

沙库巴曲缬沙坦钠片治疗扩张型心肌病效果观察

滕丽峰 林劲 黄玉冰

(海南省人民医院心内科 海口 570311)

摘要 目的:观察沙库巴曲缬沙坦钠片治疗扩张型心肌病的疗效。**方法:**52例扩张型心肌病患者随机分为观察组(25例)和对照组(27例),所有患者均给予抗心衰常规药物治疗。在此基础上,对照组加用培哚普利叔丁胺片,观察组加用沙库巴曲缬沙坦钠片。治疗6个月后,比较两组患者血浆脑钠肽(BNP)、血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平,左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、舒张早期/晚期血流峰值速度比值(E/A)等心功能指标,以及室性早搏次数和6 min步行试验结果等变化。**结果:**治疗后,两组患者的BNP、hs-CRP水平、LVEDD、LVESD和室性早搏次数均较治疗前明显降低,而LVEF、E/A比值和6min步行试验距离则明显高于治疗前($P<0.05$);且治疗后观察组患者的各项指标均明显优于对照组($P<0.05$)。**结论:**沙库巴曲缬沙坦钠片治疗扩张型心肌病疗效确切,能显著降低患者的BNP水平和室性早搏数量,有效改善心功能状况。

关键词 沙库巴曲缬沙坦钠片;扩张型心肌病;心功能;脑钠肽;室性早搏

中图分类号:R972 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)08-0525-04

Observation of Effect of Sacubitril Valsartan Sodium Tablets on the Treatment of Dilated Cardiomyopathy

Teng Lifeng, Lin Jin, Huang Yubing

Department of Cardiology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China

ABSTRACT Objective: To observe the therapeutic effect of sacubitril valsartan sodium tablets on patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods:** Fifty two patients with DCM were divided into two groups: the observation group (25 cases) and the control group (27 cases). All patients were given routine anti heart failure drugs for basic treatment, the control group was treated with prindopril tert-butylamine tablets, the observation group was treated with sacubitril Valsartan sodium tablets. After 6 months' treatment, the plasma level of BNP, serum level of hs-CRP, indexes about cardiac function such as left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic inner diameter (LVESD), PVE/PVA (E/A), and the number of ventricular premature beats and 6-min walking test results were compared between this two groups. **Results:** After the treatment, the levels of BNP, hs-CRP, LVEDD, and the number of ventricular premature beats in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), while the levels of LVEF, E/A and the 6-min walking test were higher than those before treatment ($P<0.05$); All the indexes of observation group were better than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The curative effect of sacubitril valsartan sodium tablet in the treatment of patients with DCM was definite, it could significantly reduce the BNP level and the number of ventricular premature beats in patients with DCM, and improve their cardiac function effectively.

KEY WORDS Sacubitril valsartan sodium tablet; Dilated cardiomyopathy; Heart function; Brain natriuretic peptide; Ventricular premature

扩张型心肌病是一种原发性心肌疾病,病因尚未完全明确。左心室或右心室或双侧心室扩大是本病的主要病理特征,患者的心室收缩功能减退,多伴有充血性心力衰竭,临床主要表现为气短、下肢水肿、乏力等。如果治疗不及时,病情严重时可能威胁患者的生命安全^[1]。沙库巴曲缬沙坦是一种新型

的血管紧张素受体/脑啡肽酶抑制药,由沙库巴曲和缬沙坦按1:1的比例制成的钠盐复合性药物^[2,3],作用机制主要是通过阻断血管紧张素II受体和抑制脑啡肽酶,达到舒张血管、预防及逆转心室重构,促钠盐排泄等,可以减轻心衰相关症状,减少死亡率^[4]。McMurray等^[5]研究表明,与依那普利相比,

沙库巴曲缬沙坦可明显减少心衰患者的住院率,提高活动耐量和射血分数,减少咳嗽、肾功能不全、低血压等不良反应发生。苏斌杰等^[6]研究表明,沙库巴曲缬沙坦治疗扩张型心肌病,能够提高活动耐量,提高射血分数,优于血管紧张素受体 II 抑制剂 (ARB)。本文观察沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭患者的临床疗效,以及心功能指标、室性早搏次数的改变,进一步验证其治疗扩张型心肌病的疗效。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月~2019 年 7 月在我院住院治疗的扩张型心肌病患者 52 例作为研究对象,均符合《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》中的诊断标准^[7],具有心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据:①左心室舒张末内径(LVEDD) >5.0 cm(女性)或 >5.5 cm(男性);②左室射血分数(LVEF) $<45\%$,左室短轴缩短率(LVFS) $<25\%$ 。排除标准:①有高血压、心脏瓣膜病、先天性心脏病、缺血性心脏病史,或经冠脉造影提示冠脉病变者;②有糖尿病病史及吸烟史者。本研究方案经医院伦理委员会批准,入选患者均知情同意。

