

沙库巴曲缬沙坦钠对急性心肌梗死后 心功能不全患者的疗效

史忠良¹, 甘建祥², 郑亚国², 陈亮²

1. 宣城市人民医院心内科, 安徽 宣城 242000;

2. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)心内科, 江苏 南京 210006

摘要: **目的** 比较沙库巴曲缬沙坦钠与培哌普利对于急性心肌梗死后的心功能不全的疗效。**方法** 选择 2018 年 3 月至 10 月南京市第一医院收治的符合标准的急性前壁心肌梗死发作后的心功能不全患者 90 例, 1:1 随机分为培哌普利组和沙库巴曲缬沙坦钠组各 45 例。在常规药物治疗基础上, 培哌普利组予以口服培哌普利 8 mg/次 qd 治疗, 沙库巴曲缬沙坦钠组予以口服沙库巴曲缬沙坦钠 50 mg/次 bid 治疗。比较两组治疗前后各项心功能指标的变化。**结果** 随着治疗时间的推移, 培哌普利与沙库巴曲缬沙坦钠均能改善急性心梗后心功能不全患者的左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVDD), 明显降低 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平($P < 0.01$)。沙库巴曲缬沙坦钠组第 7 天、3 个月、6 个月、1 年时 NT-proBNP 水平、LVDD 均低于培哌普利组, LVEF 水平高于培哌普利组($P < 0.01$)。**结论** 相比培哌普利, 沙库巴曲缬沙坦钠可以进一步改善急性心肌梗死后心功能不全, 并明显降低患者的再住院风险。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦钠; 培哌普利; 急性心肌梗死; 心力衰竭

中图分类号: R 542.2⁺2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0792-04

Effect of sacubitril/valsartan on the patients with cardiac insufficiency after acute myocardial infarction

SHI Zhong-liang*, GAN Jian-xiang, ZHENG Ya-guo, CHEN Liang

* Department of Cardiology, Xuancheng People's Hospital, Xuancheng, Anhui 242000, China

Corresponding author: CHEN Liang, E-mail: 13813887955@163.com

Abstract: **Objective** To compare the therapeutic effects of sacubitril/valsartan and perindopril on cardiac dysfunction after acute myocardial infarction. **Methods** From March to October 2018, 90 patients with cardiac dysfunction after acute anterior wall myocardial infarction were treated in Nanjing First Hospital and were randomly divided into perindopril group and sacubitril/valsartan group ($n = 45$, each). On the basis of routine drug treatment, perindopril 8 mg per day was given in perindopril group, while sacubitril/valsartan 50 mg twice per day was given in sacubitril/valsartan group. The changes of various cardiac function indexes were compared before and after treatment between two groups. **Results** With the time going on, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end diastolic diameter (LVDD) were improved, and the level of N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) significantly decreased treated by perindopril and sacubitril/valsartan ($P < 0.05$). At the 7 days, 3 months, 6 months and 1 year after treatment, NT-proBNP level and LVDD decreased, and LVEF increased in sacubitril/valsartan group compared with perindopril group (all $P < 0.01$). **Conclusion** Compared with perindopril, Sacubitril/valsartan is shown to be more effective in improving the clinical outcome and reducing the risk of hospitalization in the patients with cardiac insufficiency after acute myocardial infarction. **Key words:** Sacubitril/valsartan; Perindopril; Acute myocardial infarction; Cardiac insufficiency

心力衰竭是指各种原因所致的心脏泵血能力下降, 以致不能满足机体需求所出现的各种症状和体征。心力衰竭主要表现为呼吸困难、外周水肿等。传统的治疗心衰的主要药物有利尿剂、 β 受体阻滞剂、

醛固酮受体抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂等。文献指出 β 受体阻滞剂能使心衰死亡率降低达 1/3, 而血管紧张素转化酶抑制剂也可使死亡率降低^[1-2]。然而, 即使使用了上述药物

