ARNI+β受体阻滞剂治疗扩张型心肌病临床效果分析

赵娟1 李新国 1张军强1 贺新荣1 左梅1 王英莉1 王端乐1通讯作者：王芝荣1

（1延安大学咸阳医院心脏病二科 712000）

摘要：**目的**：探讨ARNI在扩张型心肌病患者中的应用，观察其治疗前后效果。**方法** 选取2018年02月～2019年4月我院88例扩张型心肌病患者,将心室率慢的28例患者纳入A组（沙库巴曲缬沙坦组），其余的随机分为B组30例（沙库巴曲缬沙坦+β受体阻滞剂）和C组30例（依那普利+β受体阻滞剂），三者在强心、利尿、扩张血管、β受体阻滞剂治疗基础上给予ACEI或将ACEI或ARB替换成沙库巴曲缬沙坦进行治疗，观察治疗7天和14天proBNP下降幅度，同时观察治疗1个月、3个月、6个月BUN、Cr、LVEDD、EF临床疗效。**结果**：治疗7天B组proBNP下降幅度明显优于A和C组，而A组和C组无明显差异。治疗14天时三组无明显差异。治疗1月三组UREA和Cr在治疗前后无明显差异，而LVEDD和EF值与治疗前相比有明显差异（P<0.05），治疗1月时B组与A组和C组相比有明显差异（P<0.05），而A组和C组相比无明显差异（P>0.05）。治疗3月和治疗1月相比B组 LVEDD和EF值均有明显差异（P<0.05），而治疗3月和治疗6月相比B组LVEDD无明显差异，而EF值有明显差异。**结论** 沙库巴曲缬沙坦+β受体阻滞剂治疗扩张型心肌病效果显著。

关键词：沙库巴曲缬沙坦 扩张型心肌病 心力衰竭

Clinical effect analysis of ARNI+ beta blocker in the treatment of dilated cardiomyopathy

zhaojuan lixinguo zhangjunqiang hexinrong zuomei wangyingli wangduanle Communication author wangzhirong

(Xianyang hospital of yanan university 712000 )

**Abstract Objective:**To investigate the application of ARNI in patients with dilated cardiomyopathy and observe its effect before and after treatment.**Methods** : To select 88 patients with dilated cardiomyopathy in our hospital from February 2018 to April 2019,Twenty-eight patients with slow ventricular rate were included in group A (shakubachivalsartan group),the remaining 30 patients were randomly assigned to group B (sakuba valsartan + beta blocker) and 30 cases in group C (enalapril + beta blocker).All three were treated with ACEI on the basis of cardiac enhancement, diuretic, vasodilatation and beta blocker therapy, or with the replacement of ACEI or ARB with sakuba valsartan.The decrease rate of proBNP in 7 and 14 days was observed, and the clinical effects of 1, 3, 6 months of treatment on BUN, Cr, LVEDD and EF were also observed.**Results**: After 7 days of treatment, the decrease of proBNP in group B was significantly greater than that in group A and group C, while there was no significant difference between group A and group C.There was no significant difference between the three groups at 14 days of treatment.After treatment, there was no significant difference in the values of LVEDD and EF before and after treatment (P<0.05); after treatment, there was no significant difference between group B, group A and group C (P<0.05), while there was no significant difference between group A and group C (P>0.05).LVEDD and EF values in group B at 3 months of treatment and 1 month of treatment were significantly different (P<0.05), while LVEDD and EF values in group B at 3 months of treatment and 6 months of treatment were not significantly different, while EF values were significantly different **Conclusion**: The effect of sakuba valsartan +βblockers on dilated cardiomyopathy was significant.

Key words: Sacubitril Valsartan Sodium Tablets Dilated cardiomyopathy Heart failure

扩张型心肌病当前定义为出现左室或双室扩大，收缩功能障碍，却没有其他负荷异常（高血压病、瓣膜病）或冠状动脉病变造成的整体收缩功能损害。扩张型心肌病患者发病率呈现逐年上升态势，住院率逐年增加，收集我院88例扩张型心肌病患者，观察其临床疗效。

1.资料与方法

1.1一般资料 选取2018年02月～2019年4月我院88例住院扩张型心肌病患者，诊断标准参考《心肌病诊断与治疗建议》 [1]。所有入选患者排除严重呼吸、消化、内分泌、血液系统疾病；严重肝、肾功能障碍; 妊娠及哺乳期妇女。心室率慢无法使用B受体阻滞剂，仅使用沙库巴曲缬沙坦的28例患者分为A组，30例患者服用沙库巴曲缬沙坦+β受体阻滞剂分为B组，30例患者服用依那普利+β受体阻滞剂分为C组。三组患者在年龄、性别、吸烟史、高血压病病史、糖尿病病史、左心室舒张末期内径、EF值上均无明显差异。具体见表1

