

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.21.019

沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦治疗慢性心力衰竭的疗效观察

刘美林,高宇勤,张一凡,张琳,贺少辉[△]

陕西省西安市第九医院心内科,陕西西安 710054

摘要:**目的** 研究沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦治疗慢性心力衰竭的疗效。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的 74 例慢性心力衰竭患者为研究对象,分为对照组和观察组,每组 37 例。对照组服用沙库巴曲缬沙坦钠片,起始剂量为每次 50 mg,每日 2 次,之后每 2 周增加 50 mg,最高为每次 200 mg。观察组在对照组基础上联合口服托伐普坦片,每次 15 mg,每日 1 次。比较 2 组患者的临床治疗效果。**结果** 观察组的治疗有效率明显高于对照组($P<0.05$)。治疗前 2 组的血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、抗利尿激素(ADH)、血管紧张素(PRA)和血清钠水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组 NT-proBNP、ADH、PRA 水平明显降低($P<0.05$),血清钠水平明显升高($P<0.05$),且观察组变化较对照组明显($P<0.05$)。治疗前 2 组的左心室舒张期末内径(LVEDD)、6 min 步行试验(6MWT)、左心室射血分数(LVEF)及左心室收缩期末内径(LVDD)差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组的 LVEDD、LVDD 明显降低($P<0.05$),6MWT、LVEF 明显升高($P<0.05$),且观察组变化较对照组明显($P<0.05$)。对照组治疗前后的尿素氮、尿酸、肌酐水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组的尿素氮、肌酐水平明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦能提高慢性心力衰竭患者的血清钠水平,改善肾功能和心功能,明显降低神经内分泌因子水平。

关键词:沙库巴曲缬沙坦; 托伐普坦; 慢性心力衰竭; 肾功能; 心功能

中图法分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)21-3144-04

Observation on the curative effect of salkubatrac valsartan combined with tolvaptan in the treatment of chronic heart failure

LIU Meilin,GAO Yuqin,ZHANG Yifan,ZHANG Lin,HE Shaohui[△]

Department of Cardiology,the Ninth Hospital of Xi'an,Xi'an,Shaanxi 710054,China

Abstract: Objective To study the curative effect of salkubatrac valsartan combined with tolvaptan in the treatment of chronic heart failure. **Methods** From January 2017 to December 2019, a total of 74 patients with chronic heart failure in the hospital were collected as the research objects, and divided into control group and observation group, 37 cases in each group. The control group was given salkubatrac valsartan sodium tablets, the initial dose was 50 mg each time, twice a day, and then increased by 50 mg every 2 weeks, with a maximum of 200 mg per time. The observation group was given tolvaptan tablets orally on the basis of the control group, 15 mg each time, once a day. The clinical effects of the two groups were compared. **Results** The treatment effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in the levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP), antidiuretic hormone (ADH), angiotensin (PRA) and serum sodium levels between the two groups ($P>0.05$); after treatment, the levels of NT-proBNP, ADH and PRA in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the serum sodium level was significantly increased ($P<0.05$), and the changes in the observation group were more obvious than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), 6-minute walk test (6MWT), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end systolic diameter (LVDD) between the two groups ($P>0.05$); after treatment, LVEDD and LVDD of the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), 6MWT and LVEF were significantly increased ($P<0.05$), and the changes in the observation group were more obvious than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of urea nitrogen, uric acid and creatinine in the control group before and after treatment ($P>0.05$); the levels of urea nitrogen and creatinine in the observation group after treatment were signifi-

cantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The combination of sacubatri valsartan and tolvaptan can increase serum sodium level, improve renal function and cardiac function, and significantly reduce the level of neuroendocrine factors in patients with chronic heart failure.

Key words: salkubatracs valsartan; tolvaptan; chronic heart failure; renal function; cardiac function

