



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.007

· 论著 ·

沙库巴曲缬沙坦对急性失代偿性心力衰竭患者短期预后的改善作用

张小红 李俭强 李天开 李为民

[摘要] **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦对急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者短期预后的改善作用。**方法** 采用前瞻性研究的方法纳入 ADHF 患者 125 例,使用随机数字表将患者分为沙库巴曲缬沙坦组 74 例(接受沙库巴曲缬沙坦治疗)和培哌普利组 51 例(接受培哌普利治疗)。主要终点为心血管原因死亡,次要终点为因心力衰竭再入院、纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级改善及 6 min 步行距离增加。比较两组患者主要终点、次要终点及不良反应事件发生情况。**结果** 沙库巴曲缬沙坦组、培哌普利组心血管原因死亡患者分别为 6 例(8.1%)、11 例(21.6%),沙库巴曲缬沙坦组患者心血管原因死亡风险较培哌普利组降低 71% [风险比(HR) = 0.29, 95% CI 0.11 ~ 0.79, P = 0.016]。沙库巴曲缬沙坦组、培哌普利组因心力衰竭再入院患者分别为 31 例(41.9%)、25 例(49.0%),两组因心力衰竭再住院患者比例比较差异无统计学意义 [率比(RR) = 0.86, 95% CI 0.58 ~ 1.30, P = 0.431]。沙库巴曲缬沙坦组 NYHA 心功能分级增加 (RR = 1.38, 95% CI 1.06 ~ 1.80, P = 0.010) 和 6 min 步行距离增加 (RR = 1.56, 95% CI 1.17 ~ 2.10, P = 0.001) 患者比例均高于培哌普利组。两组患者不良反应事件发生率比较差异无统计学意义 (P = 0.399)。**结论** 沙库巴曲缬沙坦在改善 ADHF 患者的短期预后方面优于培哌普利,且具有良好的安全性及耐受性。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦; 心力衰竭; 培哌普利**[中图分类号]** R541.6**[文献标识码]** A

Effect of sacubitril/valsartan on improving short-term outcomes in patients with acute decompensated heart failure Zhang Xiaohong, Li Jianqiang, Li Tiankai, Li Weimin. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

[Abstract] **Objective** To explore the Effect of sacubitril/valsartan on improving short-term outcomes in patients with acute decompensated heart failure (ADHF). **Methods** A total of 125 patients with ADHF were included by method of prospective study. Patients were divided into sacubitril/valsartan group (74 cases, receiving sacubitril/valsartan treatment) and perindopril group (51 cases, receiving perindopril treatment). The primary end point was death due to cardiovascular causes, and secondary end points were readmission for heart failure, improvement in New York Heart Association (NYHA) cardiac function class, increase in 6 min walk distance. Primary end point, secondary end points and adverse events were compared between two groups. **Results** There were 6 patients (8.1%) and 11 patients (21.6%) who died from cardiovascular causes in sacubitril/valsartan group and perindopril group respectively, and there was 71% reduction of risk of die from cardiovascular causes in sacubitril/valsartan group compared with perindopril group [hazard ratio (HR) = 0.29, 95% CI 0.11-0.79, P = 0.016]. There were 31 patients (41.9%) and 25 patients (49.0%) readmitted due to heart failure in sacubitril/valsartan group and perindopril group respectively. There was no significant difference in proportion of patients readmitted due to heart failure between the two groups [rate ratio (RR) = 0.86, 95% CI 0.58-1.30, P = 0.431]. Proportion of patients with increased NYHA functional class (RR = 1.38, 95% CI 1.06-1.80, P = 0.010) and increased 6 min walking distance (RR = 1.56, 95% CI 1.17-2.10, P = 0.001) in sacubitril/valsartan group were higher than those in perindopril group. There was no significant difference in incidence of adverse events between the two groups (P = 0.399). **Conclusion** Sacubitril/valsartan is superior to perindopril on improving short-term outcomes in patients with ADHF, which has good safety and tolerability.

