

# 极小剂量滴定沙库巴曲缬沙坦治疗心衰合并低血压的有效性和安全性\*

赵希军 张方霞 王新霞 程艳丽

(滨州医学院附属医院心内科, 山东 滨州 256603)

**【摘要】** 目的 探讨极小剂量滴定沙库巴曲缬沙坦治疗合并低收缩压(SBP)的射血分数降低心力衰竭(HFrEF)的有效性和安全性。方法 回顾性选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月滨州医学院附属医院心内科住院的低 SBP 的 HFrEF 患者 86 例为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组与观察组各 43 例。对照组给予沙库巴曲缬沙坦从 25 mg 每天 2 次开始,剂量每 2~4 周倍增 1 次,直至达到最大耐受剂量;观察组给予沙库巴曲缬沙坦从小剂量 25 mg 每天 1 次开始,剂量每 4~8 周倍增 1 次,直至达到最大耐受剂量。治疗 12 个月后,记录两组患者治疗前后左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVDd)和左心室短轴缩短率(LVFS)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、血钾、血肌酐、血压的水平变化,并比较两组患者用药情况和安全性。结果 治疗后,两组患者 NT-proBNP、sST2 和 LVDd 均降低,而 LVEF 和 LVFS 均升高,且观察组更为显著(均  $P < 0.001$ );观察组沙库巴曲缬沙坦最大耐受剂量高于对照组( $P < 0.001$ );两组治疗后血钾、血肌酐差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后对照组 SBP 低于观察组( $P < 0.001$ ),舒张压(DBP)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),症状性低血压、再住院发生率观察组更低( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ )。结论 极小剂量缓慢滴定沙库巴曲缬沙坦治疗 HFrEF 伴低 SBP 的患者,能明显改善患者心功能,具有较高的安全性。

**【关键词】** 心力衰竭;低收缩压;沙库巴曲缬沙坦;滴定;有效性;安全性

**【中图分类号】** R541.6 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 03. 018

## Efficacy and safety of very low-dose titration of sacubitril/valsartan in patients with heart failure with low systolic blood pressure

ZHAO Xijun, ZHANG Fangxia, WANG Xinxia, CHENG Yanli

(Department of Cardiology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256603, Shandong, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the efficacy and safety of very low-dose titration of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) combined with low systolic blood pressure. **Methods** A total of 86 patients with HFrEF with low systolic blood pressure hospitalized in the Department of Cardiology of Binzhou Medical University Hospital from January 2019 to June 2021 were retrospectively selected as the study subjects. There were 43 cases in the control group and the observation group, and the control group was given sacubitril/valsartan from 25mg twice a day, and the dose was doubled once every 2~4 weeks until the maximum tolerated dose was reached; The observation group was given sacubitril/valsartan from a small dose of 25 mg once a day, and the dose was doubled every 4~8 weeks until the maximum tolerated dose was reached. After 12 months of treatment, the changes of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVDd) and left ventricular short axis shortening rate (LVFS), N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), soluble growth-stimulating expression of gene 2 protein (sST2), blood potassium, serum creatinine and blood pressure were recorded before and after treatment, and the medication status and safety of the two groups were compared. **Results** NT-proBNP, sST2, and LVDd were reduced in

基金项目:山东省中医药科技项目(M-2023209)

通信作者:程艳丽,主任医师,E-mail:chengyanli0217@163.com

引用本文:赵希军,张方霞,王新霞,等.极小剂量滴定沙库巴曲缬沙坦治疗心衰合并低血压的有效性和安全性[J].西部医学,2025,37(3):408-412,418. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 03. 018

both groups, while LVEF and LVFS were elevated, and these improvements were more significant in the observation group ( $P < 0.001$ ), the dose of sacubitril-valsartan in the observation group was higher than that in the control group ( $P < 0.001$ ), the difference in serum potassium and serum creatinine between the two groups was not significant ( $P > 0.05$ ), the systolic blood pressure in the control group after treatment was lower than that in the observation group ( $P < 0.001$ ), the difference in diastolic blood pressure was not statistically significant ( $P > 0.05$ ), and the incidence of symptomatic hypotension and rehospitalization was lower in the observation group ( $P < 0.001$  and  $P < 0.05$ , respectively).