目前,慢性心力衰竭的治疗包括扩血管、利尿、改善心室重构和强心等^[1]。沙库巴曲缬沙坦钠不但能有效拮抗血管紧张素受体,还能明显抑制脑啡肽酶^[2]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活,抗利尿激素的分泌量增加,肾功能的下降和心输出量降低等造成慢性心力衰竭患者出现反复的容量负荷过重,因而利尿是心力衰竭治疗的重要基石^[3]。但利尿药如呋塞米等会导致神经内分泌激活、电解质紊乱、利尿剂抵抗和肾功能不全等不良反应。精氨酸加压素在机体肾脏的水代谢调节过程中具有比较重要的作用。托伐普坦是近年开始应用于临床的一种精氨酸加压素受体拮抗药,能有效抑制机体内的肾集合管对水的重吸收作用,使血浆内的钠离子水平明显升高,对于多种基础疾病造成的低钠血症有较好的效果^[4]。因此,本研究对沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦治疗慢性心力衰竭的疗效进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2019 年 12 月本院收治的 74 例慢性心力衰竭患者为研究对象。纳入标准:符合《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[5] 的诊断标准,患者均知情同意。排除标准:(1)严重感染、甲状腺功能亢进、贫血等诱因或者病因引起的慢性心力衰竭;(2)急性心肌炎及急性心肌梗死等原因导致的急性心力衰竭;(3)认知障碍、精神异常、老年痴呆;(4)严重房室传导阻滞、严重室性心律失常、支气管哮喘、严重肝肾功能不全、先天性心脏病、恶性肿瘤。采用抽签法随机分为观察组和对照组,每组 37 例。观察组男 20 例,女 17 例;年龄 34~80 岁,平均(56.13±18.29)岁;病程 1~19 年,平均(10.07±2.39)年;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级:Ⅱ级患者 13 例,Ⅲ级患者 20 例,Ⅳ级患者 4 例;基础疾病:肥厚型非梗阻性心肌病患者 1 例,冠心病患者 26 例,风湿性心脏病患者 5 例,先天性心脏病患者 2 例,扩张型心肌病患者 3 例。对照组男 19 例,女 18 例;年龄 34~80 岁,平均(56.74±18.36)岁;病程 1~19 年,平均(10.14±2.44)年;NYHA 心功能分级:Ⅱ级患者 13 例,Ⅲ级患者 19 例,Ⅳ级患者 5 例;基础疾病:肥厚型非梗阻性心肌病患者 1 例,冠心病患者 27 例,风湿性心脏病患者 5 例,先天性心脏病患者 2 例,扩张型心肌病患者 2 例。2 组患者性别、年龄、NYHA 心功能分级等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法 2 组患者均依照《慢性心力衰竭诊断治疗指南》^[5] 进行规范的基础治疗,主要为限制水和盐的摄入量、休息、去除诱发因素、吸氧、治疗原发病,治疗药物包括利尿剂、地高辛(维持量疗法)及醛固酮受体拮抗剂等。对照组:服用沙库巴曲缬沙坦钠片(瑞士诺华制药有限公司,国药准字 J20190001),起始剂量为每次 50 mg,每日 2 次,之后每 2 周增加 50 mg,最高为每次 200 mg。观察组在对照组基础上联合口服托伐普坦片(浙江大家制药有限公司,国药准字 H20110116),每次 15 mg,每日 1 次。均治疗 1 个星期。

1.3 观察指标 疗效标准^[5],显效:症状明显改善,心律失常基本消失或者减少幅度>90%,NYHA 心功能分级提高超过 2 级;有效:症状有所改善,心律失常基本消失或者减少幅度>50~90%,NYHA 心功能分级提高超过 1 级;无效:症状出现恶化或无任何改变,心律失常和 NYHA 心功能分级无显著改变。有效率(%)=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。治疗前后观察 2 组的左心室舒张期末内径(LVEDD)、6 min 步行试验(6MWT)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩期末内径(LVDD),检测 2 组的血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血清钠、抗利尿激素(ADH)、血管紧张素(PRA)、尿素氮、尿酸、肌酐水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 观察组的治疗有效率明显高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效率
对照组	37	16(43.24)	11(29.73)	10(27.03)	27(72.97)
观察组	37	19(51.35)	16(43.24)	2(5.40)	35(94.59)
χ^2					6.366
<i>P</i>					0.012

2.2 2 组治疗前后 NT-proBNP、ADH、PRA 和血清钠水平比较 治疗前 2 组 NT-proBNP、ADH、PRA 和血清钠水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组 NT-proBNP、ADH、PRA 水平明显降低,血清钠水平明显升高($P<0.05$),且观察组变化较对照

组明显($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组 LVEDD、6MWT、LVEF、LVDD 比较 治疗前 2 组 LVEDD、6MWT、LVEF、LVDD 比较,差异

无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组 LVEDD 及 LVDD 明显降低,6MWT、LVEF 明显升高($P<0.05$),且观察组变化较对照组明显($P<0.05$)。见表 3。

表 2 2 组治疗前后 NT-proBNP、ADH、PRA、血清钠水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	NT-proBNP(ng/L)	ADH(ng/L)	PRA[μg/(L·h)]	血清钠(mmol/L)
对照组	37	治疗前	4 973.28±854.29	82.49±11.76	4.22±1.73	125.39±14.76
		治疗后	2 648.39±714.95 ^a	73.85±10.44 ^a	3.69±1.24 ^a	134.65±15.36 ^a
观察组	37	治疗前	4 964.35±873.21	83.52±12.61	4.25±1.38	126.78±15.31
		治疗后	2 137.14±523.67 ^{ab}	61.47±10.25 ^{ab}	3.31±0.75 ^{ab}	142.63±16.77 ^{ab}