治疗心衰,缓解了心衰患者的症状,延缓病情进展,但心衰死亡率和再住院率仍然居高不下。数据显示心衰确诊 5 年后的死亡率仍有 50%。目前现实生活中能接受心脏再同步化治疗以及心脏移植项目的患者有限,因此药物治疗仍然是心衰患者最基本的选择。沙库巴曲缬沙坦钠作为血管紧张素受体 AT1 拮抗剂和脑啡肽酶抑制剂,是心衰患者的福音^[3]。它于 2015 年被 FDA 和 EMA 批准用于射血分数降低的心衰。于 2017 年在中国上市,商品名为诺欣妥,改善了很多心衰患者症状,降低了心衰的再住院率及死亡风险^[4]。急性心梗是造成心功能不全的重要原因之一,那么沙库巴曲缬沙坦钠对于急性心梗后心功能不全患者的疗效如何需值得探究。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选 2018 年 3 月至 10 月南京市第一医院收治的 90 例急性前壁心梗发作 1 周后的心功能不全患者,采用区组随机法 1:1 分配为培哌普利组和沙库巴曲缬沙坦钠组。入选条件:急性心梗后 1 周,患者年龄 35~75 岁,在院时血压大于 100/60 mm Hg,心脏彩超左室射血分数(LVEF)小于 55%,Killip 心功能分级 II~III。排除既往发生过急性心肌梗死、严重肾功能不全、高钾血症、双侧肾动脉狭窄、恶性肿瘤、严重代谢病、血流动力学不能稳定、咳嗽严重无法耐受、凝血功能异常、怀孕妇女、预期生存期小于 1 年的患者。

1.2 方法 根据指南,两组患者均在时间窗内接受血运重建并接受心衰标准化治疗,如醛固酮受体拮抗剂、β受体阻滞剂、硝酸酯类血管扩张药物、袢利尿剂等,培哌普利组予患者口服培哌普利 4 mg/次 qd,根据血压情况逐步增加至 8 mg/次 qd。沙库巴曲缬沙坦钠组予患者口服沙库巴曲缬沙坦钠 50 mg/次 bid。

1.3 监测指标 主要监测指标包括:患者入选后 7 d、3 个月、6 个月、1 年时所测定的 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、心脏彩超左心室舒张期末径(LVDD)、LVEF 及因心衰发作再住院总次数。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检

验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 本研究一共入选了 90 例患者,两组患者各有 45 例。两组患者的年龄、性别、危险因素等基本资料无统计学差异($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 NT-proBNP 水平比较 两组患者 NT-proBNP 随着药物的持续使用均逐渐下降,沙库巴曲缬沙坦钠组第 7 d、3 个月、6 个月、1 年时 NT-proBNP 水平均低于培哌普利组($P < 0.01$) (表 2、图 1)。

2.3 两组患者 LVDD 比较 两组患者心脏彩超结果提示培哌普利和沙库巴曲缬沙坦钠均可使患者舒张末期左心室末径有所缩小,沙库巴曲缬沙坦钠组 7 d、3 个月、6 个月、1 年时 LVDD 均低于培哌普利组($P < 0.01$) (表 3、图 1)。

2.4 两组患者 LVEF 比较 两组患者 LVEF 值均有所提升,沙库巴曲缬沙坦钠组 7 d、3 个月、6 个月、1 年时 LVEF 均高于培哌普利组($P < 0.01$) (表 4、图 1)。

