

沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的有效性及安全性研究

姜阳 董鹏* 刘芳 颜平

【摘要】目的 探讨沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的疗效和安全性，并观察其对1年生存率的影响。**方法** 入选2017年5月至2019年4月在我院连续住院的慢性心力衰竭患者96例，分成两组，对照组应用常规抗心衰治疗，研究组在常规抗心衰治疗基础上联合沙库巴曲缬沙坦治疗。主要观察终点：治疗3个月时患者的临床疗效变化，次要观察终点：①治疗3个月时超声心动图相关指标的变化：左心射血分数（LVEF）、左心舒张末径（LVEDD）、左房内径（LA）、舒张早期与晚期间血流最大峰值的比值（E/A）及舒张早期最大峰值（E/e'）；②血清生物标志物包括血清β-内啡肽（β-EP）、心肌营养素-1（CT-1）及N-末端B型利钠肽（NT-proBNP）变化；③治疗一年后比较两组生存率的差异。**结果** 治疗3个月后，沙库巴曲缬沙坦研究组有效性明显优于对照组（95.8% vs 83.3%， $P < 0.05$ ）；研究组的次要观察终点LVEF改善程度及E/A水平升高幅度显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），LVEDD、LA及E/e'水平降低幅度显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），血清β-EP及CT-1水平降低幅度显著大于对照组（ $P < 0.05$ ），研究组的NT-proBNP降低幅度显著大于对照组（ $P < 0.05$ ）。平均随访时间1年，研究组1年生存率显著高于对照组（83.7% vs 65.9%， $P=0.03$ ）。**结论** 沙库巴曲缬沙坦可明显改善慢性心力衰竭患者的近期疗效，并且可显著提高1年生存率。

【关键词】 慢性心力衰竭；心功能；沙库巴曲缬沙坦；β-内啡肽；心肌营养素-1

Efficacy and Safety of Sacubitril / Valsartan for Chronic Heart Failure

JIANG Yang, DONG Peng*, LIU Fang, YAN Ping

Department of Cardiology, Aviation General Hospital, Beijing 100012, China

【Abstract】Objective To investigate the efficacy, safety and influencing factors of Sacubitril / Valsartan in the treatment of chronic heart failure, and to observe its effect on 1-year survival rate. **Methods** 96 patients with chronic heart failure who were continuously hospitalized in our hospital from May 2017 to April 2019 were divided into two groups. The control group was treated with conventional anti-heart failure treatment. The treatment group was treated with conventional anti-heart failure + Sacubitril / Valsartan. After 3 months of treatment, the efficacy and safety were evaluated. The primary endpoint was the difference of efficacy between the two groups. The secondary endpoints were: ① Changes in echocardiography-related parameters before and after treatment: left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left atrial inner diameter (LA), ratio of maximum peak blood flow (E / A) during early and late diastole, and maximum peak value during early diastole (E / e'); ② serum biomarkers before and after treatment including β-endorphin (β-EP), cardiac troponin-I(CT-1), and N-terminal proatriuretic peptide (NT-proBNP); ③ the difference of survival rate between the two groups after one year treatment. **Results** Compared with the control group, the efficacy of the treatment group was significantly improved after 3 months treatment (95.8 % vs 83.3 %, $P < 0.05$). LVEF and E/A level in the treatment group was significantly improved ($P < 0.05$), LVEDD, LA and E / E' levels was significantly decreased ($P < 0.05$) comparison with the control group. Also serum level of β-EP, CT-1 and NT-proBNP significantly decreased when compared with the control group ($P < 0.05$). After 1 year follow-up, patients in the treatment group had a significantly better survival probability than those in control group (83.7% vs 65.9%, $P < 0.05$). **Conclusion** Sacubitril / Valsartan can significantly improve the short-term efficacy and one-year survival rate of patients with chronic heart failure.

【Key Words】 Chronic heart failure; Cardiac function; Sacubitril / Valsartan; β-endorphin; Cardiac troponin-I

慢性心力衰竭（以下简称慢性心衰）是由各种原因引起心脏结构和功能发生改变，继而左室收缩或充盈障碍而引起的一种临床综合征，是各种心血管疾病发展的最后阶段，也是心血管疾病死亡的主要原因^[1]。随着我国人口老龄化的不断加重，慢性心衰发病率逐年升高；并且慢性心衰患者的预后比较差，病死率高，已成为严重威胁国人身心健康的公共健康问题。

沙库巴曲缬沙坦钠含有脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦^[2]。国外多项研究^[3]发现沙库巴曲缬沙坦可降低NYHA II - IV级慢性心衰患者心血管死亡或心