**Conclusion** The treatment of HFrEF combined with low systolic blood pressure, with very small dose of slow titration of sacubitril/valsartan, can significantly improve the cardiac function and have a high safety profile.

**【Key words】** Heart failure; Low systolic blood pressure; Sacubitril/valsartan; Titration; Efficacy; Safety

心力衰竭(Heart failure, HF)是一种常见的进行性临床症候群,以频繁恶化为特征,导致反复的急诊就诊和住院治疗<sup>[1]</sup>,从而造成沉重的经济负担,并导致较高的病死率,是一个日益严重的公共卫生问题。慢性 HF 的死亡率通过指南指导的药物治疗(Guidelines-guided pharmacotherapy, GDMT)以及危险因素的控制,已经有所改善,但绝对死亡率在确诊后 5 年内仍约为 50%<sup>[2]</sup>。沙库巴曲缬沙坦是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(Angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNI),治疗射血分数降低的心力衰竭(Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF),可使患者的死亡和 HF 再住院风险明显降低<sup>[3]</sup>。荟萃分析认为,早期给予沙库巴曲缬沙坦可能优于常规血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker, ACEI/ARB),可降低急性心肌梗死患者 HF 的住院风险,提高心脏功能,使左心室重塑发生逆转<sup>[4]</sup>。随机临床试验结果显示,沙库巴曲缬沙坦对 HFrEF 患者的治疗效果优于依那普利<sup>[5]</sup>。沙库巴曲缬沙坦与 ACEI/ARB 或安慰剂相比,具有良好的安全性和耐受性<sup>[6]</sup>。即使在急性 HF 情况下,沙库巴曲缬沙坦也表现出良好的耐受性,因此可以在患者的 HFrEF 发生发展过程中连续使用<sup>[7]</sup>。但低血压的风险可能很高<sup>[6]</sup>。有研究表明,HF 患者未使用沙库巴曲缬沙坦的主要原因之一是低血压,使用沙库巴曲缬沙坦的患者中仅 33% 达到最大剂量,而低血压是剂量优化的主要制约因素<sup>[8]</sup>。因此,对血压的不利影响在一定程度上限制了沙库巴曲缬沙坦的临床应用。近期有针对收缩压(Systolic blood pressure, SBP) < 110 mmHg 或 SBP 在 90~100 mmHg 之间<sup>[9]</sup>的慢性 HF 患者进行的研究,探讨沙库巴曲缬沙坦应用的有效性和安全性。但在“现实世界”临床实践中,SBP 在 88~95 mmHg 之间的 HFrEF 患者并不少见,沙库巴曲缬沙坦的应用更加困难,针对这一类人群目前尚无专门研究。值得注意的是,动脉血压值与症状性低血压之间的并不完全匹配,基线

SBP 低的 HF 患者能否耐受较大剂量的沙库巴曲缬沙坦尚无定论。基于此,本研究拟探讨沙库巴曲缬沙坦加量方式对血压、心脏功能及最终应用剂量的影响,同时对其安全性进行观察,期望能为 HF 合并低 SBP 患者找到应用沙库巴曲缬沙坦的优选方案。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2019 年 1 月—2021 年 6 月滨州医学院附属医院心内科住院的合并低 SBP 的 HFrEF 患者 86 例为研究对象,根据治疗方式不同分为对照组与观察组各 43 例。纳入标准:①符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》诊断标准<sup>[10]</sup>,左心室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40%。②慢性 HF,纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA) II~IV 级。③ SBP 在 88~95 mmHg 之间(1 mmHg = 0.133 kPa)。④年龄 ≥ 18 岁。⑤使用其他指南指导的药物治疗 HF,如 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等,除非这些治疗有禁忌。⑥患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准:①对药物成份沙库巴曲缬沙坦或任何辅料过敏者。②曾发生与 ACEI/ARB 相关的血管性水肿。③特发性或遗传性血管性水肿患者。④肝损害严重达 Child-Pugh 分级 C 级及以上,胆汁性肝硬化和胆汁淤积。⑤急慢性肾功能衰竭。⑥双侧严重肾动脉狭窄。⑦症状性低血压。本研究通过滨州医学院附属医院伦理委员会的审核,审批号: [2023]伦审字(LW-24)号。

