the patient could bear. Patients in the treatment group were *po* administered with Sacubitril Valsartan Sodium Tablets, starting dosage 25—50 mg/time, twice daily, then according to blood pressure and patient tolerance, the dosage was gradually increased, with a maximum dose of 400 mg/d. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and cardiac function indexes (LVEF, LVEDD, and LVPW), serum factors (NT-proBNP, NE, AngII, and ALD), and MLHFQ in two groups were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rate of the control and treatment group was 88.63% and 95.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in the two groups were significantly increased, but LVEDD and LVPW were significantly decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, LVEF in the treatment group was significantly higher than that in the control group, but LVEDD and LVPW in the treatment group were significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NT-proBNP, NE, Ang II, and ALD of the two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of NT-proBNP, NE, Ang II, and ALD of the treatment group were significantly

收稿日期: 2020-03-29

作者简介: 赵晓琴(1978—)女, 副主任医师, 医学硕士, 从事临床内科工作。E-mail: 15822746297@163.com

lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, MLHFQ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, MLHFQ in the treatment group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril Valsartan Sodium Tablets has clinical curative effect in treatment of refractory heart failure, can significantly improve the clinical symptoms and cardiac function, improve ventricular remodeling and improve the quality of life, which is worthy of clinical application.

Key words: Sacubitril Valsartan Sodium Tablets; Enalapril Maleate Tablets; refractory heart failure; cardiac function; serum factor; quality of life

心力衰竭是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因,是21世纪心血管领域的两大挑战之一。近年来心力衰竭的治疗方法不断更新,尤其是血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂的联合应用,使得心力衰竭的重复住院率明显减少,然而部分患者经内科优化治疗,仍有症状,需长期、反复住院,对于这类难治性心力衰竭患者,临床治疗的创新尤为迫切。沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,作为心力衰竭的创新治疗对心室重塑的改善起到了极其重要的作用。本研究选取在天津市第二医院心内科住院治疗的共84例难治性心力衰竭患者为研究对象,观察沙库巴曲缬沙坦钠片治疗难治性心力衰竭的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月—2019年10月在天津市第二医院心内科住院治疗的共84例难治性心力衰竭患者为研究对象。其中男48例,女36例;年龄53~78岁,平均年龄(63.86 ± 11.32)岁;病程3~16年,平均病程(9.32 ± 4.83)年。试验前研究对象均被充分告知试验目的以及可能产生的不良反应,并签订知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)所有患者均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2014》中的诊断标准^[1];(2)心力衰竭病程 ≥ 3 年,每年因急性心力衰竭住院次数3次及以上;(3)美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级II~IV级;(4)年龄50~80岁;(5)无肝、肾功能异常。

排除标准:(1)心肌炎、心源性休克、血流动力学不稳定或症状性低血压[收缩压小于100 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 133 \text{ Pa}$)];(2)严重原发性心脏瓣膜疾病、肥厚性心肌病、限制性心肌病、缩窄性心包炎、心肌淀粉样变性等其他心血管疾病;未控制的严重感染、严重的肺部疾病、重度贫血、甲状腺功能异

常、恶性肿瘤等疾病;(3)对沙库巴曲缬沙坦过敏或有禁忌证者;(4)治疗依从性过差者。

1.3 分组方法

入选患者按照随机数字法分为对照组44例、治疗组40例。其中对照组男24例,女20例;年龄54~78岁,平均(64.02 ± 11.68)岁;病程4~16年,平均(9.02 ± 5.13)年;平均体质量(63.73 ± 13.58)kg;心功能NYHA等级II、III、IV级分别为21、18、5例。治疗组男24例,女16例;年龄53~75岁,平均(62.45 ± 10.26)岁;病程3~15年,平均(8.62 ± 4.21)年;平均体质量(64.85 ± 11.78)kg;心功能NYHA等级II、III、IV级分别为18、19、3例。两组患者在性别、年龄、病程、体质量和心功能等方面比较差异均无统计学意义,入选的两组病例间具有临床可比性。