衰加重住院的风险。但国内相关研究报道较少，本研究主要目的是探讨沙库巴曲缬沙坦钠在临床治疗慢性心衰的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续入选2017年5月至2019年4月我院收治的慢性心衰患者96例。纳入标准：①符合慢性心衰的临床诊断标准^[4]；②NYHA分级：II ~ IV级者；③经规范抗心衰治疗至少4周，仍存在心衰症状；④超声心动图：左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF） $< 40\%$ 。

排除标准：①既往出现过血管性水肿者；②收缩压 < 90 mmHg；③合并急性失代偿性心衰者；④合并严重的缩窄性心包炎、复杂先天性心脏病及肺源性心脏病者；⑤风湿性心脏瓣膜病导致的心衰；⑥死亡风险较大者；⑦对研究

基金项目：北京力生心血管健康基金会领航基金（LHJJ201510101）

作者单位：100012北京市航空总医院心内科

*通信作者：董鹏 Email: 745315434@qq.com

DOI:10.16563/j.cnki.1671-6272.2020.04.007

药物过敏者；⑧研究过程中使用重组人脑利钠肽（rh-BNP）者。

本研究获得航空总医院伦理委员会的批准，所有患者均对研究方案知情并签署知情同意书。

1.2 方法

两组均给予基础治疗，如注意休息、清淡低盐饮食及控制入量等。

对照组：常规抗心衰治疗，依据患者病情使用相关药物，如醛固酮受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、利尿剂、洋地黄等进行治疗，同时给予患者使用盐酸贝那普利进行治疗，每次10mg，1次/日，饭后温水送服。

研究组：常规抗心衰治疗，停止使用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）后36h，或停止使用血管紧张素受体拮抗剂（ARB）之后24h，加用沙库巴曲缬沙坦（诺欣妥，北京诺华制药有限公司）治疗，用量用法：每次50mg，2次/日，饭后温水送服，密切监测血压；2周后如患者没有出现严重的药物不良反应，如血钾升高、肾功能降低及低血压等情况时，将沙库巴曲缬沙坦增加至每次100mg，2次/日；直至目标用药剂量：200mg，2次/日。在整个用药治疗过程中确保患者的收缩压 ≥ 95 mmHg，且在用药后4周内将剂量调至最大耐受量。

1.3 观察指标

疗效比较：两组治疗3个月时进行疗效评估，主要根据患者的症状体征及心功能分级变化情况进行判断。显效：治疗后乏力、呼吸困难等症状完全消失或显著改善；且心功能分级较治疗前改善 ≥ 2 级。有效：治疗后乏力、呼吸困难等症状基本消失或改善；且心功能分级较治疗前改善1级；无效：治疗后症状恶化或者未改善，且心功能分级未改善或恶化^[5]。

治疗前后超声心动图相关指标变化：左室射血分数（LVEF）、左室舒张末期内径（LVEDD）、左房内径（LA）、舒张早期与晚期间血流最大峰值的比值（E/A）及舒张早期最大峰值（E/e'）。

治疗前后血清 β -内啡肽（ β -endorphin， β -EP）、心肌营养素-1（cardiac trophin-1，CT-1）及N-末端B型利钠肽（N-terminal pronatriuretic peptide，NT-proBNP）变化：基线及治疗3个月时分别抽取空腹血标本约3ml，在含有EDTA（1g/L）和抑肽酶（0.5U/L）的预冷抗凝试剂管当中进行充分的混匀，离心（3000r/min，15min）后取血浆， -20°C 保存待检。 β -EP使用放射免疫法检测，试剂盒由武汉赛培生物科技有限公司生产；CT-1使用酶联免疫（ELISA）法进行检测，试剂盒由泛柯实业有限公司（上海）生产；NT-proBNP使用锐普荧光干式定量分析仪进行检测，检测仪器由加拿大Response Biomedical Corporation（加拿大）生产，仪器型号：91001。检测过程严格按照试剂盒的说明书来进行操作并进行质控。

观察比较两组治疗1年生存率。对两组患者进行为期1年的随访，记录两组的1年生存率。

1.4 统计学方法

应用SPSS 21.0软件（IBM，Chicago，美国）进行统计分

析，计数资料以频数或率表示，行 χ^2 检验检测；计量资料以均数 \pm 标准差表示，两组间比较采用Student *t*检验； $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

本研究共入选96例慢性心衰患者，其中对照组48例，平均年龄59.4岁，平均病程（ 7.5 ± 2.6 ）年。研究组48例，平均年龄59.8岁，平均病程（ 7.4 ± 2.5 ）年。两组间基线资料比较见表1，两组间各项指标均无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

