

引用本文:涂克祥,王岳松,邵旭武,等.沙库巴曲缬沙坦在急性失代偿性心力衰竭病人的临床应用[J].安徽医药, 2021, 25(3):611-613.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.045.



◇ 药物与临床 ◇

沙库巴曲缬沙坦在急性失代偿性心力衰竭病人的临床应用

涂克祥,王岳松,邵旭武,王学忠,董学滨,夏金发

作者单位:马鞍山市人民医院心血管内科,安徽 马鞍山 243000

通信作者:邵旭武,男,副主任医师,研究方向为冠心病及心力衰竭,Email:shxw74@163.com

摘要: **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦在急性失代偿性心力衰竭病人的临床疗效。**方法** 选取2019年1—6月在马鞍山市人民医院住院治疗的急性失代偿性心力衰竭病人115例,血流动力学稳定后根据随机数字表法分为观察组57例和对照组58例。常规心衰治疗基础上观察组予以沙库巴曲缬沙坦口服,对照组予以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)口服。两组病人均连续治疗4个月,比较两组病人治疗前后在左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDd)、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)值、6 min步行试验、再住院率、药物不良反应等指标的差异。**结果** 两组病人左室射血分数均较治疗前改善,观察组优于对照组($P = 0.004$);两组病人6 min步行试验均较治疗前好转,观察组优于对照组($P < 0.001$);两组病人治疗期间NT-proBNP均较前下降,观察组下降幅度更大($P = 0.027$);观察组再住院率(8.9%, 5/56)低于对照组(26.3%, 15/57)($P = 0.030$);两组病人LVEDd均较治疗前改善($P < 0.001$),两组间差异无统计学意义($P = 0.550$)。两组病人均未出现症状性低血压、咳嗽、血管性水肿及高钾血症等,观察组和对照组病人治疗期间均出现1例病人死亡。**结论** 沙库巴曲缬沙坦能显著改善心力衰竭病人射血分数及运动耐量,减少病人住院次数,且安全性较高。

关键词: 心力衰竭; 沙库巴曲; 缬沙坦; 每搏输出量; 利钠肽; 脑; 临床疗效; 再住院率

Clinical application of sacubitril/valsartan in patients with acute decompensated heart failure

TU Kexiang, WANG Yuesong, SHAO Xuwu, WANG Xuezhong, DONG Xuebin, XIA Jinfa

Author Affiliation: Department of Cardiology, Maanshan People's Hospital, Maanshan, Anhui 243000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of sacubitril/valsartan in patients with acute decompensated heart failure. **Methods** From January to June 2019, a total of 115 patients with acute decompensated heart failure were selected from Maanshan People's Hospital. After hemodynamic stabilization, patients were randomized to observation group ($n=57$) and control group ($n=58$). Patients in observation group received sacubitril/ valsartan, while control group received ACEI/ARB. Both groups undertook continuous treatment for 4 months. The changes of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), 6-minute walk test distance, rehospitalization and adverse drug reactions were compared after treatment. **Results** LVEF, LVEDd and the 6-minute walk test distance were improved compared with those before treatment in both groups. LVEF in the observation group was superior to that in the control group ($P = 0.004$); the 6-minute walk test distance in the observation group was statistically significantly better than that in the control group ($P < 0.001$); NT-proBNP in observation group decreased more than that in control group ($P = 0.027$); The hospital readmission rate of in the observation group (8.9%, 5/56) was lower than that (26.3%, 15/57) in the control group ($P = 0.030$); No statistically significant differences of LVEDd were found after treatment between the two groups ($P = 0.550$). The symptomatic hypotension, angioedema, irritating cough and hyperkalemia did not differ significantly between the two groups. One patient died during the treatment in the observation group and 1 patient died in the control group. **Conclusion** Sacubitril/valsartan can significantly improve ejection fraction and activity tolerance in patients with acute decompensated heart failure, reduce the rate of rehospitalization, with relatively high safety.

