

沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭患者 临床应用中的观察*

戴聪¹ 邹凯¹ 曹杰¹ 吴丽娟¹ 徐正雄¹ 阮月华¹
杨慧¹ 黎雨民¹ 胡龙龙¹ 杨人强¹

【摘要】 目的:总结分析沙库巴曲缬沙坦在真实世界临床实际中治疗扩张型心肌病心力衰竭患者的情况、疗效和安全性。方法:本研究是一项前瞻性注册观察性研究。连续性纳入85例诊断为扩张型心肌病心力衰竭的患者,首先给予患者血管紧张素转化酶抑制剂、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂等进行常规治疗,再停用血管紧张素转化酶抑制剂36h,改用沙库巴曲缬沙坦钠片口服,50mg/次,2次/d,根据患者的血压及耐受情况,逐步调整剂量为400mg/d或至最大耐受量,连续治疗12个月,观察真实世界心力衰竭患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗的剂量、治疗效果及其对患者血压、心脏结构和功能、血常规和肾功能等生化指标的影响。结果:沙库巴曲缬沙坦平均使用剂量为136.18mg/d,治疗的总有效率为73%。患者治疗后左心室射血分数(LVEF)明显提高($\Delta\bar{x}=5.84\%$, $P=0.000$),左心室舒张末期内径(LVEDD)($\Delta\bar{x}=-3.05$ mm, $P=0.000$)、收缩压($\Delta\bar{x}=-9.01$ mmHg,1 mmHg=0.133 kPa, $P=0.000$)、血红蛋白($\Delta\bar{x}=-8.14$ g/L, $P=0.026$)均明显降低。治疗对患者肝肾功能及血脂无明显影响。结论:在真实世界的扩张型心肌病心力衰竭患者治疗中,沙库巴曲缬沙坦使用剂量偏低,但也可以取得较好的治疗效果。在使用过程中除了需要关注患者血压,还需要关注血红蛋白的下降情况。

【关键词】 扩张型心肌病;沙库巴曲缬沙坦;血红蛋白

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.07.019

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

An observation of the clinical application of sacubitril valsartan in patients with heart failure

DAI Cong ZOU Kai CAO Jie WU Lijuan XU Zhengxiong LUAN Yuehua
YANG Hui LI Yumin HU Longlong YANG Renqiang

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330000, China)

Corresponding author: YANG Renqiang, E-mail: yangrenqiangcn@163.com

Abstract Objective: To summarize and analyze the use, efficacy and safety of sacubitril valsartan in the treatment of heart failure patients with dilated cardiomyopathy in the real world clinical practice. **Method:** This study was a prospective registry observational study. A total of 50 patients diagnosed as dilated cardiomyopathy heart failure were continuously included. First, patients were given routine treatment including angiotensin converting enzyme inhibitors, β receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists. The angiotensin converting enzyme inhibitor was discontinued for 36 hours, then sacubitril valsartan was taken orally, 50 mg/time, twice a day, the dose was gradually adjusted to 400 mg/d or the maximum tolerance according to the patient's blood pressure and tolerance. For 12 consecutive months, the dose, therapeutic effect and biochemical indicators such as blood pressure, cardiac structure and function, blood routine and renal function of patients were observed. **Result:** The average dosage of sacubitril valsartan was 136.18 mg/d, and the total effective rate was 73%. After treatment, the left ventricular ejection fraction was significantly increased ($\Delta\bar{x}=5.84\%$, $P=0.000$), while the left ventricular end-diastolic diameter ($\Delta\bar{x}=-3.05$ mm, $P=0.000$), systolic blood pressure ($\Delta\bar{x}=-9.01$ mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa, $P=0.000$) and hemoglobin ($\Delta\bar{x}=-8.14$ g/L, $P=0.026$) were significantly decreased. The treatment had no significant effect on liver and kidney function and blood lipid. **Conclusion:** In the treatment of dilated cardiomyopathy patients with heart failure in the real world, the dosage of sakubatril valsartan is low, but it can also achieve a good therapeutic effect. It needs to pay attention to the blood pressure and the decline of hemoglobin in the treatment.