[Key words] Sacubitril/valsartan; Heart failure; Perindopril

作者单位: 150001 哈尔滨, 哈尔滨医科大学第一附属医院心内科

通讯作者: 李为民, E-mail: liweimin_2009@163.com

注: 第一作者现在复旦大学附属金山医院心内科工作

心力衰竭患者确诊 5 年内的死亡率约高达 50%，严重影响人类的预期寿命和生活质量^[1-2]。心力衰竭患者住院的主要原因是发生急性失代偿性心力衰竭 (ADHF)，且 ADHF 患者出院后 3 个月内再住院和死亡的风险显著增加^[3]。心力衰竭的治疗策略已从抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统转向神经激素失调后的再平衡^[4]。利钠肽通过调节心、肾功能进一步拮抗 RAAS 和交感神经系统过度激活，从而发挥心血管保护作用。沙库巴曲缬沙坦是沙库巴曲和缬沙坦组成的复合物。沙库巴曲能抑制脑啡肽酶降解血管活性肽，提高利钠肽水平，发挥心脏保护作用，同时也能提高血管紧张素 II (Ang II) 水平。缬沙坦通过选择性拮抗 AngII 与血管紧张素受体 1 (AT1) 结合，同时抑制醛固酮释放^[5-6]。PARADIGM-HF 研究表明，与依那普利相比，沙库巴曲缬沙坦显著降低射血分数降低心力衰竭 (HFrEF) 患者心血管原因死亡和心力衰竭住院风险^[7]。既往有研究证实沙库巴曲缬沙坦治疗 ADHF 具有良好的耐受性和安全性^[8-9]。本研究主要比较沙库巴曲缬沙坦和培哚普利对 ADHF 患者短期死亡率的影响。

对象与方法

1. 对象：前瞻性纳入 2017 年 10 月 30 日~2019 年 1 月 30 日因 ADHF 于哈尔滨医科大学第一附属医院住院治疗的患者。纳入标准：(1) 年龄 ≥ 18 岁；(2) 纽约心脏病学会 (NYHA) 心功能 III ~ IV 级；(3) 左心室射血分数 (LVEF) ≤ 40%；(4) N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) ≥ 1 600 pg/ml 或 B 型利钠肽 (BNP) ≥ 400 pg/ml；(5) 收缩压 ≥ 100 mmHg；(6) 估算的肾小球滤过率 (eGFR) ≥ 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ (采用 MDRD 公式计算)；(7) 血钾 ≤ 5.4 mmol/L。排除标准：(1) 既往使用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 类药物导致血管性水肿或其他不可接受的不良反应；(2) 对沙库巴曲缬沙坦的任一成分过敏；(3) 入组前 1 个月内发生急性心肌梗死；(4) 处于围产期；(5) 存在严重影响药物代谢的疾病；(6) 合并其他疾病且预期寿命 < 6 个月。本研究经哈尔滨医科大学第一附属医院伦理委员会审核批准，所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 分组及治疗方法：患者血流动力学稳定后使用随机数字表按照 3:2 比例分为接受沙库巴曲缬沙坦治疗 (沙库巴曲缬沙坦组) 和培哚普利治疗 (培哚普利组)，且由主治医师确定其他优化药物治疗，包括盐皮质激素拮抗剂、利尿剂、洋地黄类药物、β 受体阻滞剂

等。血流动力学稳定状态定义为患者收缩压维持不低于 100 mmHg 且入组前的 24 h 内无需静脉注射利尿剂。正在接受 ACEI 治疗的患者在开始接受沙库巴曲缬沙坦治疗之前，需要至少 36 h 的 ACEI 洗脱期。由于 NYHA 心功能 III ~ IV 级的心力衰竭患者血压较低，且中国人群体重相对欧美人群偏低，本研究中沙库巴曲缬沙坦的目标剂量为每次 100 mg、每日 2 次。沙库巴曲缬沙坦组患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗的起始剂量为每次 100 mg、每日 2 次。若患者存在既往使用小剂量 ACEI/ARB、收缩压 < 110 mmHg 或 eGFR 为 30 ~ 60 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹ 中的任何一种情况，沙库巴曲缬沙坦的起始剂量为每次 50 mg、每日 2 次或更小剂量，3 ~ 6 周逐渐滴定到目标剂量，随访 6 个月。培哚普利组患者接受培哚普利起始剂量为每次 4 mg、每日 1 次，若患者无法耐受上述药物剂量，培哚普利起始剂量可低于目标剂量，3 ~ 6 周逐渐滴定到目标剂量，随访 6 个月。如药物达不到目标剂量，则以药物的最大耐受剂量维持。两组患者均接受了 ADHF 其他的最佳药物治疗。

