

沙库巴曲缬沙坦治疗不同类型心肌病所致心力衰竭的效果观察[△]

丁爱梅*, 曹 帆, 王向明, 陈 波, 陶正贤#, 盛文奇, 周 芳, 刘加宝(江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)心血管内科, 江苏 南京 210029)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1184-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.008

摘要 目的:探讨沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ICM)与扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)所致心力衰竭的临床疗效及安全性。方法:选取2018年3月至2020年3月于江苏省人民医院进行治疗的124例心力衰竭患者作为研究对象。根据心力衰竭病因分为ICM组59例和DCM组65例。两组患者均采用常规抗心力衰竭药物联合沙库巴曲缬沙坦口服,连续治疗12个月。观察两组患者治疗前和治疗6、12个月后的血压、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)、血肌酐(Cr)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清钾离子浓度、左心室射血分数(LVEF)和左心室舒张末期径(LVEDD)等指标水平。观察两组患者治疗前、治疗12个月后的6 min步行试验距离(6MWT)、明尼苏达心力衰竭生活质量量表(Minnesota living with Heart failure questionnaire, mlHFQ)评分,比较两组患者的不良反应。结果:两组患者治疗6、12个月后的NT-proBNP、Cr、ALT、AST和血清钾离子浓度等指标水平组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗6、12个月后的NT-proBNP、LVEDD水平明显降低,LVEF水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ICM组患者治疗12个月后的LVEF水平明显高于DCM组,LVEDD水平明显低于DCM组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗12个月后的6MWT明显延长,mlHFQ评分明显降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);且ICM组患者治疗12个月后的6MWT明显长于DCM组,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。ICM组患者的不良反应发生率为5.08%(3/59),DCM组为6.15%(4/65),组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:沙库巴曲缬沙坦可改善DCM和ICM所致心力衰竭患者的心功能和生活质量,抑制心室重塑;沙库巴曲缬沙坦对ICM所致心力衰竭的改善效果优于DCM所致心力衰竭。

关键词 沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;扩张型心肌病;缺血性心肌病;心功能;左心室射血分数

Efficacy of Sacubitril Valsartan in the Treatment of Heart Failure Induced by Different Types of Cardiomyopathy[△]

DING Aimei, CAO Zhen, WANG Xiangming, CHEN Bo, TAO Zhengxian, SHENG Wenqi, ZHOU Fang, LIU Jiabao (Dept. of Cardiovascular Medicine, Jiangsu Province Hospital (the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University), Jiangsu Nanjing 210029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy and safety of sacubitril valsartan in the treatment of heart failure induced by ischemic cardiomyopathy (ICM) and dilated cardiomyopathy (DCM). **METHODS:** Totally 124 patients with heart failure admitted into Jiangsu Province Hospital from Mar. 2018 to Mar. 2020 were selected and divided into ICM group ($n=59$) and DCM group ($n=65$) according to the causes of heart failure. Both groups were given conventional anti-heart failure drugs combined with sacubitril valsartan orally for continuous 12 months. The blood pressure, N-terminal B-type natriuretic peptidogen (NT-proBNP), serum creatinine (Cr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and serum potassium ion concentration, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) levels before and after 6 and 12 months of treatment were observed in both groups. The 6 min walk distance (6MWT), Minnesota living with heart failure questionnaire (mlHFQ) scores before and after 12 months of treatment were observed in both groups, and the incidences of adverse drug reactions were compared between two groups. **RESULTS:** The differences in NT-proBNP,

[△] 基金项目:江苏省自然科学基金-青年基金项目(No. BK20191067);江苏省人力资源和社会保障厅,“六大人才高峰”D类资助项目(No. 2015-WSN-031)

* 主治医师,硕士。研究方向:冠心病诊断与治疗。E-mail:290472191@qq.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:冠心病诊断与治疗。E-mail:zxtao@njmu.edu.cn