1.2 方法 所有患者均常规给予 GDMT,如 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、利尿剂等,除非这些治疗有禁忌证。对照组在常规治疗基础上给予沙库巴曲缬沙坦[诺华(北京)制药有限公司,国药准字 J20190001],从每次 25 mg 每日 2 次开始,根据患者耐受情况,每 2~4 周倍增剂量 1 次,直至达到最大耐受剂量;观察组在常规治疗基础上使用沙库巴曲缬沙坦治疗,从每次 25 mg 每日 1 次开始,逐渐增加为每日 2 次,根据患者耐受情况,每 4~8 周剂量增加 25 mg,直至达到最大

耐受量。两组治疗时间均为 12 个月。

1.3 数据采集 收集病例资料,包括病史、体格检查、实验室数据、治疗方案和基线时的超声心动图参数。每 1 至 2 个月对患者进行随访,记录沙库巴曲缬沙坦用药剂量(对最大耐受剂量进行统计分析);采集血液样本并进行体格检查,包括测量门诊血压;每 2 个月复查超声心动图参数。主要终点心功能指标的改善与 SBP 的变化,安全性终点为症状性低血压、肾功能不全、高钾血症、HF 再住院及心血管死亡。

1.3.1 超声心动图参数 使用美国 GE 公司生产的彩色多普勒超声仪 Vivid E95,测量指标包括 LVEF、左心室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVDd)、左心室短轴缩短率(Left ventricular fractional shortening, LVFS)等;

1.3.2 实验室指标 患者采血前空腹 8~12 h。常规生化指标主要包括:血钾、血肌酐等。应用电化学发光法,检测血浆 N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP),试剂购自上海罗氏诊断公司。应用酶联免疫吸附法,测定血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(Soluble growth stimulating expression gene 2 protein, sST2),试剂购自威海纽普生物技术有限公司。

1.3.3 测量血压 患者测量前至少休息 15 min,取坐位,重复测量血压[SBP、舒张压(Diastolic blood pressure, DBP)]2 次,取平均值为血压测量值,予以记录。

1.4 耐受性和安全性指标 耐受性定义为治疗过程中无以下事件:症状性低血压(出现头晕症状或 SBP 过低,随访时 SBP<85 mmHg)、肾功能不全(血肌酐>133 μmol/L)、高钾血症(血清钾>5.5 mmol/L)。治疗过程中若出现症状性低血压、高钾血症(血清钾>5.5 mmol/L)需要则降低剂量或暂时停用,予以对症处理;若出现肾功能不全(血肌酐>133 μmol/L)需要密切监测血清肌酐并降低剂量或暂停给药。安全性

指标为症状性低血压、肾功能不全、高钾血症、HF 再住院、心血管死亡。

1.5 统计学分析 数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;等级资料分析采用秩和检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组在性别、年龄、体质量指数(BMI)、冠心病、糖尿病、SBP、DBP、血钾、血肌酐、心功能分级等方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较[n, n(×10<sup>-2</sup>), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