(2) 随访和观察指标：通过电话和门诊复查对患者随访 6 个月，出院 1、6 个月时复查肾功能及血钾，在此期间，主治医师可根据患者的血压、肾功能、血钾情况随时调整药物剂量。主要终点为心血管原因死亡。次要终点为因心力衰竭再入院、NYHA 心功能分级改善和 6 min 步行试验距离增加。NYHA 心功能分级降低或 6 min 步行试验距离增加定义为心功能改善。主要不良反应事件包括低血压、血管性水肿、高钾血症 (血钾 ≥ 5.5 mmol/L)、咳嗽及肾功能恶化 [eGFR < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹]。

3. 统计学处理：应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，两组间比较采用秩和检验；计数资料以例数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型分析主要终点。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料比较：除 9 例患者 (沙库巴曲缬沙坦组 5 例、培哚普利组 4 例) 未完成研究，最终纳入 125 例患者，其中沙库巴曲缬沙坦组 74 例、培哚普利组 51 例。125 例患者中，80 例 (64.0%) 无 ACEI 或 ARB 治疗史，107 例 (85.6%) NYHA 心功能 IV 级。沙库巴曲缬沙坦组既往使用 ACEI 或 ARB 患者比例高于培哚普利组，入组后使用利尿剂患者比例低于培

噪普利组 ($P < 0.05$), 而两组患者其余基线特征比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者用药及随访情况: 沙库巴曲缬沙坦组 3 例患者无不良反应自行停药, 2 例患者失访, 培噪普利组 4 例患者失访。所有患者的中位随访时间为 183 天。最终沙库巴曲缬沙坦和培噪普利的使用剂量分别为 (135.1 ± 64.0) mg 和 (3.5 ± 0.9) mg。

3. 两组患者主要终点和次要终点发生情况比较: 沙库巴曲缬沙坦组、培噪普利组心血管原因死亡患者分别为 6 例 (8.1%)、11 例 (21.6%), Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, 沙库巴曲缬沙坦组患者心血管原因死亡风险较培噪普利组降低 71% [风险比 (HR) = 0.29, 95% CI 0.11 ~ 0.79, $P = 0.016$]。沙库巴曲缬沙坦组、培噪普利组因心力衰竭再入院患者分别为 31 例 (41.9%)、25 例 (49.0%), 两组因心力衰竭再住院患者比例比较差异无统计学意义 [率比 (RR) = 0.86, 95% CI 0.58 ~ 1.30, $P = 0.431$]。沙库巴曲缬沙坦组、培噪普利组 NYHA 心功能分级增加患者分别为 58 例 (78.4%)、29 例 (56.9%), 沙库巴曲缬沙坦组、培噪普利组 6 min 步行距离增加患者分别为 59 例 (79.7%)、26 例 (51.0%), 沙库巴曲缬沙坦组 NYHA 心功能分级增加 ($RR = 1.38$, 95% CI 1.06 ~ 1.80, $P = 0.010$) 和 6 min 步行距离增加 ($RR = 1.56$, 95% CI 1.17 ~ 2.10, $P = 0.001$) 患者比例均高于培噪普利组。

4. 两组患者不良反应事件发生情况比较: 两组患

者均未发生血管性水肿、高钾血症及肾功能恶化。培噪普利组 1 例 (2.0%) 患者发生咳嗽, 1 例 (2.0%) 患者发生低血压; 沙库巴曲缬沙坦组 5 例 (6.8%) 患者发生低血压, 上述不良事件均无需停止药物治疗。两组患者不良反应事件发生率比较差异无统计学意义 ($P = 0.399$)。