1.4 治疗方法

两组患者入院后均给予标准化抗心力衰竭治疗,无禁忌证者均使用醛固酮受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂。对照组口服马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号17063011),起始剂量10 mg/次,2次/d,根据血压情况增加到患者能承受的最大剂量。治疗组口服沙库巴曲缬沙坦钠片(北京诺华制药有限公司分包装,规格100 mg/片,产品批号SDF708),入组时使用ACEI或ARB的患者停用ACEI或ARB 36 h后开始加用沙库巴曲缬沙坦钠片,起始剂量25~50 mg/次,2次/d,根据血压、患者耐受性逐渐加量,最大剂量为400 mg/d。两组患者连续治疗6个月。

1.5 临床疗效评价标准

疗效评价根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》标准^[2]。显效:患者临床症状消失, NYHA心功能分级改善 ≥ 2 级或心功能正常;有效:患者临床症状明显改善, NYHA心功能分级改善 ≥ 1 级;无效:患者临床症状、NYHA心功能分级无改善。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 心功能指标 由同一名经验丰富的医师使用德国西门子 EPIQ 7 型心脏多普勒彩色超声仪对两组患者治疗前后的心功能变化进行检测,检测指标包括左室射血分数 (LVEF)、左室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室后壁厚度 (LVPW)。

1.6.2 血清因子指标 空腹采血,检验治疗前后两组患者的血浆 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) (电化学发光免疫法)、血浆去甲肾上腺素 (NE) (酶联免疫吸附分析法)、血管紧张素 II (Ang II) (放射免疫法)、醛固酮 (ALD) (放射免疫法) 水平。

1.6.3 生活质量 采用明尼苏达生活质量评分表 (MLHFQ) 评估治疗前后生活质量,该表由 21 个简单问题组成,包括体力、社会、情绪和经济方面的限制性项目,评分越高则生活质量越差^[3]。

1.7 不良反应观察

治疗前后检查并记录心电图,尿、便常规,肝、肾功能等指标。

1.8 统计学方法

利用 SPSS 20 软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的比较采用 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,对照组显效 21 例,有效 18 例,总有效率 88.63%,治疗组显效 24 例,有效 14 例,总有

效率 95.00%,治疗组的总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者心功能指标比较

与治疗前相比,两组的 LVEF 均显著增高,LVEDD、LVPW 均显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组 LVEF 显著高于对照组,LVEDD、LVPW 显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清因子水平比较

与治疗前相比,两组血清 NT-proBNP、NE、Ang II 和 ALD 水平均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清 NT-proBNP、NE、Ang II、ALD 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者生活质量评分比较

与治疗前相比,对照组、治疗组 MLHFQ 均显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组 MLHFQ 显著低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 不良反应情况

治疗组和对对照组患者在治疗前后均行心电图、肝功能、肾功能、大小便常规检查,两组在治疗前后各项化验结果均未见异常改变。低血压是本研究中最明显的不良反应,治疗组患者低血压发生率为 4.8%,发生低血压的患者无明显不适主诉,减少药物剂量可以纠正。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	44	21	18	5	88.63
治疗	40	24	14	2	95.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cardiac function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	LVEF/%	LVEDD/mm	LVPW/mm
对照	44	治疗前	40.22 ± 3.50	49.50 ± 5.72	10.24 ± 2.14
		治疗后	44.26 ± 4.68*	46.36 ± 4.82*	9.84 ± 2.58*
治疗	40	治疗前	40.52 ± 3.44	48.65 ± 5.62	10.56 ± 1.82
		治疗后	50.28 ± 5.84*▲	43.22 ± 5.48*▲	8.90 ± 1.64*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on serum factors level between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	NE/(μg·L ⁻¹)	AngII/(ng·L ⁻¹)	ALD/(ng·L ⁻¹)
对照	44	治疗前	5 228.52 ± 889.44	72.68 ± 8.49	62.48 ± 4.53	39.28 ± 3.37
		治疗后	3 436.48 ± 502.60*	68.53 ± 6.42*	58.41 ± 3.32*	37.32 ± 2.75*
治疗	40	治疗前	5 542.98 ± 956.24	69.32 ± 4.68	64.23 ± 4.64	34.63 ± 2.74
		治疗后	2 683.58 ± 548.63*▲	46.83 ± 3.98*▲	53.33 ± 2.34*▲	27.68 ± 1.62*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组MLHFQ评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on MLHFQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	MLHFQ 评分	
		治疗前	治疗后
对照	44	68 ± 12	44 ± 8*
治疗	40	66 ± 7	38 ± 8*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体拮抗剂(ARB)缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂(NEPI)沙库巴曲结合的盐复合物,可以同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,起到利钠利尿、舒张血管以及预防、逆转心室重塑的作用。2017年,美国心脏病学会/美国心脏协会指南中推荐ACEI/ARB/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)联合 β 受体阻滞剂可降低慢性射血分数降低的心力衰竭患者发病率、死亡率,对于慢性有症状的射血分数降低的心力衰竭(NYHA心功能分级II或III级)且对ACEI/ARB耐受的,使用ARNI代替ACEI/ARB可进一步降低其发病率、死亡率^[4]。2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南中提出,对于NYHA II~III级、有症状的射血分数降低的心力衰竭患者若能够耐受ACEI/ARB,推荐以ARNI替代ACEI/ARB,以进一步减少心力衰竭的发病率、死亡率^[5]。目前沙库巴曲缬沙坦在我国上市时间较短,临床经验仍不足,本研究针对难治性心力衰竭患者给予联合沙库巴曲缬沙坦的规范治疗,旨在为该类药物的心力衰竭治疗提供临床参考。

