



· 疗效比较研究 ·

沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性与非缺血性心力衰竭患者短期临床疗效的对比研究

李科飞, 夏勇

【摘要】 目的 比较沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性与非缺血性心力衰竭患者短期临床疗效。**方法** 选取2018年1—10月徐州医科大学附属医院收治的缺血性心力衰竭(ICM)患者40例(ICM组), 非缺血性心力衰竭(NICM)患者40例(NICM组)。两组患者均采用常规抗心力衰竭方案并将血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)替换为沙库巴曲缬沙坦, 连续治疗3个月。比较两组患者治疗期间沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量, 治疗前后6分钟步行距离(6MWD)、血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、左心室舒张末期内径(LVEDd)及左心室射血分数(LVEF); 记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1) 两组患者沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(2) 两组患者治疗前6MWD、血清NT-proBNP水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); NICM组患者治疗后6MWD长于ICM组, 血清NT-proBNP水平低于ICM组($P<0.05$)。治疗后两组患者6MWD长于治疗前, 血清NT-proBNP水平低于治疗前($P<0.05$)。(3) 两组患者治疗前后LVEDd、LVEF比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。(4) 两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦对ICM和NICM患者心脏结构的影响相似, 用药安全性较高; 但与ICM患者相比, 沙库巴曲缬沙坦能更有效地改善NICM患者心功能。

【关键词】 缺血性心力衰竭; 非缺血性心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 心功能; 疗效比较研究

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.014

李科飞, 夏勇. 沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性与非缺血性心力衰竭患者短期临床疗效的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(7): 71-74. [www.syxnf.net]

LI K F, XIA Y. Short-term clinical effect of sacubitril/valsartan in treating ischemic or non-ischemic heart failure: a comparative study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(7): 71-74.

Short-term Clinical Effect of Sacubitril/Valsartan in Treating Ischemic or Non-ischemic Heart Failure: a Comparative Study LI Kefei, XIA Yong

Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

【Abstract】 Objective To compare the short-term clinical effect of sacubitril/valsartan in treating ischemic or non-ischemic heart failure. **Methods** Forty patients with ischemic heart failure (ICM group) and forty patients with non-ischemic heart failure (NICM group) admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January to October in 2018 were selected. Patients in the two groups received conventional anti-heart failure regimens, but ACEI/ARB was replaced by sacubitril/valsartan for the 3-month continuous treatment. The final dose of sacubitril/valsartan during treatment, as well as 6-minute walking distance (6MWD), serum NT-proBNP level, LVEDd and LVEF before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions during treatment was recorded. **Results** (1) There was no statistically significant difference in final dose of sacubitril/valsartan during treatment between the two groups ($P>0.05$). (2) There was no statistically significant difference in 6MWD or serum NT-proBNP level between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, 6MWD in NICM group was statistically significantly longer than that in ICM group, while serum NT-proBNP level in NICM group was statistically significantly lower than that in ICM group ($P<0.05$). After treatment, 6MWD in the two groups was statistically significantly longer than that before treatment, respectively, while serum NT-proBNP level in the two groups was statistically significantly lower than that before treatment, respectively ($P<0.05$). (3) There was no statistically significant difference in LVEDd or LVEF between the two groups before or after treatment ($P>0.05$). (4) There was no statistically significant difference in incidence of adverse reactions during treatment between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Effect of sacubitril/valsartan on cardiac structure is similar with relatively high safety in treating patients with ICM or NICM, but sacubitril/valsartan is more effective in improving cardiac function in NICM patients than in ICM patients.

【Key words】 Ischemic heart failure; Non-ischemic heart failure; Sacubitril/valsartan; Cardiac function; Comparative effectiveness research

慢性心力衰竭 (CHF) 指心脏结构改变和 / 或功能异常导致心脏向外泵血减少和 / 或压力负荷增大引起的一组临床综合征^[1], 主要临床表现为乏力、呼吸困难、水肿等。近年来随着血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 及 β -受体阻滞剂在临床广泛应用, CHF 患者病死率及再住院率明显降低^[2], 但 CHF 总体治疗效果仍不令人满意。沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI), 是血管紧张素受体拮抗剂和脑啡肽酶抑制剂的复合物, 具有双重抑制神经内分泌系统等作用^[3]。PARADIGM-HF 研究^[4] 结果显示, 与 ACEI 依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦能使心力衰竭患者心血管死亡风险或因心力衰竭加重住院风险降低约 20%。但目前沙库巴曲缬沙坦在不同病因心力衰竭中的应用效果尚不明确。本研究旨在比较沙库巴曲缬沙坦治疗缺血性与非缺血性心力衰竭患者的短期临床疗效, 为心力衰竭精准治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除及剔除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 病程 ≥ 1 年; (2) 纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 II ~ IV 级; (3) 左心室射血分数 (LVEF) $\leq 40\%$; (4) 持续采用 ACEI/ARB 治疗 1 年以上。