Key words: Heart failure; Sacubitril; Valsartan; Stroke volume; Natriuretic peptide, brain; Clinical curative effect; Rehospitalization

心力衰竭是各类心脏疾病的严重表现或晚期阶段,病死率和再住院率呈持续升高趋势,2003年的流行病学调查显示,我国35~74岁成人患心脏病率为0.9%^[1]。近20余年,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)和恰当地使用利尿剂是治疗心力衰竭的关键^[2-3]。沙库巴曲

缬沙坦是血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂,是一种新型治疗心力衰竭的药物,其在拮抗血管紧张素受体的同时抑制脑啡肽酶从而发挥抗心衰的作用^[4]。目前国内外以研究沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭为主,本研究旨在探讨沙库巴曲缬沙坦治疗急性失代偿性心力衰竭血流动力学稳定后的临床

效,为心力衰竭的药物治疗提供更多临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1—6月在马鞍山市人民医院心血管内科住院治疗的115例急性失代偿性心力衰竭病人,病人血流动力学稳定后^[5](之前6 h收缩压 ≥ 100 mmHg、未增加静脉利尿剂、未应用静脉血管扩张剂,且之前24 h未应用静脉正性肌力药物)。根据随机数字表法将所有病人分为对照组58例和观察组57例,本研究获马鞍山市人民医院伦理委员会批准[(2018)第20号],病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。对照组与观察组的男女数(33/25比33/24)、年龄 $[(68.2 \pm 14.5)$ 岁比 (73.0 ± 12.0) 岁]、肌酐 $[(91.2 \pm 33.3)$ $\mu\text{mol/L}$ 比 (99.6 ± 29.5) $\mu\text{mol/L}$]等一般资料均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 依据《中国心力衰竭的诊断和治疗指南2018》,根据病人的基础心血管疾病、诱因、肺淤血及体循环淤血表现以及心电图、心脏彩超、胸片、N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等检查做出急性失代偿性心衰的诊断^[6],KILLIP心功能分级Ⅱ~Ⅲ级,左室射血分数(LVEF) $\leq 50\%$ 。

1.3 排除标准 有ACEI/ARB治疗导致的血管神经性水肿或其它不良反应的病史;症状性低血压、血流动力学不稳定者或安装辅助循环装置者;严重的肝肾功能不全及高钾血症者。

1.4 治疗方法 采用随机数字表法将病人分为观察组和对照组,两组病人均采用常规抗心力衰竭治疗。包括休息、吸氧、限盐、控制体质量、利尿剂[螺内酯20毫克/次(1次/天)、呋塞米20毫克/次(1次/天),根据电解质及液体潴留情况调整剂量]、 β -受体阻滞剂(酒石酸美托洛尔12.5毫克/次,1次/天或琥珀酸美托洛尔缓释片11.875毫克/次,1次/天,根据心率控制情况调整剂量)、扩血管药物、强心药物等^[6]。观察组病人予以沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司生产,批号H20171054,批次SDH655,起始剂量25毫克/次,2次/天,之后根据血压调整剂量,最大剂量200毫克/次,2次/天)。对照组予以血管紧张素转换酶抑制剂(贝那普利治疗4例,起始剂量5毫克/次,1次/天及雷米普利治疗2例,起始剂量2.5毫克/次,1次/天)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(缬沙坦治疗3例,起始剂量80毫克/次,1次/天及厄贝

沙坦治疗49例,起始剂量75毫克/次,1次/天)口服,之后根据血压调整剂量。两组病人出院前均加强心衰的健康教育、生活方式的干预和容量管理,且连续规范治疗并门诊随访4个月。