项目	对照组(n=43)	观察组(n=43)	t/χ <sup>2</sup>	P
性别			0.186	0.666
男	20	22		
女	23	21		
年龄(岁)	54.12±16.18	57.40±15.12	-0.971	0.334
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.02±2.06	23.67±2.11	0.808	0.421
冠心病	16(37.2)	18(41.9)	0.195	0.659
糖尿病	17(39.5)	18(41.9)	0.048	0.826
SBP(mmHg)	91.79±1.95	92.26±2.21	-1.034	0.304
DBP(mmHg)	59.21±2.16	59.65±2.31	-0.917	0.362
血钾(mmol/L)	4.34±0.52	4.19±0.52	1.369	0.175
血肌酐(μmol/L)	86.26±16.05	85.60±14.97	0.195	0.846
心功能			0.510	0.775
Ⅱ级	27	24		
Ⅲ级	14	16		
Ⅳ级	2	3		

2.2 两组心脏超声心动图参数比较 两组在 LVEF、LVDd、LVFS 等方面的基线资料无统计学差异(*P*>0.05),两组 LVEF、LVFS 治疗后均较基线显著增加(*P*<0.001),且观察组较对照组增加更显著(*P*<0.001);两组 LVDd 治疗后均较基线明显下降(*P*<0.001),且观察组较对照组下降更明显(*P*<0.001)。见表 2。

表 2 两组心脏超声心动图参数比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of cardiac echocardiogram parameters between the two groups

组别	n	LVEF(%)		LVDd(mm)		LVFS(%)	
		基线	治疗后	基线	治疗后	基线	治疗后
对照组	43	32.14±3.44	35.35±3.08 <sup>①</sup>	63.84±2.73	59.95±3.14 <sup>①</sup>	14.67±2.09	17.51±2.71 <sup>①</sup>
观察组	43	31.09±3.72	43.14±5.09 <sup>②</sup>	64.37±3.33	56.28±3.71 <sup>②</sup>	14.42±2.05	24.00±4.09 <sup>②</sup>
<i>t</i>		1.354	-8.592	-0.815	4.961	0.573	-8.673
<i>P</i>		0.179	<0.001	0.417	<0.001	0.568	<0.001

注:与基线比较,①*P*<0.001;与对照组比较,②*P*<0.001。

2.3 两组 NT-proBNP、sST2、血钾、血肌酐指标比较 在 NT-proBNP、sST2、血钾、血肌酐等方面,对照组与

观察组基线数据无统计学差异(*P*>0.05),两组治疗后 NT-proBNP、sST2 水平均较基线明显下降(*P*<

0.001),且观察组与对照组相比下降更显著( $P < 0.001$ );两组治疗后血钾、血肌酐较基线差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),观察组与对照组之间无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 NT-proBNP、sST2、血钾、血肌酐比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of NT-proBNP, sST2, serum potassium and serum creatinine between the two groups

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)		sST2(ng/L)		血钾(mmol/L)		血肌酐( $\mu$ mol/L)	
		基线	治疗后	基线	治疗后	基线	治疗后	基线	治疗后
对照组	43	6 176.91 $\pm$ 572.97	2 271.30 $\pm$ 381.79 <sup>①</sup>	72.07 $\pm$ 3.38	59.42 $\pm$ 3.48 <sup>①</sup>	4.34 $\pm$ 0.52	4.35 $\pm$ 0.54	86.26 $\pm$ 16.05	86.65 $\pm$ 11.97
观察组	43	6 282.00 $\pm$ 515.71	1 398.49 $\pm$ 280.57 <sup>②</sup>	73.40 $\pm$ 4.20	47.07 $\pm$ 5.06 <sup>②</sup>	4.19 $\pm$ 0.52	4.38 $\pm$ 0.56	85.60 $\pm$ 14.97	86.79 $\pm$ 10.06
t		-0.894	12.080	-1.613	13.181	1.369	-0.240	0.195	-0.059
P		0.374	<0.001	0.110	<0.001	0.175	0.811	0.846	0.953