入选患者采用随机数字表法随机分为观察组(25 例)及对照组(27 例)。观察组男 14 例,女 11 例;年龄 58~72 岁,平均年龄(62.93 \pm 5.29)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.56 \pm 0.48)年。对照组男 15 例,女 12 例;年龄 55~71 岁,平均年龄(63.05 \pm 5.38)岁;病程 1~6 年,平均病程(3.84 \pm 0.51)年。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均给予常规抗心衰治疗,包括地高辛片 0.125 mg,*po*,*qd*,单硝酸异山梨酯缓释片 40 mg,*po*,*qn*,托拉塞米片 10 mg,*po*,*qd*,螺内酯片 20 mg,*po*,*qd*,美托洛尔片 12.5 mg,*po*,*bid* 等。同时嘱患者低盐饮食,注意卧床休息。

在上述常规治疗基础上,对照组加用培哚普利叔丁胺片[施维雅(天津)制药有限公司,规格:4 mg,批号:2001040]4 mg,*po*,*qd*。观察组在基础治疗外,加用沙库巴曲缬沙坦钠片[诺欣妥,Novartis Pharma Schweiz AG,规格:100 mg(沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg),批号:SDD234]治疗,初始剂量 50 mg,*po*,*bid*,服药 1 周后如无不良反应发生,增加剂量至 75 mg,

po,*bid*,1 周后如无不良反应发生,用药剂量再增加至 100 mg,*po*,*bid*。两组患者均持续治疗 6 个月。

1.3 观察指标

①治疗前后分别采集两组患者的晨起空腹静脉血,检测两组患者的血浆脑钠肽(BNP)和血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平;②治疗前后分别检查两组患者的超声心动图,比较 LVEF、LVEDD、左室收缩末期内径(LVESD)、舒张早期/晚期血流峰值速度比值(PVE/PVA,E/A)等各项心功能指标变化情况;③治疗前后分别对两组患者进行动态心电图检查,记录室性早搏发生次数,并进行 6 min 步行试验;④治疗期间,观察并记录两组患者发生的药品不良反应,包括而不仅限于低血压、肝肾功能异常、高钾血症、心动过缓、头晕头痛等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验或秩和检验。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BNP、hs-CRP 水平变化

治疗前,两组患者的血浆 BNP 和血清 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 BNP、hs-CRP 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组 BNP 和 hs-CRP 水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后两组患者的 BNP、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	BNP (ng · L ⁻¹)	hs-CRP (mg · L ⁻¹)
观察组 (n=25)	治疗前	833.26 \pm 38.66	7.34 \pm 0.85
	治疗后	152.68 \pm 12.32 ^{ab}	1.89 \pm 0.52 ^{ab}
对照组 (n=27)	治疗前	835.35 \pm 35.26	7.28 \pm 0.68
	治疗后	208.69 \pm 15.56 ^a	2.85 \pm 0.85 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后两组患者心功能指标及 6 min 步行试验比较

治疗前,两组患者的心功能指标、室性早搏次数、6 min 步行试验结果等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 LVEF、E/A 比值和 6 min 步行试验结果明显高于治疗前,LVEDD 及 LVESD 水平、室性早搏次数则较治疗前明显降低($P<0.05$);且观察组患者的各项指标均明显优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组药品不良反应比较

治疗期间,对照组发生低血压 2 例,肾功能损害 1 例;而观察组患者中发生低血压 1 例。两组药品

表 2 治疗前后两组患者的超声心动图检测指标及 6 min 步行距离对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVEDS (mm)	E/A 比值	6min 步行距离 (m)	室性早搏次数
观察组 (n=25)	治疗前	34.55±3.25	62.78±5.25	52.88±4.75	1.08±0.14	195.25±30.89	2432±386
	治疗后	45.82±4.05 ^{ab}	52.75±4.04 ^{ab}	44.56±4.07 ^{ab}	1.28±0.22 ^{ab}	389.65±41.28 ^{ab}	402±58 ^{ab}
对照组 (n=27)	治疗前	35.44±3.29	62.88±5.18	52.46±4.69	1.06±0.12	198.33±31.02	2389±361
	治疗后	41.54±3.83 ^a	56.79±4.55 ^a	48.65±4.62 ^a	1.16±0.16 ^a	345.58±38.59 ^a	858±106 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