Cr, ALT and AST levels, and serum potassium ion concentration between two groups after 6 and 12 months of treatment were not statistically significant ($P>0.05$). Compared with before treatment, the NT-proBNP and LVEDD levels were significantly decreased and the LVEF levels were significantly increased in both groups after 6 months and 12 months of treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The LVEF level was significantly higher and the LVEDD level was significantly lower in the ICM group than in the DCM group after 12 months of treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The 6MWT was significantly longer and the mlHFQ scores was significantly lower in both groups after 12 months of treatment, and the differences were statistically significant compared with those of before treatment ($P<0.05$); while the 6MWT of the ICM group was significantly longer than that of the DCM group after 12 months of treatment, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions of the ICM group was 5.08% (3/59), and that of the DCM group was 6.15% (4/65), the difference between two groups was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Sacubitril valsartan can improve cardiac function and life quality in patients with heart failure induced by dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy, and inhibit the ventricular remodeling; the improvement effect of sacubitril valsartan in patients with heart failure induced by ischemic cardiomyopathy is better than that of heart failure induced by dilated cardiomyopathy.

KEYWORDS Sacubitril valsartan; Heart failure; Dilated cardiomyopathy; Ischemic cardiomyopathy; Cardiac function; Left ventricular ejection fraction

流行病学调查结果显示,目前我国心血管病患病率处于持续升高阶段。2020年发布的《中国心血管健康与疾病报告2019》^[1]推算,我国现有心力衰竭患者890万例。心力衰竭是由于心脏结构或功能异常导致的心室充盈或射血能力受损的一组复杂的临床综合征^[2]。心脏、免疫和肿瘤等全身性疾病可直接损伤心肌细胞,减弱心肌收缩力,心脏前后负荷的长期增加导致心脏结构重构,最终出现心功能不全^[3]。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体阻断剂(angiotensin II receptor blockade, ARB)、 β 受体阻断剂和醛固酮受体拮抗剂联合应用组成了心力衰竭治疗的基本方案。沙库巴曲缬沙坦是一种治疗心力衰竭的新型药物^[4-6]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7]建议,对于美国纽约心脏病学会(New York heart association, NYHA)心功能II—III级、射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者,若能够耐受ACEI或ARB,推荐以沙库巴曲缬沙坦替代ACEI或ARB,以进一步降低心力衰竭的发病率及死亡率。缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy, ICM)和扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是目前常见的引起心力衰竭的原因^[8-9]。目前,关于沙库巴曲缬沙坦在不同病因所致心力衰竭中的对比研究较少^[10-12]。因此,本研究比较了沙库巴曲缬沙坦治疗DCM和ICM所致心力衰竭的临床疗效及安全性,为循证医学提供参考数据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2018年3月至2020年3月于江苏省人民医院(以下简称“我院”)进行治疗的心力衰竭患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合HFrEF诊断,左心室射血分数(LVEF) $\leq 45\%$;(2)已确诊为ICM或DCM;(3)NYHA心功能分级 \geq II级;

(4)年龄 ≥ 18 岁,依从性良好。排除标准:(1)存在沙库巴曲缬沙坦禁忌证者;(2)合并严重的低血压者,血压(收缩压/舒张压) $< 80/50$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);(3)合并严重肝功能或肾功能不全、血液系统疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)妊娠期或哺乳期患者;(6)失访或临床资料、相关检查不完整者。最终共124例患者符合标准纳入本研究,根据心力衰竭病因分为ICM组59例和DCM组65例。ICM组患者中,男性38例,女性21例;年龄27~64岁。DCM组患者中,男性41例,女性24例;年龄23~68岁。两组患者性别、心功能分级等一般资料,醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻断剂使用情况等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);DCM组患者年龄明显低于ICM组,抗血小板药、调节血脂药的使用明显少于ICM组,组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 DCM组和ICM组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline information between DCM