1.5 观察指标 临床疗效判定标准:6 min步行实验评估病人心功能情况;采用改良Simpson法检测左心室舒张末期内径(LVEDd)及LVEF;采用胶体金法检测NT-ProBNP;采用干化学法检测血肌酐、血钾水平;观察病人4个月内是否再次住院、不良事件(症状性低血压、咳嗽、血管性水肿、及高钾血症)及主要终点事件(心血管死亡)等。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0进行数据分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数(下、上四分位数) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组比较采用非参数检验。计数资料分析采用 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 临床疗效 两组病人随访期间均出现1例病人死亡,实际对照组57例和观察组56例完成随访。连续治疗4月后,两组病人的LVEF均较治疗前好转($P < 0.001$),且治疗前后观察组LVEF差值优于对照组($P = 0.004$);两组病人LVEDd均较治疗前改善($P < 0.001$),两组间差值差异无统计学意义($P = 0.550$)。两组病人NT-proBNP均较治疗前下降($P < 0.001$),观察组下降幅度更大($P = 0.027$);两组病人6 min步行实验距离均较治疗前改善($P < 0.001$),且治疗前后观察组病人6 min步行实验距离差值优于对照组($P < 0.001$)。见表1,2。

2.2 肾功能指标 观察组出现1例肾功能损害、对照组出现3例肾功能损害(血清肌酐浓度增加 ≥ 44 $\mu\text{mol/L}$,并且估计肾小球滤过率下降 $\geq 25\%$)($P > 0.05$)。观察组与对照组病人治疗后肌酐水平分别为 (98.0 ± 30.4) $\mu\text{mol/L}$ 、 (98.6 ± 38.6) $\mu\text{mol/L}$,治疗前后组间、组内比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 再住院率 观察组4月内再住院率8.9%(5/56)低于对照组26.3%(15/57)($\chi^2 = 5.86, P = 0.030$)。

2.4 安全性评价 两组均未出现症状性低血压、咳嗽、血管性水肿及高钾血症等。两组均出现1例心血管死亡,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.49, P = 0.500$)。

表1 两组急性失代偿性心力衰竭病人治疗前后左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDd)指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	LVEF/%			t 值	P 值	LVEDd/mm			t 值	P 值
		治疗前	治疗后	差值			治疗前	治疗后	差值		
对照组	57	37.9 $\pm$ 6.7	40.6 $\pm$ 6.9	2.7 $\pm$ 1.9	-8.023	<0.001	60.7 $\pm$ 7.9	59.4 $\pm$ 8.1	-1.4 $\pm$ 2.4	4.247	<0.001
观察组	56	35.8 $\pm$ 8.3	39.5 $\pm$ 8.0	3.7 $\pm$ 1.9	-13.311	<0.001	62.6 $\pm$ 9.3	61.0 $\pm$ 8.7	-1.6 $\pm$ 2.1	5.648	<0.001
t 值		1.476	0.783	2.802			1.171	1.013	0.469		
P 值		0.135	0.436	0.004			0.251	0.311	0.550		

表2 两组急性失代偿性心力衰竭病人治疗前后N末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、6 min步行试验指标比较

组别	例数	NT-proBNP/[ng/L, $M(P_{25}, P_{75})$]			Z值	P值	6min步行试验/(m, $\bar{x} \pm s$)			t值	P值
		治疗前	治疗后	差值			治疗前	治疗后	差值		
对照组	57	3842(1637, 5923)	2653(1230, 4873)	638(-73, 1386)	-4.437	<0.001	116.7±44.6	268.4±100.0	151.7±91.0	-11.761	<0.001
观察组	56	4375(2053, 7570)	2502(1072, 3622)	1267(522, 3541)	-4.674	<0.001	109.5±25.6	327.1±104.5	217.7±102.4	-15.900	<0.001
Z(t)值		-1.140	-0.959	-2.205			(1.053)	(3.052)	(3.618)		
P值		0.254	0.338	0.027			0.296	0.003	<0.001		

3 讨论

心力衰竭治疗目标是改善病人临床症状和运动耐量,预防或逆转心脏重构,降低再住院率及病死率^[6]。沙库巴曲缬沙坦是由缬沙坦和沙库巴曲以1:1的比例构成的复合物,沙库巴曲是一种前体药物,进入体内后在肝脏酶的作用下抑制脑啡肽酶,提高利钠肽浓度,促进利尿和扩张血管,但同时增加血管紧张素Ⅱ浓度,而缬沙坦能抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,改善心肌重塑,因此两种药物协同作用更加有利于治疗心力衰竭^[7-8]。