注:与基线比较,① $P < 0.001$ ;与对照组比较,② $P < 0.001$ 。

2.4 两组沙库巴曲缬沙坦最大耐受剂量、血压及再住院数据比较 两组在 SBP、DBP 等基线数据上无统计学差异( $P > 0.05$ ),对照组 SBP 治疗后较基线下降有统计学差异( $P < 0.001$ ),且较观察组下降更显著( $P < 0.001$ );两组 DBP 治疗后较基线无统计学差异( $P > 0.05$ ),观察组与对照组相比也无统计学差异( $P > 0.05$ )。与对照组相比,观察组沙库巴曲缬沙坦使用剂量更大( $P < 0.001$ )。两组均无死亡病例;观察组症状性低血压、再住院发生率均较对照组低,且差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ;  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组沙库巴曲缬沙坦剂量、血压及再住院数据比较[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 4 Comparison of dose of sacubitril/valsartan, blood pressure and rehospitalization data between the two groups

项目	对照组(n=43)	观察组(n=43)	t/ $\chi^2$	P
沙库巴曲缬沙坦最大耐受剂量(mg)	83.72 $\pm$ 27.21	155.81 $\pm$ 39.66	-9.829	<0.001
SBP(mmHg)				
基线	91.79 $\pm$ 1.95	92.26 $\pm$ 2.21	1.034	0.304
治疗后	90.05 $\pm$ 0.75	91.98 $\pm$ 1.41	7.934	<0.001
t	5.492	0.966		
P	<0.001	0.339		
DBP(mmHg)				
基线	59.21 $\pm$ 2.16	59.65 $\pm$ 2.31	-0.917	0.362
治疗后	58.77 $\pm$ 1.11	60.19 $\pm$ 1.35	-5.325	1.419
t	1.196	-1.573		
P	0.238	0.123		
症状性低血压	18(41.9)	3(7.0)	14.176	<0.001
再住院	9(20.9)	2(4.7)	5.108	0.024

### 3 讨论

根据 PARADIGM-HF 试验中证明的临床获益<sup>[11]</sup>,美国和欧洲指南均推荐对 HFrEF 患者进行沙库巴曲缬沙坦治疗<sup>[3]</sup>。然而,有关 GDMT 在 HFrEF 中应用的研究表明,尽管没有禁忌证,但仍有 27% 的患者未应用 ACEI/ARB 或沙库巴曲缬沙坦,仅 13% 的患者接受了沙库巴曲缬沙坦的治疗<sup>[12]</sup>。来自澳大利亚的研究结果显示,只有 1.2% 的 HF 患者使用了

沙库巴曲缬沙坦<sup>[13]</sup>。另一研究显示,只有 10.8% 的患者服用了当前指南推荐的目标剂量的 ACEI/ARB<sup>[14]</sup>。这些结果表明,GDMT 的起始应用和升级滴定至目标剂量是临床实践中常见的挑战。

但 GDMT 最大的挑战是合并低血压(例如 SBP < 100 mmHg)的 HF 患者,虽然是不良结局风险最高的患者,但也可能从有效治疗中获益良多。研究显示,慢性 HFrEF 患者的基线 SBP 每降低 10 mmHg,全因死亡风险增加 12%<sup>[15]</sup>。在临床实践中,很容易遇到 SBP 低的 HFrEF 患者。对于这些患者,医生往往会选择开始给予小剂量沙库巴曲缬沙坦治疗。但对低剂量沙库巴曲缬沙坦的不耐受,在晚期慢性 HFrEF 患者中很常见<sup>[16]</sup>。