项目	group and ICM group		χ^2/t	P
	DCM组(n=65)	ICM组(n=59)		
性别(男性/女性)/例	41/24	38/21	0.023	0.877
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	52.17 \pm 12.62	62.43 \pm 10.88	4.825	0.000
心功能分级/例				
II级	19	20	0.312	0.576
III级	32	27		
IV级	14	12		
既往史/例				
高血压	25	31	1.022	0.311
糖尿病	16	22	2.336	0.126
既往用药/例				
醛固酮受体拮抗剂	20	21	0.143	0.705
β 受体阻断剂	18	16	0.005	0.942
利尿剂	24	24	0.183	0.668
强心剂	12	9	0.226	0.634
抗血小板药	13	43	34.920	0.000
调节血脂药	7	15	4.551	0.032

1.2 方法

两组患者均常规给予β受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂和利尿剂等药物治疗。既往使用ACEI者,停药36h后开始口服沙库巴曲缬沙坦;既往使用ARB者,停药24h后开始使用沙库巴曲缬沙坦。沙库巴曲缬沙坦钠片(规格:100mg)起始剂量为1次50mg,1日2次,根据患者情况进行增减调整;观察2周后,若无严重低血压、血管神经性水肿、血钾升高和肾功能损害等反应,增加50mg,之后每2周调整1次,目标剂量为200mg或患者可耐受的最大剂量。两组患者均维持治疗12个月。

1.3 观察指标

随访12个月,比较治疗前、治疗6个月和治疗12个月后两组患者的血压变化;治疗前、治疗6个月和治疗12个月后,抽取两组患者晨起静脉血,测定血肌酐(Cr)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血清钾离子浓度和N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平;治疗前、治疗6个月和治疗12个月后,由我院超声科医师进行心脏彩超检查,测定两组患者的LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD),测量3次取平均值,

表2 DCM组、ICM组患者治疗前后血压、血钾和肾功能比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood pressure, blood potassium, liver and kidney function between DCM group and ICM group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	收缩压/mm Hg			舒张压/mm Hg			Cr/($\mu\text{mol/L}$)		
	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后
DCM组($n=65$)	123.76±18.57	116.84±18.21	115.56±17.57	75.82±12.09	69.35±10.94	63.62±10.13	100.73±5.85	103.49±4.36	104.53±4.83
ICM组($n=59$)	122.08±19.14	114.34±16.53	116.75±18.42	77.23±13.05	68.92±10.11	67.64±9.35	102.36±3.99	104.15±4.21	105.86±4.64
组别	ALT/(U/L)			AST/(U/L)			血清钾离子浓度/(mmol/L)		
	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后
DCM组($n=65$)	17.32±6.53	16.68±7.16	17.75±7.43	16.54±5.85	18.03±6.41	17.25±7.31	4.54±0.39	4.17±0.36	4.32±0.38
ICM组($n=59$)	18.12±5.41	18.47±6.82	16.78±7.12	17.67±6.57	17.94±6.71	18.15±7.07	4.25±0.41	4.43±0.41	4.28±0.54

2.2 两组患者治疗前后NT-proBNP和超声心动指标水平比较

治疗前,两组患者的NT-proBNP、LVEF和LVEDD水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗6、12个月后的NT-proBNP水平均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗6、12个月后的NT-proBNP水

表3 DCM组、ICM组患者治疗前后NT-proBNP、LVEF和LVEDD比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of NT proBNP, LVEF and LVEDD levels between DCM group and ICM group before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	NT-proBNP/($\mu\text{g/ml}$)			LVEF/%			LVEDD/cm		
	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后
DCM组($n=65$)	1743.57±282.26	1236.42±218.46*	1195.71±231.63*	31.84±6.49	34.53±4.91	37.40±4.35*	6.41±0.87	6.24±0.81	6.13±0.77*
ICM组($n=59$)	2230.44±503.34	1235.23±369.61*	1218.50±283.49*	30.37±3.76	38.06±4.93*	42.89±5.02**	6.36±0.82	6.14±0.76*	5.87±0.71**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与DCM组比较,# $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. the DCM group, # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后心功能及生活质量比较