1.1.2 排除标准 (1) 血钾 >5.3 mmol/L 者; (2) 合并严重肝肾功能障碍者; (3) 收缩压 <100 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 者; (4) 采用机械辅助循环治疗者; (5) 合并恶性肿瘤、严重慢性感染、严重创伤性疾病、血液系统疾病者; (6) 妊娠期及哺乳期妇女; (7) 既往采用沙库巴曲缬沙坦治疗者。

1.1.3 剔除标准 治疗期间发生严重不良反应需特殊处理者。

1.2 一般资料 选取 2018 年 1—10 月徐州医科大学附属医院收治的缺血性心力衰竭 (ICM) 患者 40 例 (ICM 组), 均符合 ICM 诊断标准^[5]: 有明确冠心病证据: 既往发生过心肌梗死 (病史 ≥ 1 年), 冠状动脉 CT 血管成像 (CTA) 或冠状动脉造影检查显示多支多处冠状动脉病变 (管腔狭窄率 $\geq 70\%$); 存在心力衰竭症状和体征; 心脏超声提示心腔扩大, 特别是左心扩大, LVEF $\leq 40\%$ 。另选取同期非缺血性心力衰竭 (NICM) 患者 40 例 (NICM 组), 其中高血压心脏病 13 例、扩张型心肌病 19 例、风湿性心脏病 8 例。两组患者性别、年龄、病程、NYHA 分级及糖尿病、高血压、心房颤动发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者均采用常规抗心力衰竭方案并将 ACEI/ARB 替换为沙库巴曲缬沙坦, 具体用法: 采用沙库巴曲缬沙坦治疗前停用 ACEI/ARB 36 h 以减少血管性水肿发生, 之后给予沙库巴曲缬沙坦片 (北京诺华制药有限公司生产, 国药准字 J20171054) 50 mg/次、2 次/d, 根据患者病情变化每 2~4 周增加 1 倍剂量直至 200 mg/次、2 次/d 或患者最大耐受剂量。两组患者均连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量 记录两组患者治疗期间沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量。

1.4.2 6 分钟步行距离 (6MWD)、血清氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平 比较两组患者治疗前后 6MWD、血清 NT-proBNP 水平。6 分钟步行试验: 选取一段长 30 m 的平直长廊, 患者充分休息后嘱其在长廊内尽可能快地来回行走, 可根据自身活动状况减慢行走速度或停下来休息 (可使用拐杖等代步工具), 感觉好转后继续行走, 行走过程中每分钟鼓励患者 1 次, 每 2 min 告知患者 1 次, 6 min 结束并记录 6MWD。采用 Roche 全自动电化学发光分析仪检测血清 NT-proBNP 水平。

1.4.3 心脏结构指标 比较两组患者治疗前后心脏结构指标, 主要包括左心室舒张末期内径 (LVEDd) 和 LVEF, 所用仪器为荷兰飞利浦公司生产的 EPIQ7 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 2.0~5.0 MHz, 均由经验丰富的高年资心脏超声医师完成。

1.4.4 不良反应 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(QR)$ 表示, 采用非参数检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 等级资料分析采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量 两组患者沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.324$, $P=0.723$, 见表 2)。

2.2 6MWD、血清 NT-proBNP 水平 两组患者治疗前 6MWD、血清 NT-proBNP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); NICM 组患者治疗后 6MWD 长于 ICM 组, 血清 NT-proBNP 水平低于 ICM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	NYHA 分级 (例)			糖尿病 [n (%)]	高血压 [n (%)]	心房颤动 [n (%)]
					II 级	III 级	IV 级			
ICM 组	40	32/8	66.8 \pm 9.9	3.3 \pm 1.3	9	23	8	19 (47.5)	19 (47.5)	12 (30.0)
NICM 组	40	26/14	63.9 \pm 8.7	3.1 \pm 1.2	7	24	9	10 (25.0)	22 (55.0)	9 (22.5)
检验统计量值		2.257	1.570 ^a	1.713 ^a		0.330 ^b		4.381	0.450	0.581
P 值		0.133	0.120	0.091		0.848		0.036	0.502	0.446