表1 三组间一般资料比较

|  |
| --- |
| A n=28 B n=30 C n=30 |
| 年龄 63±19.86岁 59±17.59岁 60±13.74岁  性别 男/女（16/12） 男/女（18/12） 男/女（16/14）  吸烟（例数） 14（50%） 16（53.3%) 14（46.7%）  高血压病 12（42.9%） 9（30%） 10（33.33）  2型糖尿病 13（46.3%） 8（26.7%） 11（36.7%）  LVEDD（mm） 65±4.89 66±5.42 64±5.83  EF（%） 35±6.83 33±4.23 34±5.08  NYHA（II/III级）19/9 16/14 17/13 |

1.2 方法 88例患者均给予利尿、强心、扩张血管等基础治疗。再此基础上A组心室率的不能耐受β受体阻滞剂的患者给予沙库巴曲缬沙坦 (Novartis Pharma Stein AG，进口药品注册标准JX20150417)；B组再基础治疗基础上停用ACEI类或ARB类，改用沙库巴曲缬沙坦+琥珀酸美托洛尔（Astra Zeneca AB，国药准字J20150044），其中ACEI类停用36小时后再服用沙库巴曲缬沙坦；用法: 先给予50 mg/次 2次/d，观察无不良反应，1～2周后可增加剂量至100 mg/次 2次/d。C组给予依那普利+琥珀酸美托洛尔。

1.3观察指标及评定标准 观察治疗后7天和14天proBNP变化，治疗1月、3月、6月UREA、Cr、LVEDD、EF变化，注意观察其不良反应。

1.4 统计学方法 本研究数据均用SPSS 19.0统计软件处理。计量资料采用“±S”表示，组间比较采用t检验；计数资料用例数（n）表示，计数资料组间率（%）的比较采用χ2检验。P＜0.05为差异有统计学意义。以 α = 0． 05 为检验水准。

2.结果

2.1. proBNP、肾功能判定：所有患者于治疗前及治疗后7天、14天时采集肘静脉血，采用电化学发光法测定血浆脑钠肽( BNP) 浓度；所有患者于治疗前及治疗后1月、3月、6月时采集肘静脉血，UREA应用尿素酶和谷氨酸脱氢酶的动力学法测定，Cr测定采用速率法Jaffe氏反应，试剂盒均来自德国罗氏公司。实验操作严格按试剂盒说明书进行。见表2

表2治疗前后proBNP比较

|  |
| --- |
| 治疗前 治疗7天 治疗14天 |
| A组 12600±127.68 4367±112.18 367±12.18  B组 12000±112.25 2431±95.43 138±9.45  C组 13100 ±108.05 4341±103.56 198±10.58 |

proBNP：脑利钠肽前体

表3治疗前后UREA、Cr比较

|  |
| --- |
| 治疗后1月 治疗后3月 治疗后6月  UREA Cr UREA Cr UREA Cr |
| A组 5.76±2.18 80.24±7.35 6.06±1.18 76.24±7.35 6.34±2.43 78.64±6.75  B组 5.86±3.05 78.84±2.18 5.43±2.18 69.24±8.21 5.94±2.08 79.04±4.39  C组 5.36±3.05 68.79±0.87 5.59±1.45 79.24±5.33 5.52±1.54 80.54±5.37 |

UREA:尿素氮(mmol/L)；Cr：肌酐（umol/L）

从表2可看出，治疗7天B组BNP下降幅度明显优于A和C组，而A组和C组无明显差异。治疗14天时三组无明显差异。从表3可看出UREA和Cr在治疗前后无明显差异。

2.2 超声心动图（西门子彩色多普勒超声诊断仪）结果。见表2.