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

表 3 2 组 LVEDD、6MWT、LVEF、LVDD 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	LVEDD(mm)	6MWT(m)	LVEF(%)	LVDD(mm)
对照组	37	治疗前	52.49±10.73	404.17±117.35	36.53±5.26	46.39±10.27
		治疗后	45.17±7.28 ^a	463.48±129.67 ^a	42.39±7.52 ^a	40.54±7.63 ^a
观察组	37	治疗前	51.97±11.36	405.35±119.48	36.78±5.74	47.04±11.31
		治疗后	40.24±6.14 ^{ab}	517.29±134.44 ^{ab}	49.71±9.46 ^{ab}	35.57±5.26 ^{ab}

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

2.4 2 组尿素氮、尿酸、肌酐水平比较 对照组治疗前后的尿素氮、尿酸、肌酐水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后的尿素氮、肌酐水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 2 组尿素氮、尿酸、肌酐水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	尿素氮(mmol/L)	尿酸(μmol/L)	肌酐(μmol/L)
对照组	37	治疗前	10.92±1.35	354.27±29.13	123.76±14.61
		治疗后	11.14±1.57	357.44±31.62	125.31±15.38
观察组	37	治疗前	10.87±1.44	355.61±27.85	124.63±15.29
		治疗后	7.34±1.25 ^{ab}	358.27±32.29	114.39±12.27 ^{ab}

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

3 讨 论

心力衰竭是由各种心脏结构性疾病或功能性疾病造成心室射血能力和(或)充盈能力受损而导致的一组综合征^[6]。因为心室的射血功能受损,收缩功能降低,心排量无法满足机体代谢需求,同时还会发生体循环和(或)肺循环淤血,主要表现为呼吸困难及呼吸无力而造成水肿、体力活动受限^[7-8]。有数据表明,我国慢性心力衰竭的发病率高达 0.9%,住院期间的病死率高达 6.2%,占心血管疾病总死亡率的 41.1%^[9]。沙库巴曲缬沙坦具有比较显著的双靶点调节效果,一方面,可以通过该药中的脑啡肽酶抑制剂,使 NT-proBNP 的降解受到进一步的抑制,明显提高环鸟嘌呤核苷水平,从而有效缓解病情;另一方面,能明显抑制血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂的 1 型受体,有效激活肾素-血管紧张素系统^[10-11]。

精氨酸加压素具有促周围血管收缩及抗利尿的效果,其在机体内的释放量主要受到心房牵张感受器的调控,当发生心力衰竭时,由于心房牵张感受器的敏感性明显降低,无法抑制精氨酸加压素的释放,使血浆精氨酸加压素水平明显升高,精氨酸加压素可以通过 V2 受体抑制游离水的清除,造成严重的水潴留,通过 V1 受体导致全身血管收缩,并且能增加心脏的前、后负荷,长时间的精氨酸加压素水平升高能使心力衰竭进一步恶化^[12]。托伐普坦可以选择性地抑制肾脏集合管 V2 受体及精氨酸加压素的结合,增加尿液的排泄及游离水的清除,使尿液的渗透压下降,最终提高血钠水平,发挥纠正电解质紊乱及清除游离水抗心力衰竭的双重效果^[13-14]。本研究结果发现,观察组的 NT-proBNP、ADH、PRA 水平明显低于对照组($P<0.05$),血清钠水平明显高于对照组($P<0.05$),表明沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦能明显提高血清钠水平,且能明显抑制神经内分泌因子水平。观察组的 LVEDD、LVDD 明显低于对照组($P<0.05$),6MWT、LVEF 明显高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后的尿素氮、肌酐水平明显低于对照组($P<0.05$),表明沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦能明显改善患者的肾功能和心功能。其机制可能与托伐普坦能有效纠正心力衰竭患者伴发的低钠血症有关,与陈洁等^[15]的研究结果一致。心力衰竭时心肌细胞表达的 V1a 受体明显增多,会造成心肌肥厚,且参与了心室重构的过程,而托伐普坦能通过拮抗精氨酸加压素与 V1a 受体结合,有效减轻心肌肥厚,避免心室重塑,改善心功能。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦联合托伐普坦能提高