PIONEER-HF研究纳入美国881例因急性失代偿性心力衰竭住院病人,经过常规抗心衰治疗且血流动力学稳定后,病人被随机分配接受沙库巴曲缬沙坦或依那普利治疗,发现在射血分数降低的急性心力衰竭病人中,沙库巴曲缬沙坦治疗组使NT-proBNP降幅更大,心力衰竭病人再住院率低于依那普利治疗组,且安全性差异无统计学意义^[5]。TRANSITION研究提示急性失代偿性心衰住院病人血流动力学稳定后,在出院前及出院后起始服用沙库巴曲缬沙坦,均能降低心衰病人住院率及病死率^[9]。本研究中两组病人经治疗后均能有效降低NT-proBNP水平,沙库巴曲缬沙坦组降幅更为明显,再住院率低于对照组;两组间安全性差异无统计学意义,和PIONEER-HF研究类似。

PARADIGM-HF研究纳入8442例慢性心力衰竭、LVEF≤40%病人,发现沙库巴曲缬沙坦组与依那普利组相比,因心力衰竭住院风险降低21%,心力衰竭症状和体力受限改善^[10]。本研究结果提示两组病人的LVEF、6 min步行试验距离均较治疗前改善,沙库巴曲缬沙坦组较对照组改善更为明显,和PARADIGM-HF研究结果一致。

PROVE-HF研究及EVALUATE研究提示沙库巴曲缬沙坦治疗可改善心衰病人心脏重构指标^[11-12]。本研究中两组病人治疗后LVESd均较前改善,均可改善心室重构,两组间差异无统计学意义。本研究样本量较少,随访时间较短,未对急性失代偿性心衰病因进行分组,今后可扩大样本量并根据心衰的病因进行亚组分析沙库巴曲缬沙坦的临床治疗效果。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦能有效提高急性失

代偿期心力衰竭病人的临床疗效,改善心力衰竭症状和运动耐量,减少心衰病人再住院,且安全性较高,具有临床应用前景。

参考文献

- [1] 顾东风,黄广勇,何江,等.中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J].中华心血管病杂志,2003,31(1):3-6.
- [2] INVESTIGATORSSOLVD,YUSUF S,PITT B,et al.Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J].N Engl J Med,1991,325(5):293-302.
- [3] FARIS RF,FLATHER M,PURCELL H,et al.WITHDRAWN: diuretics for heart failure [J/CD].Cochrane Database Syst Rev, 2016,4:CD003838.DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub4.
- [4] BRAUNWALD E.The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure[J].J Am Coll Cardiol,2015,65(10):1029-1041.
- [5] VELAZQUEZ EJ,MORROW DA,DEVORE AD,et al.Angiotensin - neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J].N Engl J Med,2019,380(6):539-548.
- [6] 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.
- [7] SENNI M,MCMURRAY JJ,WACHTER R,et al.Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of titration, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens [J].Eur J Heart Fail,2016,18(9):1193-1202.
- [8] ALMUFLEH A,MARBACH J,CHIH S,et al.Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients [J].Am J Cardiovasc Dis,2017,7(6):108-113.
- [9] WACHTER R,SENNI M,BELOHLAVEK J,et al.Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge:primary results of the randomised TRANSITION study[J].Eur J Heart Fail,2019,21(8):998-1007.
- [10] MCMURRAY JJ,PACKER M,DESAI AS,et al.Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J].N Engl J Med,2014,371(11):993-1004.
- [11] JANUZZI JL JR,PRESKOTT MF,BUTLER,et al.Association of change in N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J].JAMA.2019,322(11):1085-1095.
- [12] DESAI AS,SOLOMON SD,SHAH AM,et al.Effect of sacubitril-valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial [J].JAMA,2019,322(11):1-10.DOI: 10.1001/jama.2019.12843.

(收稿日期:2019-11-19,修回日期:2020-01-21)