Key words dilated cardiomyopathy; sacubitril valsartan; hemoglobin

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81660063);国家十二五科技支撑计划(No:2013BAI05B10)

¹南昌大学第二附属医院心内科(南昌,330006)

通信作者:杨人强, E-mail: yangrenqiangcn@163.com

我国心血管疾病防治工作仍面临严峻挑战,心血管病死亡占居民疾病死亡的构成比超过40%,仍为首要死因。目前估测我国存在心力衰竭(心衰)患者450万,人群心衰患者患病率为0.9%,住院患者病死率为5.4%,5年生存率与恶性肿瘤相似,不足50%^[1-2]。扩张型心肌病是心衰的常见病因之一,是一类以左心室或双心室扩大伴收缩功能障碍为特征的心肌病,病因多样,约半数病因不详,临床表现为心脏扩大、心衰、心律失常及猝死^[3]。新药沙库巴曲缬沙坦组合了血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂和脑啡肽酶抑制剂。临床研究显示,足剂量沙库巴曲缬沙坦对于慢性心衰患者具有良好的改善症状和治疗效果^[4]。但在我国慢性心衰患者真实世界的临床治疗中,其使用的常规剂量以及效果如何,值得研究。本研究针对在本院治疗的扩张型心肌病心衰住院患者,观察沙库巴曲缬沙坦在临床实际中的治疗情况,以积累更多的实践经验。

1 对象与方法

1.1 对象

连续入选2017-09—2018-12在南昌大学第二附属医院进行治疗的85例扩张型心肌病心衰患者。男64例,女21例;年龄21~80(59.7±17.23)岁;原发性扩张型心肌病42例,继发性扩张型心肌病43例(其中继发于高血压病20例,冠心病17例,其他6例)。入选患者基线特征见表1。

表1 入选患者基线特征

Table 1 Baseline data

项目	例数	构成比
性别		
男	64	0.75
女	21	0.25
年龄		
20~39岁	12	0.14
40~59岁	27	0.32
60~80岁	46	0.54
治疗前收缩压		
<100 mmHg	16	0.19
100~119 mmHg	30	0.35
120~140 mmHg	30	0.35
>140 mmHg	9	0.11
NYHA 心功能分级		
Ⅱ级	16	0.19
Ⅲ级	46	0.54
Ⅳ级	23	0.27
病史		
高血压	45	0.53
冠心病	40	0.47
心房颤动	25	0.29
糖尿病	17	0.20

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①诊断符合2018年中华心血管病学会提出的扩张型心肌病诊断标准^[5]。②NYHA心功能Ⅱ~Ⅳ级慢性心衰患者且年龄满足18~80岁;③具有良好的依从性,可以及时随访。排除标准:①存在重度肝功能损害、胆汁性肝硬化和胆汁淤积患者;②存在血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)治疗相关的血管性水肿既往病史患者;③凝血功能严重异常者;④中期和晚期妊娠患者;⑤对本品活性成份(沙库巴曲、缬沙坦)或任何辅料过敏者;⑥急性失代偿性心衰患者。

1.3 治疗方法

首先给予心衰患者ACEI、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂以及利尿剂等常规治疗,再停用ACEI 36 h,改用沙库巴曲缬沙坦钠片口服,50 mg/次,2次/d,根据患者血压及耐受情况,逐步调整剂量为400 mg/d或至最大耐受量^[6]。定期至我院或当地医院随访,连续治疗12个月。

1.4 观察指标及疗效判定标准

观察真实世界心衰患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗的剂量以及治疗前后收缩压(SBP)、心脏结构和功能[左心射心分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)]、肾功能(肌酐、肾小球清除率)、肝功能(总蛋白、总胆红素)、血脂[总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、血常规(血红蛋白、血小板、红细胞压积、血小板压积、血红蛋白/红细胞压积、血小板/血小板压积)的变化及临床有效性。其中临床有效性分为显效、有效和无效性。显效:胸闷、气促、水肿等临床症状控制较好,住院次数明显减少,同时满足NYHA心功能分级改善≥2级;有效:胸闷、气促、水肿等临床症状基本控制,住院次数减少,且NYHA心功能分级改善=1级;无效:经治疗后胸闷、气促、水肿等临床症状未得到控制,甚至者病情加剧,且NYHA心功能分级无改善^[7]。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。

1.5 统计学处理

应用SPSS 24.0进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行配对 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 使用情况及总有效率