国内外指南均推荐“金三角”方案作为慢性心衰的标准治疗方案,但经过标准规范的治疗后,心力衰竭5年生存率依然很低(约50%)^[6]。2014年PARADIGM-HF研究首次在欧洲心脏病学会年会上

提出,心力衰竭治疗中使用沙库巴曲缬沙坦较依那普利心血管死亡率减少20%,因心力衰竭再住院率减少21%($P < 0.001$)^[7]。本研究结果显示,治疗组患者的总有效率达95%,LVEF显著升高,LVEDD、LVPW显著降低,在心脏结构方面体现出卓越的优势,提示沙库巴曲缬沙坦较依那普利可以更有效地改善心衰患者的临床疗效,增加射血分数,改善心室重塑。此结果与国外研究相符。因观察时间较短,未能就心血管死亡率、心力衰竭再住院率进行分析。本研究将会继续随访2年,探究两组患者的心血管死亡率、因心力衰竭再次入院率,观察沙库巴曲缬沙坦对长期预后的影响。

心力衰竭患者神经内分泌系统的过度激活可产生NT-proBNP、NE、Ang II、ALD等多种神经内分泌因子,虽然短期可以维持组织灌注、代偿心衰,但长久的过度激活则会引起心肌耗氧增加、水钠潴留和循环血量增加、诱发心肌细胞凋亡,促进心室重塑,最终使心脏功能衰竭,成为一个恶性循环的过程。国外学者已证实血浆中NE水平与心力衰竭病情程度相关^[8]。也有研究提出NT-proBNP水平升高或居高不下,或降幅小于30%,均提示再住院率、死亡风险增加^[9]。本研究中,通过治疗,两组患者的血浆NT-proBNP、NE、Ang II和ALD水平较治疗前均有降低,治疗组降低程度更显著,提示沙库巴曲缬沙坦治疗难治性心力衰竭患者的效果更优,可能与缬沙坦和沙库巴曲双向神经拮抗有关,同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和脑啡肽酶,保留利钠肽,加快了机体钠尿排泄。推测沙库巴曲缬沙坦可能对心力衰竭患者的利尿剂抵抗起到一定的积极作用。

MLHFQ可通过体力、情绪的评价评估心力衰竭患者的症状改善^[10]。本研究发现,治疗组患者MLHFQ降低显著,表明治疗后患者生活质量改善明显。这可能与治疗后患者LVEDD、LVESD缩小,

LVEF 增加有关。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦钠片治疗难治性心力衰竭可明显改善患者的临床症状,提高心功能,改善心室重塑,提高生活质量,具有临床推广使用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [3] 奚悦文, 范维琥. 明尼苏达心力衰竭生活质量调查表适用性的评价 [J]. 上海医学, 2004, 27(4): 222-225.
- [4] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776-803.
- [5] 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

管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

- [6] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [7] McMurray J J, Packer M, Desai A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(9): 1062-1073.
- [8] Fox M E, Bucher E S, Johnson J A, et al. Medullary norepinephrine projections release norepinephrine into the contralateral bed nucleus of the stria terminalis [J]. *ACS chem Neurosci*, 2016, 7(12): 1681-1689.
- [9] Gustafsson F, Hansen-Steensgaard F, Badskjaer J, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, 11(suppl 5): S15-S20.
- [10] Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2686 patients in 12 randomized trials [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58287.