扩张型心肌病属于一种常见心肌疾病类型,病因仍不明确,目前的研究表明,主要包括特发性、家族性、遗传性、病毒性及免疫性等因素,目前治疗方法主要仍以药物为主。

沙库巴曲缬沙坦作为一种新型血管紧张素 II 受体/脑啡肽酶抑制剂 (ARNI)^[8,9],主要由沙库巴曲及缬沙坦以钠盐复合物的形式组成。其作用机制是通过阻断血管紧张素 II 受体及抑制脑啡肽酶,达到阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAS) 激活和抑制交感神经兴奋的目的^[10],进而达到扩张血管,预防、延缓、改善心肌重构的作用,另外还能通过促尿钠排泄改善心功能状况,延缓心衰的进展。

BNP 目前是比较重要的一个评估心力衰竭严重程度的生物学标志物^[11]。BNP 是一种神经激素,由心肌细胞分泌,具有强大的扩血管、利尿和抑制 RAS 的作用^[12]。BNP 的分泌量随着心室盈压的高低而变化,可作为评估心功能的敏感指标。当心力衰竭发生时,心室壁张力会增加,随着室壁张力的增加,心室肌内的 BNP 分泌明显增加,其增高程度与心力衰竭的严重程度呈正相关,对于心力衰竭的诊断及预后具有重要的临床价值。本研究结果显示,给予沙库巴曲缬沙坦治疗后,患者的 BNP 水平较治疗前明显降低,且低于使用培哚普利治疗的患者。结果提示,沙库巴曲缬沙坦较血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 能更有效保护心肌内皮细胞功能,有效纠正其分泌失衡,进而使其 BNP 分泌明显降低,从而明显改善慢性心力衰竭患者的心功能状况。

6min 步行试验可直观反映慢性心力衰竭患者的心脏储备能力^[13]。本文结果显示,使用沙库巴曲缬沙坦治疗的患者 6min 步行试验的距离明显大于培哚普利治疗的患者。表明沙库巴曲缬沙坦能有效改善慢性心衰患者的心功能,提高患者的活动耐量和生活质量,进一步改善预后。此外,本研究还对两组患者治疗前后的各项心功能指标进行对比分析,结果表

明,给予沙库巴曲缬沙坦治疗后,患者的各项心功能水平均较治疗前显著改善,且明显优于给予培哚普利治疗的患者。进一步说明,沙库巴曲缬沙坦更能有效提高患者心脏射血分数,改善慢性心衰患者的心功能,提高活动耐量。

室性心律失常是扩张型心肌病患者最常见的并发症之一,扩张型心肌病伴室性早搏不仅可以加重患者临床症状,还可明显增加患者心血管不良事件的发生率,亦为导致患者猝死的主要原因之一^[14],因此,积极治疗预防扩张型心肌病患者的室性心律失常可以减轻患者症状又可以降低死亡率,本研究结果显示,给予沙库巴曲缬沙坦治疗后,患者的室性早搏数量较前显著减少,且明显低于采用培哚普利治疗的患者。提示可能对于扩张型心肌病合并室性心律失常有一定的抑制作用,从而减少猝死的风险。

本研究尚存在一些局限性,如研究的样本量确定方法以主要指标 LVEF 的升高值计算得出,需要以更多指标如 BNP 的下降值、6 min 步行试验的改善情况、LVEDD 等来计算,以得出更精确的样本量。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦在治疗扩张型心肌病所致心力衰竭上疗效确切,优于 ACEI 类药物,不仅能够有效降低 BNP 的分泌水平,还能够显著改善心功能状况。此外,沙库巴曲缬沙坦可以明显减少扩张型心肌病患者室早的数量,目前扩张型心肌病引起的室性早搏的机制尚不明确,沙库巴曲缬沙坦可能是对于心衰的改善从而减少室性早搏的发生,也有可能是对于本身心肌兴奋性的抑制起作用,其机制需进一步研究探讨。