由表2可知,沙库巴曲缬沙坦使用剂量范围为25~400 mg/d,平均使用剂量为136.18 mg/d。显效25例(其中男19例,女6例,年龄20~40岁4例,40~60岁12例,60~80岁9例),有效37例(男27例,女10例,年龄20~40岁5例,40~60岁10例,60~80岁22例),无效23例(男18例,女5例,年龄20~40岁3例,40~60岁5例,60~80岁

15例),治疗总有效率为73%。

表2 沙库巴曲缬沙坦使用剂量及心功能改善情况

Table 2 The dosage of sacubitril valsartan and the improvement of cardiac function

项目	例数	构成比
使用剂量		
25 mg/d	1	0.01
50 mg/d	9	0.11
100 mg/d	42	0.49
150 mg/d	4	0.05
200 mg/d	26	0.31
300 mg/d	1	0.01
400 mg/d	2	0.02
心功能改善级别		
3级	10	0.11
2级	15	0.18
1级	37	0.44
0级甚至恶化	23	0.27

2.2 各项实验室指标变化

治疗后,患者LVEF明显提高($\Delta\bar{x}=5.84\%$, $P=0.000$),LVEDD($\Delta\bar{x}=-3.05$ mm, $P=0.000$)与收缩压($\Delta\bar{x}=-9.01$ mmHg, 1 mmHg= 0.133 kPa, $P=0.000$)明显降低。治疗后LVEF提高20%共7例(其中男5例,女2例,年龄40~60岁2例,60~80岁5例),SBP下降20 mmHg共13例(其中男10例,女3例,年龄40~60岁5例,60~80岁8例)。见表3。

表3 治疗前后SBP、LVEF和LVEDD比较

Table 3 SBP, LVEF and LVEDD before and after treatment

项目	SBP/mmHg	LVEF/%	LVEDD/mm
治疗前(85例)	116.82±17.32	31.76±9.44	63.74±10.26
治疗后(85例)	107.81±19.32	37.60±12.01	60.69±10.59
T值	4.240	-4.362	4.326
P值	0.000	0.000	0.000

患者治疗前后的肌酐与肾小球清除率差异无统计学意义。观察到治疗后肾功能较前有所改善

有20例(其中男18例,女2例,年龄20~40岁2例,40~60岁4例,60~80岁14例)。见表4。

表4 治疗前后肾功能指标比较

Table 4 Renal function before and after treatment

项目	肌酐 /($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	肾小球清除率 /%
治疗前(85例)	143.44±144.11	65.04±28.18
治疗后(85例)	157.93±137.47	58.25±28.72
T值	-1.637	1.679
P值	0.109	0.100

患者治疗前后的总蛋白、总胆红素、TC、LDL-C均差异无统计学意义。见表5。

患者治疗后血红蛋白较治疗前降低,差异有统计学意义($P=0.026$)。治疗前后血小板、红细胞压积、血小板压积、血红蛋白/红细胞压积及血小板/血小板压积均差异无统计学意义。观察到4.7%(4例/85例)的患者治疗前后血红蛋白/红细胞压积降低 $>20\%$ 。见表6。

2.3 用药期间不良事件

用药期间,出现低血压3例,经调整剂量后明显缓解,治疗方案的安全性较高。

3 讨论

扩张型心肌病是引起心衰的常见病因之一。沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂(沙库巴曲)和血管紧张素II受体拮抗剂(缬沙坦)两种药物组成的复方制剂,适用于治疗心衰患者。2014年基于PARADIGM-HF研究,欧美指南对心衰患者早期使用沙库巴曲缬沙坦给予I类推荐^[8]。2018年我国有关指南将沙库巴曲缬沙坦作为治疗心衰药物IB类推荐^[9]。在本次研究中,沙库巴曲缬沙坦实际平均使用剂量为136.18 mg/d,不足目标维持量400 mg/d的一半,说明在我国真实世界的心衰患者治疗中,使用剂量多数仍未达到指南推荐的靶剂量。研究显示,心衰患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗总有效率为73%,治疗后LVEDD较治疗前明显减小,LVEF较治疗前提高,证实患者的心脏结构和功能得到改善,患者住院次数也明显减少,说明该药在真实世界中的较低剂量也能够取得很好的治