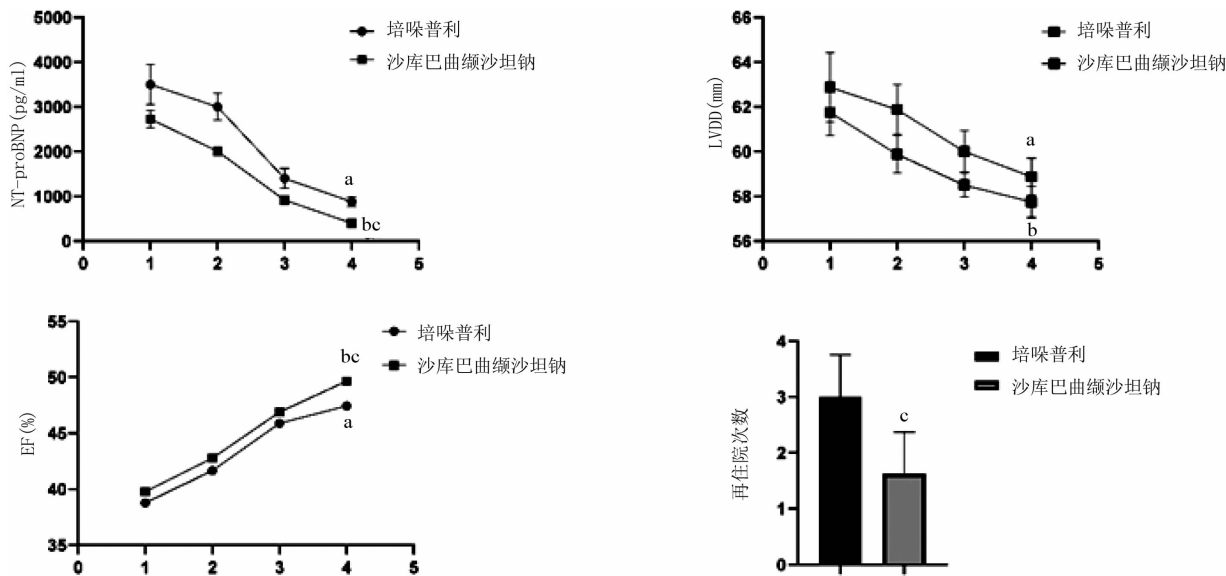
2.5 两组因心衰发作再住院总次数比较 在 1 年时间内沙库巴曲缬沙坦钠组患者因心衰急性发作再住院次数与培哌普利组相比明显减少,其中沙库巴曲缬沙坦钠组再住院次数为(3.00 ± 0.76)次,培哌普利组再住院次数为(1.63 ± 0.74)次,两组比较差异有统计学意义($t = 8.664, P < 0.01$) (图 1)。

表 1 培哌普利组及沙库巴曲缬沙坦钠组患者的基线资料比较 ($n = 45, \bar{x} \pm s$)

项目	培哌普利组	沙库巴曲缬沙坦钠组	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	53.34 ± 7.65	54.09 ± 8.26	0.447	0.656
男性[例(%)]	37(82.22)	39(86.67)	0.338	0.561
高脂血症[例(%)]	17(37.78)	14(31.11)	0.443	0.506
高血压[例(%)]	21(46.67)	23(51.11)	0.178	0.673
糖尿病[例(%)]	27(60.00)	29(64.44)	0.189	0.664
抽烟史[例(%)]	35(77.78)	32(71.11)	0.526	0.468
饮酒史[例(%)]	40(88.89)	38(84.44)	0.385	0.535
单支病变人数[例(%)]	38(84.44)	40(88.89)	0.385	0.535
肌酐(mmol/L)	70.45 ± 10.47	67.15 ± 8.63	1.632	0.106
NT-proBNP(pg/ml)	3660.00 ± 356.01	3370.00 ± 207.97	4.718	0.000
LVDD(mm)	62.50 ± 1.05	62.67 ± 0.52	0.973	0.333
LVEF(%)	37.40 ± 1.14	38.00 ± 0.71	2.997	0.003

表 2 两组治疗过程中患者 NT-proBNP 水平比较 ($n = 45, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	7 d	3 个月	6 个月	1 年
培哌普利组	3503.40 ± 449.15	3000.00 ± 300.00	1400.00 ± 223.60	880.00 ± 115.11
沙库巴曲缬沙坦钠组	2730.00 ± 192.35	2010.00 ± 74.16	920.00 ± 57.01	400.00 ± 79.06
<i>t</i> 值	10.618	21.490	13.954	23.058
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000