治疗前,两组患者6MWT、mlHFQ评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗12个月后的6MWT均明显延长,mlHFQ评分均明显降低,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);ICM组患者治疗12个月后的6MWT明显长于DCM组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 不良反应

两组均无患者由于低血压、血管神经源性水肿等严重不良

且超声科医师对研究不知情;治疗前、治疗12个月后,测定两组患者的6min步行试验距离(6MWT);使用明尼苏达心力衰竭生活质量量表(Minnesota living with Heart failure questionnaire, mlHFQ)^[13]评估两组患者的生活质量,评分越高,提示生活质量越差;观察并记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

将数据录入SPSS 25.0统计软件,NT-proBNP、6MWT等计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间的数据比较,服从近似正态分布则行 t 检验,同组治疗前后计量数据比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血压、血清钾离子浓度和肾功能比较

两组患者治疗前后血压、血清钾离子浓度、Cr、ALT和AST水平同组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者同一时点上述指标组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

平组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗6、12个月后,两组患者的LVEF水平均明显升高,LVEDD水平均明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);ICM组患者治疗后12个月后的LVEF水平明显高于DCM组,LVEDD水平明显低于DCM组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

反应终止治疗。ICM组患者中出现低血压3例,不良反应发生率为5.08%;DCM组患者中出现低血压2例、恶心1例和头晕1例,不良反应发生率为6.15%。所有患者减量或暂停治疗1~2d后相关症状好转。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.066, P=0.796$)。

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和ARB缬沙坦2种药物组成的复方制剂,是脑啡肽酶和血管紧张素受体

表4 两组患者治疗前后6MWT、MLHFQ评分比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 Comparison of 6MWT and MLHFQ scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	6MWT/m		mlHFQ/分	
	治疗前	治疗12个月后	治疗前	治疗12个月后
DCM组($n=65$)	336.99±84.62	392.04±70.46*	59.43±15.29	37.22±17.08*
ICM组($n=59$)	324.61±79.33	417.48±61.30*	60.25±17.87	39.98±19.04*
<i>t</i>	0.838	2.135	0.275	0.851
<i>P</i>	0.404	0.035	0.784	0.396

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$

双重抑制剂^[14]。PARADIGM-HF 试验是一项评估血管紧张素受体双重抑制剂的多中心、随机、双盲试验,纳入了47个国家、1 043个中心共8 442例患者,结果显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦能进一步降低心力衰竭患者的住院及心血管死亡风险,心力衰竭住院风险降低了21%、心血管死亡风险降低了20%,全因死亡风险也较依那普利组降低了16%^[15]。基于此,2015年7月美国食品药品监督管理局批准沙库巴曲缬沙坦用于治疗LVEF降低的心力衰竭患者,2016年欧洲心脏病协会将该药列入指南I类推荐^[16]。

本研究中,ICM组和DCM组患者治疗12个月后的LVEF水平均升高,6MWT步行距离均延长,mlHFQ评分均得到改善。这得益于沙库巴曲缬沙坦对脑啡肽酶和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)协同作用的改善^[17]。慢性心力衰竭时,心房利钠肽、脑钠肽的释放增多,脑啡肽酶可降解利钠肽、脑钠肽和C型利钠肽等多种肽类^[18]。阻断脑啡肽酶可防止内源性利钠肽的降解。但是,慢性心力衰竭患者的RAAS长期激活,使心力衰竭进展、恶化,抑制RAAS的激活是治疗的重要靶点,利钠肽除利钠、利尿等作用外,还可抑制RAAS系统。因此,单独抑制脑啡肽酶,虽然可减少利钠肽的降解,提高体内利钠肽水平,有助于心力衰竭的缓解,但同时抑制RAAS的抑制作用减弱,体内血管紧张素II(Ang II)水平升高,两者的作用相互抵消,无法明显改善LVEF。缬沙坦可阻断Ang II与其I型受体结合,降低受体的兴奋度。沙库巴曲与缬沙坦协同作用,双管齐下,同时作用于脑啡肽酶和RAAS,在抑制Ang II的同时发挥利钠肽的作用,可改善患者心力衰竭时的血流动力学,利尿、扩张血管,减轻淤血,抑制心室重塑,改善预后。