这些高危 HF 患者对 GDMT 的耐受性较差,因此在临床实践中不可避免地会开出较低剂量的指南推荐药物(或者可能根本不开处方)。然而,很少有临床研究涉及在 HFrEF 患者中使用低于通常初始剂量的 GDMT 的可能性。因此本研究观察了极小剂量滴定沙库巴曲缬沙坦治疗合并低 SBP 的 HFrEF 的有效性和安全性。本研究中,观察组初始治疗给予小剂量沙库巴曲缬沙坦(25 mg 每日一次),根据耐受性、有无症状性低血压等不良反应,4~8 周增加剂量(每次增加 25 mg),这样以此类推。与对照组相比,观察组的极小剂量缓慢滴定导致沙库巴曲缬沙坦使用的累积剂量更大(155.81 $\pm$ 39.66 vs 83.72 $\pm$ 27.21,  $P < 0.001$ ),实验室、超声心动图参数和临床结果的改善更显著,并且在这些患者中具有更低的不良事件特征。该结果与 Corrado 等<sup>[17]</sup>研究结果相似。极小剂量缓慢滴定法的突出特点有两个,一个是“小”,起始剂量小,每次增加剂量小,二是“慢”,增加剂量慢,最长间隔 8 周增加剂量。如果增加剂量较大、较快,可能使症状性低血压发生率高,患者不能耐受,导致停药或者剂量不能增大到较大量,患者临床获益低。可以说,如果不是该方法的可行性,一些患者可能永远不会开始治

疗或者开始较大剂量并不得不停止治疗。

初始应用沙库巴曲缬沙坦常常会导致血压下降。有研究<sup>[18]</sup>表明,沙库巴曲缬沙坦可引起全身血管阻力指数(Systemic vascular resistance index, SVRI)和 SBP 立即下降,这与每搏输出量(Stroke volume, SV)和心脏指数(Cardiac index, CI)同时下降有一定关系。然而,虽然 SVRI 和 SBP 在进一步治疗期间保持在较低水平,但 SV 和 CI 迅速恢复,此后增加到略高的水平。沙库巴曲缬沙坦的血管舒张作用可立即降低 SVRI、SBP、SV 和 CI。然而,沙库巴曲缬沙坦可诱导反向心脏重塑,这在治疗开始后不久就很明显,并导致临床症状、心功能、超声心动图、实验室和血流动力学指标的改善<sup>[18]</sup>。另外一项研究<sup>[19]</sup>也表明沙库巴曲缬沙坦诱导“血流动力学恢复”,HFrEF 患者的心功能和超声心动图指标可得到改善。

另外,沙库巴曲缬沙坦可通过下调 sST2 水平而达到抗心肌细胞凋亡、抑制心肌肥厚及纤维化作用治疗慢性 HF<sup>[20]</sup>。血清 sST2 主要产生于机械应力介导下的心肌细胞,可通过参与心肌炎症及纤维化而影响心肌重构<sup>[21]</sup>。顾梅等<sup>[22]</sup>研究显示,慢性 HF 患者血清 sST2 与 LVEF 呈负相关关系,与心室重塑、心功能恶化相关。原因可能在于,随 HF 严重程度加深,激活神经-内分泌-细胞因子通路,心肌炎症反应加剧,引发心肌纤维化,进一步加重心室负荷、心功能恶化,形成恶性循环<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,sST2 在对照组治疗后较基线明显降低,同时 LVEF、LVFS 增加以及 LVDd、NT-proBNP 降低,这表明沙库巴曲缬沙坦可改善心功能、心室重塑;而与对照组相比,观察组这些指标变化更加显著,这可能是由于持续应用小剂量沙库巴曲缬沙坦更长时间后心室重塑改善,心功能增强,SV 和 CI 增加,SBP 有所升高,可以耐受更大剂量的沙库巴曲缬沙坦,而更大剂量的药物可以更有效的改善心室重塑、改善心功能,从而使 sST2、NT-proBNP、LVDd 的下降以及 LVEF、LVFS 的增加更显著。

本研究存在一定局限性。首先,在单个中心进行回归性研究的固有局限性。其次,分析特定人群中相对较少的患者,随访时间相对较短。因此,有待于后续一项更大、更长的前瞻性、随机试验进一步验证。