注:横坐标标识 1:7 d, 2:3 个月, 3:6 个月, 4:1 年。培哚普利组与 7 d 时数据相比, $^aP < 0.05$; 沙库巴曲缬沙坦钠组与 7 d 时数据相比, $^bP < 0.05$; 与培哚普利组比较, $^cP < 0.05$ 。

图 1 两组治疗过程中患者 NT-ProBNP 水平、LVDD、LVEF 比较

表 3 两组治疗过程中患者 LVDD 比较 ($n = 45, \text{mm}, \bar{x} \pm s$)

组别	7 d	3 个月	6 个月	1 年
培哚普利组	62.27 ± 1.55	61.88 ± 1.12	60.00 ± 0.93	58.88 ± 0.83
沙库巴曲缬沙坦钠组	61.75 ± 1.04	59.88 ± 0.83	58.50 ± 0.53	57.75 ± 0.71
<i>t</i> 值	1.87	9.62	9.40	6.94
<i>P</i> 值	0.060	0.000	0.000	0.000

表 4 两组治疗过程中患者 LVEF 比较 ($n = 45, \%, \bar{x} \pm s$)

组别	7 d	3 个月	6 个月	1 年
培哚普利组	38.77 ± 1.71	42.67 ± 1.22	45.80 ± 1.0	47.44 ± 0.88
沙库巴曲缬沙坦钠组	39.78 ± 0.97	42.78 ± 1.39	46.89 ± 1.05	49.67 ± 1.22
<i>t</i> 值	3.44	0.40	5.04	9.94
<i>P</i> 值	0.001	0.691	0.000	0.000

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦钠作为最新的抗心衰药物,它包含血管紧张素受体拮抗剂“缬沙坦”和脑啡肽酶抑制剂“沙库巴曲”,二者按 1:1 摩尔比例以分子键方式结合^[5]。沙库巴曲在人体内经酶切作用后活化为 LBQ657, LBQ657 可抑制脑啡肽酶作用,而脑啡肽酶在人体内发挥降解多种血管活性肽作用,包括利钠肽、缓激肽、血管紧张素 II 等,因此 LBQ657 可通过抑制脑啡肽酶上调多种血管活性肽水平,从而利钠利尿、扩张血管、抑制交感兴奋、降低醛固酮水平、抑制心肌纤维化等。然而抑制脑啡肽酶使血管紧张素 II 水平升高,因此采用与血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦结合的方式,同时降低血管紧张素 II。此外,血管紧张素 II 受体拮抗剂本身也具有抑制交感兴奋、降低醛固酮水平、抑制心肌重构等作用。因此,沙库巴曲缬沙坦钠具有双重抑制神经内分泌系统的作用,与传统

血管紧张素 II 受体拮抗剂及血管转化酶抑制剂相比,其对抗心衰的作用更佳。

关于沙库巴曲缬沙坦钠的临床研究有很多,最著名的即为 PARADIGM-HF 临床试验。PARADIGM-HF 试验也是迄今为止关于心衰的最大的临床试验^[6],它是多中心、随机、双盲的一项以诺欣妥与依那普利作比较的大型研究,入选了 47 个国家 8 442 例成年心衰患者,包括纽约心功能分级 II ~ IV 和射血分数小于等于 40% 的慢性心衰患者,其中位随访时间为 27 个月。研究表明,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠不仅减少心衰症状和活动限制,还能降低心血管死亡风险,以及因心衰恶化的再住院风险 23%^[7],并且所有年龄段患者服用沙库巴曲缬沙坦钠均能获益^[8]。因此,沙库巴曲缬沙坦钠被应用于纽约心功能分级 II ~ IV 或射血分数下降的心衰患者,且目前是 2016 年 ESC/ACC/AHA 指南的 I 类推荐。