表1 两组间基线资料比较

观察指标	对照组 (n=48)	研究组 (n=48)
男性 [n (%)]	25 (52.1)	26 (54.2)
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.4 ± 1.5	59.8 ± 2.4
平均病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	7.5 ± 2.6	7.4 ± 2.5
NYHA 分级 (n)		
II	19	20
III	17	18
IV	12	10
基础疾病, n (%)		
冠心病	15 (31.3)	17 (35.4)
退行性心瓣膜病	16 (33.3)	18 (37.5)
扩张型心肌病	17 (35.4)	13 (27.1)

2.1 两组间临床治疗效果比较

治疗3个月后研究组临床治疗有效率为95.8%，显著高于对照组83.3%（ $P < 0.05$ ，图1）。

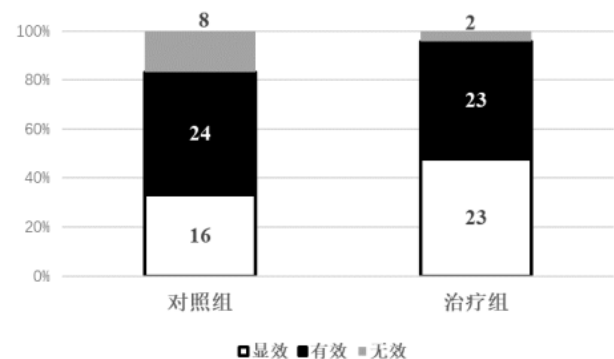


图1 治疗3个月后对照组与治疗组临床疗效对比

2.2 两组治疗前后超声心动图相关指标比较

治疗后，研究组LVEF水平及E/A水平升高幅度显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），研究组LVEDD、LA及E/e'水平降低幅度显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.3 两组治疗前后血清生化标记物变化比较

治疗3个月后，研究组血清 β -EP、CT-1及NT-proBNP水平下降幅度显著大于对照组（ $P < 0.05$ ），见表3。

2.4 不良反应

两组患者在治疗3个月均表现出良好耐受性，治疗组

表2 两组治疗前后超声心动图相关指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LA (mm)	E/A	E/e'
对照组	治疗前	30.1 ± 5.9	65.9 ± 7.1	44.5 ± 5.2	0.8 ± 0.2	27.1 ± 3.2
	治疗后 ^a	36.2 ± 6.3	49.3 ± 5.4	42.3 ± 4.6	0.9 ± 0.2	25.7 ± 2.9
研究组	治疗前	30.0 ± 6.2	64.8 ± 6.8	44.3 ± 5.6	0.7 ± 0.3	27.0 ± 3.3
	治疗后 ^{ab}	44.4 ± 6.9	42.8 ± 5.1	38.5 ± 4.5	1.1 ± 0.4	23.2 ± 3.5

注: 组内比较^a $P < 0.05$; 组间比较^b $P < 0.05$

表3 两组治疗前、治疗后的血清 β -EP 及 CT-1 水平差异及变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -EP (pg/mL)		CT-1 (pg/mL)		NT-proBNP (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	141.8 ± 13.5	105.8 ± 10.7	321.8 ± 25.4	219.7 ± 19.5	1715.5 ± 2224.5	821.8 ± 1549.8
研究组	48	142.1 ± 12.8	74.2 ± 11.2	320.5 ± 24.5	152.4 ± 16.9	1836.9 ± 2523.1	284.5 ± 1262.5
<i>t</i> 值	/	1.021	19.003	0.846	21.058	1.023	15.862
<i>P</i> 值	/	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

有两例患者出现一过性收缩压下降, 沙库巴曲缬沙坦减量后血压未再进一步下降, 未中断药物治疗。两组患者均未出现明显高钾血症、肾功能衰竭、血管性水肿及认知功能障碍事件。

2.5 两组治疗 1 年后生存率比较

两组均接受为期 1 年的随访, 研究组 48 例当中有 5 例失访, 43 例患者中有 36 例生存, 1 年生存率为 83.7% (36/43); 对照组 48 例中有 4 例失访, 44 例患者中有 29 例生存, 生存率为 65.9% (29/44); 研究组 1 年生存率显著高于对照组 ($\chi^2=6.032, P=0.03$ 图 2)。

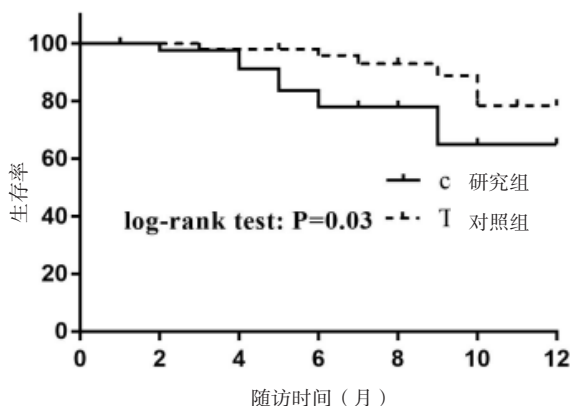


图2 Kaplan-Meier 生存分析表明, 沙库巴曲缬沙坦治疗组 1 年生存率明显高于对照组 ($HR 0.27$ 95% $CI: 0.08-0.92, P=0.03$)