表4 治疗前后LVEDD、EF比较

|  |
| --- |
| 治疗前 治疗1月 治疗3月 治疗6月  LVEDD EF LVED EF LVED EF LVED EF  A组 65±4.89 35±6.83 60±3.75 38±2.63 58±4.32 39±3.53 57±3.65 40±5.83  B组 66±5.42 33±4.23 58±3.26 39±2.03 53±5.42 43±4.23 50±5.42 49±4.23  C组 64±5.83 34±5.08 62±3.63 34±5.08 61±5.33 34±5.08 59±4.23 38±3.15 |

LVEDD（mm）：左室舒张末期内径 EF（%）：左室射血分数

从表2中可以看出治疗1月三组LVEDD和EF值与治疗前相比有明显差异（P<0.05），治疗1月时B组与A组和C组相比有明显差异（P<0.05），而A组和C组相比无明显差异（P>0.05）。治疗3月和治疗1月相比B组 LVEDD和EF值均有明显差异（P<0.05），而治疗3月和治疗6月相比B组LVEDD无明显差异，而EF值有明显差异。

2.3不良反应　血压偏低3例， 给予沙库巴曲缬沙坦减量后好转。未出现血管性水肿、咳嗽、头晕、高钾血症。

讨论

目前慢性心力衰竭的治疗理念已由抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）和交感神经系统激活转变为对神经内分泌系统失调的平衡。《2016 年心力衰竭新型药物治疗指南更新》已经把沙库巴曲缬沙坦作为心力衰竭治疗的Ⅰ类推荐 [3]。2017ACC/AHA/HFSA心力衰竭管理指南更新，对能够耐受 ACEI或ARB的 NYHAⅡ或Ⅲ级 的HF-REF患者，建议用 ARNI替代，以进一步降低心力衰竭的发病率及病死率（Ⅰ类推荐）[4]。沙库巴曲能够抑制脑啡肽酶降解血管活性肽，提高血浆内皮素及活性NP水平，但同时升高 AngⅡ水平，而 ARNI另一组缬沙坦则拮抗 AngⅡ与血管紧张素受体AT1结合，抑制血管紧张素的作用及醛固酮的逃逸；同时可间接激活2型受体，两者具有协同作用起到扩张血管或改善心肌重构的作用共同发挥心血管保护作用 [5]。通过对88例扩张型心肌病患者的随访来看，B组proBNP下降明显，左室舒张末期内径明显缩小，心功能较前明显改善。而A组和C组无明显差异。在应用β受体受体阻滞剂基础上应用ARNI类药物，对予LVEDD、EF有明显改善。EKompa等[6]通过动物实验证实，在减轻心肌梗死后心脏重构和功能障碍方面，ARNI明显优于培哚普利；ARNI达到目标药物剂量 （200mg 2次/d） 200ｍｇ，Bid患者获益更明显；亚洲地区药物减量出现率最低。在本组使用过程中出现血压偏低者3例，无其他不良反应发生。在PARADIGM-HF研究中，ARNI治疗组发生症状性低血压比例稍高，但因低血压停药的发生率并未增加，且再次上调剂量比例也高；发生非严重血管性水肿比例稍高，但同对照组差异无统计学意义，且两组均出现需气管插管治疗的情况[7-9]。在临床应用过程中应根据血压、肾功能给予合适的起始药物剂量，在使用过程中监测血压、肾功能、血钾水平的变化，随时调整药物剂量。

参考文献：

[1] 中华医学会心血管病学分会． 心肌病诊断与治疗建议 [J] ． 中华心血管病杂志， 2007，35(1) :516．

[2] Williams S G，Ng L L，O＇Brien Ｒ J，et al． Complementary roles of simple variables，NYHA and N-BNP，in indicating aerobic capacity and severity of heart failure［ J］ ． Int J Cardiol，2005， 102( 2) :279286．

[3] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(13): 14761488. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2016. 05. 011.

［4］Yancy CW,Bozkurt B,Casey DE,etal 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Managgement of Heart Failure :A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinincal Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J].Circulation ,2017,136(6):e137-e161

[5]Hubers SA.Combined angiotensin receptor antago-nism and neprilysin inhibition[J].Circulation,2016,133(11):1115-1124

[6]Kompa AR，Weller TJ,Krum H,etal.Angiotensin re-ceptor neprilysin inhibition procides superior cario-protection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction[J].Int J Cardiol,2018,258:192-198.

[7]McMurray JJ,Desai AS,Lefkowitz MP,etal.Angio-tensin-neprilysin inhibitiong versus enalapril in heart failure[J].N Engl J Med,2014,371(11):993-1004

[8]Desai AS,Packer M，Rouleau JL，etal.Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696com-pared with enalapril on mode of death in heart failure patients[J].EurHeart J,2015,36(30):1990-1997.

[9]Packer M.Desai AS,Lefkowitz MP,et al.Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progressioninsurvingpatientswithheartfailure[J].Circulation,2015,131(1):54-61

[10]Solomon SD,Desai AS,Zile M,etal.Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan(LCZ696) in Heart failure with reduced ejection fraction:the prospecetive Comparison of ARNI.

第一作者：赵娟 13720594380 延安大学咸阳医院 712000