本研究发现,沙库巴曲缬沙坦钠与培哚普利对于患者心梗后的心功能不全均有改善作用,具体表现在心衰指标如 NT-proBNP、左室射血功能等随着药物的使用也逐渐改善。同时,沙库巴曲缬沙坦钠与培哚普利对抗心室重构有一定作用,本研究显示两组患者的 LVDD 均有所缩小。此外,使用两种药物后,患者的再住院风险均有所下降。培哚普利的作用机制已有较多研究,它作为 ACEI 类药物,是治疗心力衰竭的传统药物。沙库巴曲缬沙坦钠不仅有血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦,还同时有脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲,二者共同作用于心梗后心功能不全患者,使患者获益更多^[9]。近期一关于沙库巴曲缬沙坦钠对心梗

动物模型研究也发现,沙库巴曲缬沙坦钠可以减少缺血面积、改善心脏功能、减轻心脏重构^[10]。其作用机制可能与 CGMP/PKG 信号通路所介导的血流动力学改善、左心室室壁张力降低相关^[11-12]。其抗心肌纤维化与 TGF- β 信号通路相关。最新研究表明在急性心梗时,外源性的使用 BNP 能激活内源性的心肌再生^[13],因此沙库巴曲缬沙坦钠在急性心梗中可以通过 BNP 依赖的相关途径参与心肌再生^[14]。沙库巴曲缬沙坦钠还可以通过增加 NO 水平改善内皮功能。上述研究均反映,沙库巴曲缬沙坦钠在心梗及心衰中均能发挥重要作用。本临床研究结果表明,与传统 ACEI 类药物培哌普利相比,沙库巴曲缬沙坦钠更具优势。

本研究尚存在一定局限性。研究中所纳入的样本量偏少,且为单中心研究,可能存在一定选择偏倚。此外,本研究纳入的为心梗后 1 周患者,患者心梗 1 周后血流动力学状况较刚发生心梗时已相对稳定,因此本研究中沙库巴曲缬沙坦钠对心梗急性期的改善作用不确定,而是更多的反映心梗后心功能等方面的改善作用。

本研究表明沙库巴曲缬沙坦钠相较于传统的培哌普利而言,其对于急性前壁心梗伴心功能不全患者 1 年预后改善更具有优势。

参考文献

[1] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) [J]. *Lancet*, 1999, 353 (9169):2001-2007.

[2] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure; results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study [J]. *Circulation*, 2002, 106(17):2194-2199.

[3] Balmforth C, Simpson J, Shen L, et al. Outcomes and effect of treatment according to etiology in HFrEF; an analysis of PARADIGM-HF [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(6):457-465.

[4] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*,

2019, 380(6):539-548.

[5] Baliga RR. Sacubitril/valsartan; the newest neurohormonal blocker for guideline-directed medical therapy for heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2018, 14(4):479-491.

[6] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, 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.

[7] Okumura N, Jhund PS, Gong JJ, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure) according to background therapy [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(9):e003212.

[8] Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age; insights from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38):2576-2584.

[9] Zaid Iskandar M, Lang CC. Sacubitril and valsartan fixed combination to reduce heart failure events in post-acute myocardial infarction patients [J]. *Drugs Today*, 2017, 53(10):545-551.

[10] Torrado J, Cain C, Mauro AG, et al. Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2342-2356.

[11] Kompa AR, Lu JY, Weller TJ, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258:192-198.

[12] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1):71-78.

[13] Rosenblatt-Velin N, Badoux S, Liaudet L. Pharmacological therapy in the heart as an alternative to cellular therapy; a place for the brain natriuretic peptide? [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016:5961342.

[14] Rignault-Clerc S, Biemann C, Liaudet L, et al. Natriuretic peptide receptor B modulates the proliferation of the cardiac cells expressing the stem cell antigen-1 [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:41936.

收稿日期:2019-11-16 编辑:王娜娜