参 考 文 献

- Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2013, 10(9): 531-547
- 许冲, 李晓峰, 徐亚伟, 等. 沙库巴曲/缬沙坦在心力衰竭治疗中的临床应用 [J]. *医学综述*, 2020, 26(1): 133-137
- Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38): 2576-2584
- 刘滔, 徐俊波, 吴镜, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的新进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 483-486

托伐普坦治疗心力衰竭的快速卫生技术评估

仓怀芹¹ 门鹏^{2,3} 王艳红⁴ 樊庆⁴ 隋忠国¹

(1. 青岛大学附属医院药学部 山东青岛 266071; 2. 北京大学第三医院药剂科;
3. 北京大学医学部药物评价中心; 4. 山东省肿瘤医院药学部)

摘要 目的:利用快速卫生技术评估方法,评价托伐普坦治疗心力衰竭的有效性、安全性和经济性,为临床合理用药和医疗机构遴选新药提供循证依据。**方法:**系统检索 PubMed、the Cochrane Library、CRD database、CNKI、WanFang Data 和 SinoMed 等数据库,搜集有关托伐普坦治疗心力衰竭的系统评价/文献 Meta 分析、药物经济学研究,检索时限均为从建库至 2019 年 3 月,由两名评价者独立筛选文献、提取资料和评价质量后,对结果进行定性分析。**结果:**纳入 9 篇系统评价/Meta 分析和 2 篇药物经济学研究。托伐普坦可提高血清钠水平、减轻体重、缓解水肿、可改善呼吸困难、缩短住院时间;增加口干、口渴、尿频、多尿、头晕的发生率;国外的经济学研究表明,托伐普坦减少了住院时间和成本。**结论:**托伐普坦治疗心力衰竭具有良好的有效性与安全性,在我国应用是否具有经济性尚需进一步研究。

关键词 托伐普坦;心力衰竭;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

中图分类号:R972 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)08-0528-05

Tolvaptan for Heart Failure: A Rapid Health Technology Assessment

Cang Huaiqin¹, Men Peng^{2,3}, Wang Yanhong⁴, Fan Qing⁴, Sui Zhongguo¹

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong, China;
2. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital; 3. Institute for Drug Evaluation and Research, Peking University Health Science Center; 4. Department of Pharmacy, Shandong Cancer Hospital and Institute

ABSTRACT Objective: To evaluate the effectiveness, safety and economy of the clinical use of tolvaptan in the treatment of heart failure, providing evidence for physicians and drug selection by medical institutions. **Methods:** PubMed, the Cochrane Library, CRD database, CNKI, WanFang Data and SinoMed were systematically searched to collect systematic reviews, Meta-analysis, economics research of tolvaptan in the treatment of heart failure from inception to March 2019.

基金项目:山东省自然科学基金项目(编号:ZR2019MH077)

通讯作者:隋忠国 Tel: (0532) 82919063 E-mail: sz_guo@tom.com

5 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004

6 苏斌杰, 俞飞虎, 程劲松, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗扩张型心肌病临床疗效观察[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(6):570-572

7 中华医学会心血管病学分会, 中国心衰心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5):421-434

8 张辉, 周文平, 刘刚琼, 等. 沙库巴曲缬沙坦与依那普利对缺血型心肌病患者血流介导的血管扩张功能及颈动脉内中膜厚度的影响[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5):457-459

9 Claggett B, Packer M, McMurray JJV, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2289-2290

10 李彦芬, 陈春红, 王占起, 等. 沙库巴曲缬沙坦对心衰患者血浆 NE、Ang II、ALD 和血清 sCD40L、sICAM-1、sFas、sFasL、以及 cTnI、MMP-9 水平的影响研究[J]. *海南医学*

院学报, 2018, 24(6):665-668

11 崔圆, 金凤表, 孙臻贤, 等. 血清 GDF-15、sST2、BNP 检测在慢性心力衰竭患者心功能评估中的价值[J]. *山东医药*, 2016, 56(17):1-4

12 冯雪, 吴岳, 孟颖, 等. 重组人脑利钠肽对重症心力衰竭患者的疗效和安全性:一项前瞻性多中心临床研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29(6):520-524

13 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):891-975

14 Zhao J, Lv T, Quan J, et al. Identification of target genes in cardiomyopathy with fibrosis and cardiac remodeling[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1):63-71

(2019-10-29 收稿 2020-06-07 修回)