注: ICM= 缺血性心力衰竭, NICM= 非缺血性心力衰竭, NYHA= 纽约心脏病协会; ^a 为 t 值, ^b 为 u 值, 余检验统计量值为 χ^2 值

治疗后两组患者 6MWD 长于治疗前, 血清 NT-proBNP 水平低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 3)。

2.3 LVEDd、LVEF 两组患者治疗前后 LVEDd、LVEF 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 4)。

表 2 两组患者沙库巴曲缬沙坦最终用药剂量比较 (例)

Table 2 Comparison of final dose of sacubitril/valsartan between the two groups

组别	例数	25 mg/次	50 mg/次	100 mg/次	200 mg/次
ICM 组	40	0	13	11	16
NICM 组	40	1	15	10	14

表 3 两组患者治疗前后 6MWD、血清 NT-proBNP 水平比较

Table 3 Comparison of 6MWD and serum NT-proBNP level between the two groups before and after treatment

组别	例数	6MWD ($\bar{x} \pm s$, m)		NT-proBNP [$M(QR)$, ng/L]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ICM 组	40	341.5 \pm 86.9	398.7 \pm 54.9 ^a	4 824 (3 021)	2 054 (1 404) ^a
NICM 组	40	333.0 \pm 85.3	429.0 \pm 53.5 ^a	5 118 (5 572)	1 556 (1 229) ^a
$t(Z)$ 值		0.441	2.545	0.520 ^b	2.704 ^b
P 值		0.660	0.013	0.413	0.007

注: 6MWD=6 分钟步行距离, NT-proBNP=氨基末端脑钠肽前体; 与治疗前比较, ^a $P<0.05$; ^b 为 Z 值

表 4 两组患者治疗前后 LVEDd、LVEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of LVEDd and LVEF between the two groups before and after treatment

组别	例数	LVEDd (mm)		LVEF (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ICM 组	40	61.72 \pm 4.90	61.22 \pm 4.78	32.48 \pm 5.73	33.35 \pm 5.23
NICM 组	40	63.80 \pm 5.12	62.05 \pm 4.85	30.42 \pm 4.76	33.32 \pm 4.31
t 值		1.853	0.766	1.741	0.023
P 值		0.070	0.446	0.086	0.981

注: LVEDd=左心室舒张末期径, LVEF=左心室射血分数

2.4 不良反应 治疗期间, ICM 组患者中发生头晕 2 例, 恶心、干呕 1 例, 不良反应发生率为 7.5%; NICM 组患者中发生咳嗽 2 例, 头晕 1 例, 不良反应发生率为 7.5%。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)。两组患者出现的不良反应通过调整利尿剂和降压药物用量、使用护胃药物及对症处理后症状改善, 无一例患者因严重不良反应而终止治疗。

3 讨论

CHF 主要病理改变为心脏长期泵血能力下降导致组织持续低灌注, 进而出现乏力、呼吸困难、水肿等症状^[6-7]。近年来随着医疗技术水平提高, CHF 患者生活质量得到有效改善, 但总体治疗效果并不令人满意^[8-9], 因此寻找新的抗心力衰竭药物对进一步改善 CHF 患者生活质量具有重要意义。

沙库巴曲缬沙坦是一种治疗 CHF 的新型药物, 是全球首个 ARNI, 其中脑啡肽酶属于中性肽链内切酶, 能催化多种肽

类降解^[10]。PARADIGM-HF 研究表明, ARNI 可使不同临床阶段心力衰竭患者获益, 包括减轻患者临床症状、增加患者体力、提高患者生存质量等^[11]。《2017 ACC/AHA/HFSA 心力衰竭管理指南》推荐 LVEF $\leq 35\%$ 的射血分数下降的心力衰竭 (HFrEF) 患者使用 ARNI 治疗, 推荐所有 NYHA 分级 II ~ III 级、可耐受 ACEI/ARB 治疗的慢性症状性 HFrEF 患者更换为 ARNI 治疗 (I 类推荐)^[6]。《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[1] 中也将 ARNI 作为心力衰竭药物治疗的 I 类推荐。