总之,本研究表明,在低 SBP 的 HF 患者中,开始沙库巴曲缬沙坦(25 mg 每日一次),4~8 周增加剂量(每次增加 25 mg)的极小剂量缓慢滴定具有良好的耐受性,比初始剂量为 25 mg 每日两次,2~4 周倍增剂量更安全,临床结果更好。对于许多目前因担心低血压或无法耐受标准剂量沙库巴曲缬沙坦而拒绝接受沙库巴曲缬沙坦和其他治疗的 HFrEF 患者,这可

能是一种有用的临床策略。因此,在临床实践中可以采用本研究的新策略,并根据患者 SBP 和耐受性逐步达到沙库巴曲缬沙坦的个体化的最大剂量。

#### 4 结论

极小剂量缓慢滴定沙库巴曲缬沙坦治疗 HFrEF 伴低收缩压的患者,能明显改善患者心功能,具有较高的安全性。

#### 【参考文献】

- [1] SAMSKY M D, AMBROSY A P, YOUNGSON E, *et al.* Trends in readmissions and length of stay for patients hospitalized with heart failure in Canada and the United States[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(5): 444-453.
- [2] VIRANI S S, ALONSO A, APARICIO H J, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2021, 143 (8): e254-e743.
- [3] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, *et al.* 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [4] XIONG B, NIE D, QIAN J, *et al.* The benefits of sacubitril-valsartan in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(6): 4852-4862.
- [5] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6): 539-548.
- [6] ZHANG R, SUN X T, LI Y, *et al.* The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure patients: a review[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27: 10742484211058681.
- [7] GORI M, JANUZZI J L, D'ELIA E, *et al.* Rationale for and practical use of sacubitril/valsartan in the patient's journey with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Card Fail Rev*, 2021, 7: e06.
- [8] CABRAL J, VASCONCELOS H, MAIA-ARAÚJO P, *et al.* Sacubitril/valsartan in everyday clinical practice: an observational study based on the experience of a heart failure clinic[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2021, 11(6): 1217-1227.
- [9] 张葵,孙冬冬,范延红.沙库巴曲缬沙坦在低收缩压心力衰竭患者中的临床研究[J]. *心脏杂志*, 2022, 34(2): 183-186.
- [10] 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.
- [11] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [12] GREENE S J, BUTLER J, ALBERT N M, *et al.* Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4): 351-366.

- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 6 分钟步行试验临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(5): 432-442.
- [7] 李翔, 杨旭. 6 分钟步行试验在心脏康复中的作用[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(5): 507-510.
- [8] JOZEF CZUK E, GUZIK T J, SIEDLINSKI M. Significance of sphingosine-1-phosphate in cardiovascular physiology and pathology[J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104793.
- [9] 张靖瑶, 刘卫东, 刘函晔, 等. 1-磷酸鞘氨醇与相关疾病研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(3): 200-204.
- [10] TARGHER G, BYRNE C D, TILG H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications[J]. Gut, 2020, 69(9): 1691-1705.
- [11] 杨星, 陈铿铨, 汪璐芸, 等. 1-磷酸鞘氨醇通过提高心脏微血管密度缓解压力负荷诱导的小鼠心力衰竭[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(2): 193-203.
- [12] 胡丙清, 陈森. 心衰患者脑钠肽与左室射血分数等参数的研究[J]. 中华全科医学, 2011, 9(11): 1686, 1748.
- [13] YAMAMOTO M, SEO Y, ISHIZU T, *et al.* Different impact of changes in left ventricular ejection fraction between heart failure classifications in patients with acute decompensated heart failure[J]. Circ J, 2019, 83(3): 584-594.
- [14] KURANO M, YATOMI Y. Sphingosine 1-phosphate and atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(1): 16-26.
- [15] GREIG F H, NATHER K, BALLANTYNE M D, *et al.* Requirement for sphingosine kinase 1 in mediating phase 1 of the hypotensive response to anandamide in the anaesthetised mouse [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842: 1-9.
- [16] CATURANO A, VETRANO E, GALIERO R, *et al.* Cardiac Hypertrophy: From Pathophysiological Mechanisms to Heart Failure Development[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(5): 165.
- [17] FANG J, ZHANG Y, CHEN D, *et al.* Exosomes and Exosomal Cargos: A Promising World for Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 4699-4719.
- [18] MEINERTZ T, MÜNDEL T. Kansas city cardiomyopathy quality score indicates sustained health status improvement in patients after TMVr[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(17): 2107-2109.
- [19] 中华医学会老年医学分会. 老年患者 6 分钟步行试验临床应用中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11): 1241-1250.
- [20] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心肺预防与康复专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心肺运动试验临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(10): 973-986.
- [21] GOENKA L, GEORGE M, SELVARAJAN S. End points in heart failure are we doing it right? [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(6): 651-659.
- [22] OLEJNIKOV V E, AVERYANOVA E V, ORESHKINA A A, *et al.* A Multivariate Model to Predict Chronic Heart Failure after Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Preliminary Study[J]. Diagnostics(Basel). 2021, 11(10): 1925.
- [23] HALLIDAY S J, WANG L, YU C, *et al.* Six-minute walk distance in healthy young adults [J]. Respir Med, 2020, 165: 105933.