表5 治疗前后肝功能及血脂各项指标比较

Table 5 Liver function and blood lipid before and after treatment

项目	总蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	总胆红素/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
治疗前(85例)	63.54±7.43	26.66±20.77	3.44±1.00	2.12±0.84
治疗后(85例)	65.63±7.41	26.84±25.77	3.45±0.94	2.03±0.84
T值	-1.994	-0.077	-0.112	0.621
P值	0.053	0.939	0.744	0.539

表6 治疗前后血常规各项指标比较

Table 6 Blood routine indexes before and after treatment

项目	治疗前(85例)	治疗后(85例)	T值	P值
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	121.53±21.37	113.39±30.55	2.296	0.026
血小板/(×10 ⁹ /L)	201.09±105.02	195.94±93.01	0.562	0.577
红细胞压积/%	37.20±7.98	36.59±7.62	0.506	0.615
血小板压积/%	0.24±0.11	0.22±0.09	1.833	0.074
血红蛋白/红细胞压积	12.29±63.83	3.09±0.46	1.009	0.318
血小板/血小板压积	891.42±151.27	900.21±109.78	-0.442	0.661

疗效果,有效促进患者病情及预后的改善。患者肝肾功能、血脂、血常规治疗前后无明显改变,且治疗过程中未出现严重的不良反应。说明沙库巴曲缬沙坦安全性高,值得在临床上广泛推广。但本研究较国内其他相关研究^[10-11]总有效率90%以上有一定的差距,最主要的原因可能是本研究沙库巴曲缬沙坦使用剂量不足,也存在不同病因导致的心衰患者治疗效果有所差异的可能,因为本研究主要入选扩张型心肌病的心衰患者,这类患者多数治疗前血压偏低。

研究还表明,治疗后血压、血红蛋白较治疗前明显降低。由于沙库巴曲缬沙坦中脑啡肽酶抑制剂和缬沙坦同时具有舒张血管作用,从而导致血压明显下降^[12]。血红蛋白下降目前机制未明,猜测可能是沙库巴曲缬沙坦中的脑啡肽酶抑制剂具有排钠利尿的作用,可减轻心脏负荷,从而导致血容量减少,机体代偿性引起水进入血管内,导致血液稀释,最终使血红蛋白下降^[13]。在PARADIGM-HF研究的双盲阶段,沙库巴曲缬沙坦组有大约5%的治疗患者观察到血红蛋白/红细胞压积降低>20%^[2]。本研究也发现有4.7%的患者用药后存在血红蛋白下降情况,提醒需要进一步研究其可能的机制。

综上所述,在真实世界的扩张型心肌病心衰患者治疗中,沙库巴曲缬沙坦多数使用剂量偏低,未能达到靶剂量,但依然可以取得较好的治疗效果,值得临床推广应用。如在患者能耐受的前提下尽量达到靶剂量,将取得更好的治疗效果。在使用过程中除了需要关注患者的血压,还需要关注患者血红蛋白的变化。

参考文献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2017》概要[J].中国循环杂志,2018,33(1):1-8.
[2] Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A Meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure[J]. J Am Coll Cardiol,

2013,61(2):131-142.

- [3] McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ. Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy [J]. J Clin Invest, 2013, 123(1):19-26.
[4] Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF [J]. Am Heart J, 2017, 188:35-41.
[5] 中国心肌炎心肌病协作组. 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, 5(34):421-434.
[6] 卢永昕. 如何应用循证医学为基础的新指南优化心力衰竭的治疗? [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(2):105-107.
[7] 刘炳林. 药物临床试验中有效性指标的分类 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(10):1103-1107.
[8] 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):2129-2200.
[9] 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.
[10] 周红, 黄思兵. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心功能不全的临床效果观察 [J]. 中国当代医药, 2018, 25(19):51-53.
[11] 余正雷. 沙库巴曲缬沙坦治疗顽固性心力衰竭的效果观察 [J]. 海峡药学, 2018, 30(12):194-195.
[12] 张小红, 薛竟宜, 李俭强, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的临床应用 [J]. 临床心血管病杂志, 2018, 12(34):1215-1218.
[13] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition [J]. Circulation, 2016, 133(11):1115-1124.

(收稿日期:2019-02-17; 修回日期:2019-04-20)