3 讨论

本研究结果提示, 治疗 3 个月后, 沙库巴曲缬沙坦钠研究组的临床有效率明显优于对照组, 分别为 95.8% vs 83.3% ($P < 0.05$), 并且超声心动图参数和血液生化标记物明显改善, 研究组的 1 年生存率明显提高, 无患者因严重不良反应停药。

慢性心力衰竭是一种死亡率较高的心血管疾病。目前临床中对慢性心力衰竭患者的治疗策略主要为利尿剂、正性肌力类

药物、抗心肌重构、ACEI/ARB、 β 阻滞剂等, 以期缓解患者的临床症状、延缓心衰进程^[6]。但不容置疑的是, 当前治疗对阻止慢性心衰的发展及改善患者预后作用有限。沙库巴曲缬沙坦是一种复合类药物: 主要成分之一是缬沙坦, 能够对血管紧张素 II (Ang II) 跟血管紧张素 I (AT1) 受体之间的结合产生抑制作用, 理论上可以逆转心室重塑、抑制交感神经递质释放、降血压及舒张血管等。主要成分之二是沙库巴曲, 这是一种前体药物, 进入体内后会代谢为具有活性的 NEPI 而起效, 其主要作用是水解利钠肽, 脑啡肽酶抑制剂对脑啡肽酶产生抑制作用, 使得利钠肽浓度升高, 从而达到对靶器官保护、逆转心肌重塑、维持体内水钠平衡及控制血压水平的目的^[7]。

PARADIGM-HF 研究结果表明^[8]: 与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦可显著降低射血分数下降心衰患者的主要观察终点 (心血管死亡和心衰住院) 20%, 其中心血管死亡风险下降 20%, 因心衰加重再次住院率下降 21%, 全因死亡风险下降约 16%, 并且能显著延缓疾病进展并改善生活质量, 且具有良好的安全性。随后 Januzzi 等^[9] 探索性研究结果表明, 沙库巴曲缬沙坦治疗 12 个月可降低射血分数下降心衰患者的 NT-proBNP 水平, 改善患者超声心动图参数, 提示有一定逆转心脏重构的作用。我们的研究也发现沙库巴曲缬沙坦治疗组的 NT-proBNP 水平较对照组明显降低, 并且 1 年生存率也较单纯应用缬沙坦的对照组显著改善, 与既往研究结果一致, 从而从真实世界角度证实沙库巴曲缬沙坦不仅可改善慢性收缩功能下降心衰的心脏重构, 还可有效提高 1 年生存率。

多项随机对照研究^[8-10] 发现沙库巴曲缬沙坦有一定不良反应发生率, 比较常见的有低血压、严重外周血管水肿、高钾血症及肾功能衰竭等。我们的研究仅发现 2 例患者出现一过性收缩压明显下降, 但药物减量后血压未再进一步降低, 患者也未中断药物治疗。分析原因可能是本研究多数患者既往接受过 ACEI/ARB 治疗, 疗效不佳后再入选本研究, 因而能够良好耐受缬沙坦的治疗。同时我们是从小剂量开始给药, 应用早期密切监测血压, 从而有效避免严重低血压事件的发生。

这也是本研究不良反应发生率明显低于既往随机对照临床的原因。

综上所述, 患应用沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心衰, 可显

著提高患者的临床治疗效果, 改善超声心动图指标, 降低血清 β -EP、CT-1 水平及 NT-proBNP 水平, 并且安全性良好。

参考文献

1. 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, 戴闰柱. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. 中华心血管病杂志, 2002, 30(1): 7-23.
2. 王学忠. 缬沙坦 / 沙库巴曲在心力衰竭临床治疗中的应用. 中华心血管病杂志, 2017, 45(6): 538-541.
3. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 380 (6): 539-548.
4. 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. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
5. 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. *Eur Heart J*, 2016, 37(27): 2129-2200.
6. Kim MS, Lee JH, Kim EJ, et al. Korean guidelines for diagnosis and management of chronic heart failure. *Korean Circ J*, 2017, 47(5): 555-643.
7. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019, 2: 1-10.
8. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
9. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*, 2019, 2: 1-11.
10. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(2): 327-336.