(收稿日期: 2023-11-30; 修回日期: 2025-01-14; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 412 页)

- [13] SINDONE A P, HAIKERWAL D, AUDEHM R G, *et al.* Clinical characteristics of people with heart failure in Australian general practice: results from a retrospective cohort study[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(6): 4497-4505.
- [14] PERI-OKONNY P A, MI X J, KHARITON Y, *et al.* Target doses of heart failure medical therapy and blood pressure: insights from the CHAMP-HF registry[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(4): 350-358.
- [15] KOMAJDA M, BÖHM M, BORER J S, *et al.* Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(7): 810-816.
- [16] VADER J M, GIVERTZ M M, STARLING R C, *et al.* Tolerability of sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure: analysis of the LIFE trial Run-In[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(7): 449-456.
- [17] CORRADO E, DATTILO G, COPPOLA G, *et al.* Low-vs high-dose ARNI effects on clinical status, exercise performance and cardiac function in real-life HFREF patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2022, 78(1): 19-25.
- [18] FRÖHLICH H, FREY N, ESTLER B, *et al.* Haemodynamic effects of sacubitril/valsartan initiation in outpatients with chronic heart failure[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2022, 22(6): 695-704.
- [19] NASER N, KULIĆ M, JATIĆ Z. Our experience with sacubitril/valsartan in chronic heart failure management - HFREF in the ambulatory setting[J]. Med Arch, 2022, 76(2): 101-107.
- [20] 戴树人, 苟文, 曾德利, 等. 沙库巴曲缬沙坦与培哌普利对慢性心力衰竭患者心功能指标及血清 sST2 和 Gal-3 水平的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2022, 47(8): 958-962.
- [21] 付治卿, 高文谦, 张方圆, 等. G 蛋白偶联受体激酶 2 与血清可溶性 ST2 对老年心肌梗死后心力衰竭预警的意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(8): 789-792.
- [22] 顾梅, 裴小锐, 常京豪, 等. 血清 sST2、sCD40L、GDF11 在慢性心力衰竭患者中的表达及与心功能的相关性[J]. 西部医学, 2021, 33(12): 1826-1830.
- [23] 李明远, 陆国玉, 韩雨晴, 等. 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白、半乳糖凝集素-3、B 型钠尿酸联合检测对预测慢性心力衰竭不良预后的临床价值[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(7): 508-512.

(收稿日期: 2023-08-20; 修回日期: 2024-12-17; 编辑: 刘灵敏)