本研究结果显示, ICM 组患者采用沙库巴曲缬沙坦最佳推荐剂量 (200 mg/次、2 次/d) 者占 40%, NICM 组患者占 35%, 较既往报道的沙库巴曲缬沙坦用药剂量偏低^[12-13]。本研究结果显示, NICM 组患者治疗后 6MWD 长于 ICM 组, 血清 NT-proBNP 水平低于 ICM 组; 治疗后两组患者 6MWD 长于治疗前, 血清 NT-proBNP 水平低于治疗前, 提示与 ICM 患者相比, 沙库巴曲缬沙坦能更有效地改善 NICM 患者心功能, 但具体机制尚不明确, 可能如下: (1) ICM 特别是心肌梗死患者梗死部位心肌坏死, 心室壁节段性运动障碍, 此外缺血心肌顿抑还可引起心肌收缩功能异常, 加剧心肌缺血^[14]; (2) NICM 患者心肌损伤、心肌纤维化程度较 ICM 患者轻^[15]。既往研究表明, 沙库巴曲缬沙坦可逆转心力衰竭患者心室重塑, 促使心脏收缩同步化, 增加心输出量^[16-17]。但本研究结果显示, 两组患者治疗前后 LVEDd、LVEF 比较无统计学差异, 提示沙库巴曲缬沙坦对 ICM 和 NICM 患者心脏结构的影响相似, 分析原因可能与本研究入选患者病程较短, 尚无明显心室重构现象有关^[18-19]。本研究结果还显示, 两组患者治疗期间出现头晕、恶心、干呕、咳嗽等不良反应, 但通过调整利尿剂和降压药物用量、使用护胃药物及对症处理后症状均改善, 提示沙库巴曲缬沙坦治疗 ICM 和 NICM 患者的安全性均较高。

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦对 ICM 和 NICM 患者心脏结构的影响相似, 用药安全性较高; 但与 ICM 患者相比, 沙库巴曲缬沙坦能更有效地改善 NICM 患者心功能。但本研究样本量较小, 随访时间较短, 因此沙库巴曲缬沙坦治疗 ICM 和 NICM 患者的远期临床疗效及对心脏重构的影响仍有待进一步探究。

参考文献

- [1] 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]. 中华心力衰竭和心肌病杂志 (中英文), 2018, 2 (4): 196-225.DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
- [2] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the china heart failure (China-HF) registry [J]. J Card Fail, 2017, 23 (12): 868-875.DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
- [3] GHOSH R K, BANERJEE K, TUMMALA R, et al. Serelaxin in acute heart failure: most recent update on clinical and preclinical evidence [J]. Cardiovasc Ther, 2017, 35 (1): 55-63.DOI:

- 10.1111/1755-5922.12231.
- [4] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15 (9) : 1062-1073. DOI: 10.1093/eurjhf/hft052.
 - [5] JESSUP M, MARWICK T H, PONIKOWSKI P, et al. 2016 ESC and ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update -what is new and why is it important ? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13 (10) : 623-628. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.134.
 - [6] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused 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 Card Fail*, 2017, 23 (8) : 628-651. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.04.014.
 - [7] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69 (12) : 1167. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.005.
 - [8] LOH J C, CREASER J, ROURKE D A, et al. Temporal trends in treatment and outcomes for advanced heart failure with reduced ejection fraction from 1993-2010: findings from a university referral center [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6 (3) : 411-419. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000178.
 - [9] BAKER D W. Prevention of heart failure [J]. *J Cardiac Fail*, 2002, 8 (5) : 333-346. DOI: 10.1054/jcaf.2002.0805333.
 - [10] 魏云杰, 张密, 许海军, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低心力衰竭患者的临床疗效研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (7) : 17-20. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.004.
 - [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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
 - [12] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (7) : 817-825. DOI: 10.1002/ejhf.115.
 - [13] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. *Circulation*, 2015, 131 (1) : 54-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
 - [14] 李新立, 周艳丽. 缺血性心肌病 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32 (7) : 495-497.
 - [15] ARZOLA-CASTANER D, TAUB C, KEVIN HEIST E, et al. Left ventricular lead proximity to an akinetic segment and impact on outcome of cardiac resynchronization therapy [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006, 17 (6) : 623-627. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00480.x.
 - [16] MCHUGH K, DEVORE AD, WU J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (5) : 602-611. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.
 - [17] ISABELLE J, ULF D, MAGNUS E, et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function [J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2018, 15 (6) : 494-503. DOI: 10.1177/1479164118794619.
 - [18] 胡奕然, 张宇辉. 心脏逆重构的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32 (7) : 714-716. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.07.025.
 - [19] HOSHIKAWA E, MATSUMURA Y, KUBO T, et al. Effect of left ventricular reverse remodeling on long-term prognosis after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107 (7) : 1065-1070. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.11.033.

(收稿日期: 2019-03-16; 修回日期: 2019-07-18)

(本文编辑: 谢武英)