心室重塑是心力衰竭发生的基础和发展的重要原因,也是决定心力衰竭患者预后的主要因素之一。预防或逆转心室重塑是心力衰竭治疗的重要目标,是降低再住院率及死亡率的重要途径。韩冰清^[19]比较了ICM和DCM患者使用沙库巴曲缬沙坦联合常规治疗3个月后的LVEDD,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),认为沙库巴曲缬沙坦对ICM和DCM患者心室重塑的影响相似。但是,本研究结果显示,治疗12个月后,ICM组患者的LVEDD水平显著高于DCM患者,说明沙库巴曲缬沙坦改善ICM所致心力衰竭患者心室重塑的效果优于DCM所致心力衰竭患者。之所以产生不同的结果,可能是由于韩冰清^[19]比较的是3个月短期效果,而本研究的观察时长为12个

月。分析本研究中两组患者心室重塑差异的原因,可能是由于DCM的发生与自身免疫、遗传因素、营养代谢和细胞介导的细胞毒作用以及氧自由基损伤、钙超载等有关,DCM时肥大、变性的心肌细胞收缩储备能力难以恢复;而ICM所致心力衰竭是由于心肌缺血、坏死和广泛纤维化,血运恢复后,受损心肌可随之修复,有利于心室重塑^[20]。沙库巴曲缬沙坦片能够逆转心室重塑,源于其双调节的作用机制。心室重塑的病理基础除RAAS系统和交感神经的过度激活外,利钠肽系统也起着不可忽视的作用,这是由于利钠肽能发挥抗心肌肥大和抗心肌纤维化效应。沙库巴曲缬沙坦片具有脑啡肽酶和RAAS双重调节机制,两者结合能全面干预神经内分泌系统,恢复神经体液平衡,使患者获益。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦可改善DCM和ICM所致心力衰竭患者的心功能和生活质量,抑制心室重塑,安全性相当。对ICM所致心力衰竭的改善效果优于DCM所致心力衰竭。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2019》要点解读[J].中国心血管杂志,2020,25(5):401-410.
- [2] Spacie R, Duffell JM, Jones M. Heart failure[J]. InnovAiT, 2019, 12(5):243-251.
- [3] 张梦夏, 李林凌, 阮燕菲, 等. 心力衰竭与肿瘤发生的研究进展[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(6):702-704.
- [4] Baliga RR. Sacubitril/Valsartan: The newest neurohormonal blocker for guideline-directed medical therapy for heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(4):479-491.
- [5] Guglin M. Sacubitril/valsartan in PARADIGM-HF [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(7):494-495.
- [6] Anderson SL, Marrs JC. Sacubitril/valsartan: evaluation of safety and efficacy as an antihypertensive treatment [J]. Drugs Context, 2018, 7:212542.
- [7] 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):760-7899.
- [8] 王洁, 蒋捷, 褚松筠, 等. 慢性缺血性心力衰竭患者指南指导下的用药现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(24):3183-3186.
- [9] 卫瑾婷. 2012—2018年单中心慢性心力衰竭住院患者的临床特征及指南执行程度分析[D]. 太原:山西医科大学, 2019.
- [10] 张龔, 范延红, 孙冬冬. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展[J]. 心脏杂志, 2020, 32(2):193-196.
- [11] Bruno RM, Taddei S. Sacubitril/valsartan and low blood pressure in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Eur Heart J, 2017, 38(15):1144-1146.
- [12] Dattilo G, Bitto R, Correale M, et al. Trend of perceived quality of life and functional capacity in outpatients with chronic heart failure and in treatment with sacubitril/valsartan: a real-life experience [J]. Minerva Cardiol Angiol, 2021, doi: 10.23736/S2724-5683.20.05494-8.

(下转第1191页)