慢性心力衰竭患者的血清钠水平,改善肾功能和心功能,明显降低神经内分泌因子水平。

参考文献

- [1] 刘永政,张双,王楠,等.运动康复治疗对合并肾功能不全的慢性心力衰竭患者心功能及生活质量的影响[J].临床心血管病杂志,2017,33(1):54-57.
- [2] 张丽,陈伟.托伐普坦与托拉塞米在慢性心力衰竭急性发作患者中的疗效比较[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(10):1182-1184.
- [3] 王茜,杨小东,刘东霞,等.托伐普坦与托拉塞米治疗重症心力衰竭伴稀释性低钠血症的效果比较[J].河北医药,2018,40(23):3582-3585.
- [4] 贺仙光.托伐普坦联合托拉塞米治疗老年难治性心力衰竭的疗效观察[J].中国社区医师,2017,33(24):39-41.
- [5] 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.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
- [6] CHIONCEL O,LAINSCAK M,SEFEROVIC P M,et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction:an analysis of the ESC heart failure long-term registry[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(12):1574-1585.
- [7] 萧丽军,洪梅,赵文雪,等.卡维地洛和美托洛尔治疗老年慢性心力衰竭的效果分析[J].检验医学与临床,2017,14(24):3588-3589.
- [8] PIESKE B, MAGGIONIA P, LAM C S P, et al. Ver-

- iciguan in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction:results of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study[J]. Eur Heart J, 2017, 38(15):1119-1127.
- [9] 王智,张仲道,赵思鸿,等.地高辛与通心络胶囊联合治疗对慢性心力衰竭患者氧化应激,细胞因子及血管内皮功能的影响[J].海南医学院学报,2017,23(1):18-21.
- [10] 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梗死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):42-44.
- [11] 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.
- [12] 高鹏,寇广亚,武延海.托伐普坦治疗老年慢性充血性心力衰竭合并低钠血症及利尿剂抵抗的近期疗效[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(2):159-163.
- [13] 王立立,耿彦平,杨倩,等.托伐普坦联合呋塞米治疗老年慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者的疗效观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(2):158-160.
- [14] 王立立,韩爽,张至,等.不同剂量托伐普坦治疗老年慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者的疗效与安全性观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(4):375-378.
- [15] 陈洁,杨冠蕊,苗状状,等.托伐普坦治疗难治性心力衰竭的临床疗效及安全性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(23):3039-3041.

(收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-07-12)

(上接第 3143 页)

- [2] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] 宁雅婷,侯欣,陆曼雅,等.新型冠状病毒血清特异性抗体检测技术应用探讨[J/OL].协和医学杂志:1-4[2020-03-06]. <https://kns8.cnki.net/KCMS/detail/11.5882.R.20200305.1652.002.html>.
- [4] 黄亚兰,孟君,孙颖,等.新型冠状病毒肺炎患者住院时间和病程的影响因素分析[J/OL].热带医学杂志:1-5[2020-04-03]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1503.r.20200403.1532.002.html>.
- [5] 国家卫生健康委员会.新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南(第二版)[EB/OL]. (2020-01-22)[2020-03-06]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/d4b895337e19445f8d>.
- [6] 国家卫生健康委员会.关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知(国卫办医函[2020]103号)[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-03-06]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [7] VELAVAN T P, MEYER C G. The COVID-19 epidemic

- [J]. Trop Med Int Health, 2020, 25(3):278-280.
- [8] 吴衍恒,林金思,师舞阳,等.应用芯片式数字 PCR 检测人血清中登革病毒载量[J].公共卫生与预防医学, 2019, 30(3):16-20.
- [9] 钱炳旭.猪德尔塔冠状病毒抗原及抗体检测方法的建立[D].扬州:扬州大学,2019.
- [10] 台湾马偕纪念医院.一种用以检测严重急性呼吸道症候群冠状病毒之特异性胜抗原及其方法:TW092132064. 20050516[P]. 2020-02-08.
- [11] 李晓光,胥婕,杨雪松,等.应用流感病毒快速检测方法对流感样病例病原学诊断研究[J].北京医学,2009,31(5):280-283.
- [12] 李穗芬,谭奕洲,唐漾波,等.ELISA 法检测 SARS 病毒特异性抗体[J].实用医技杂志,2005,11(6):1380-1382.
- [13] 闫惠平,檀玉芬,庄辉,等.严重急性呼吸综合征患者冠状病毒总抗体及 N 和 S 蛋白抗体的随访研究[J].中华内科杂志,2006,45(11):896-899.
- [14] 貌盼勇,朱雷等,王佑春,等.SARS-CoV 特异性抗体产生规律的初步研究[J].中华流行病学杂志,2004,25(10):856-858.

(收稿日期:2020-04-22 修回日期:2020-06-29)