讨 论

本研究结果提示, 沙库巴曲缬沙坦在降低 ADHF 患者短期心血管死亡风险方面较培噪普利更有效。此外, 沙库巴曲缬沙坦显著改善 ADHF 患者 NYHA 心功能分级且增加 6 min 步行距离。本研究中, NYHA 心功能 IV 级患者占 85.6%, 提示入组患者心功能较差。本研究中培噪普利组患者死亡率较既往研究偏高, 考虑与该研究纳入患者的心功能较既往研究更差相关^[7,9]。本研究为 NYHA 心功能 IV 级的 ADHF 住院患者使用沙库巴曲缬沙坦提供了一定的临床证据。

本研究中, 沙库巴曲缬沙坦组住院期间使用利尿剂患者比例较培噪普利组减少, 与既往研究结果一致^[10]。本研究中两组患者均未发生严重不良反应事件, 表明 ADHF 患者使用沙库巴曲缬沙坦具有良好的耐受性和安全性, 与既往研究结果一致^[9,11]。本研究中低血压的发生率较既往研究低的主要原因可能是沙库巴曲缬沙坦或培噪普利的使用剂量均较低。

PIONEER-HF 试验证实, 在血流动力学稳定后, 启

表 1 两组患者基线资料比较 [例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	血肌酐 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]
沙库巴曲缬沙坦组	74	55/19	63.1 ± 15.2	127.4 ± 22.3	91.6 ± 20.8	23.4 ± 4.5	1.1 ± 0.4	72.6 ± 23.5
培哚普利组	51	31/20	65.2 ± 13.6	130.8 ± 22.6	96.6 ± 19.5	22.6 ± 3.6	1.0 ± 0.3	77.6 ± 23.0
$\chi^2/t/Z$ 值		2.579	-0.765	-0.848	-1.472	1.070	1.941	-1.177
P 值		0.108	0.446	0.398	0.290	0.287	0.055	0.241

组别	例数	LVEF (% , $\bar{x} \pm s$)	NYHA 心功能分级		血钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	NTpro-BNP [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]
			Ⅲ级	Ⅳ级		
沙库巴曲缬沙坦组	74	29.1 ± 7.2	12(16.2)	62(83.8)	4.1 ± 0.4	6 529(3 562,9 000)
培哚普利组	51	29.1 ± 6.3	6(11.8)	45(88.2)	4.3 ± 0.5	5 054(2 656,9 822)
$\chi^2/t/Z$ 值		-0.009		0.485	-1.895	-0.679
P 值		0.993		0.486	0.060	0.497

组别	例数	病史					心力衰竭的原发疾病		既往使用
		冠心病病史	高血压病史	心房颤动病史	糖尿病病史	心力衰竭	扩张型心肌病	缺血性心肌病	ACEI 或 ARB
沙库巴曲缬沙坦组	74	37(50.0)	29(39.2)	23(31.1)	18(24.3)	54(73.0)	25(33.8)	36(48.6)	32(43.2)
培哚普利组	51	27(52.9)	22(43.1)	17(33.3)	17(33.3)	42(82.4)	19(37.3)	25(49.0)	13(25.5)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.105	0.195	0.070	1.216	0.084	0.159	2.321	4.130
P 值		0.746	0.659	0.791	0.270	0.222	0.690	0.967	0.042

组别	例数	6 min 步行距离			入组后使用药物			
		<150 米	150 ~ 450 米	>450 米	利尿剂	洋地黄类药物	盐皮质激素拮抗剂	β 受体阻滞剂
沙库巴曲缬沙坦组	74	54(73.0)	14(18.9)	6(8.1)	56(75.7)	43(58.1)	62(83.8)	55(74.3)
培哚普利组	51	37(72.5)	10(19.6)	4(7.8)	49(96.1)	34(66.7)	36(70.6)	41(80.4)
$\chi^2/t/Z$ 值			0.011		9.351	0.935	3.104	0.624
P 值			0.995		0.002	0.334	0.078	0.430

动沙库巴曲缬沙坦治疗较培哌普利进一步降低了 NT-proBNP 水平^[9]。国内相关研究证实,ADHF 患者在血流动力学稳定后使用沙库巴曲缬沙坦可进一步提高患者 LVEF 及降低心力衰竭再住院率^[12-13]。本研究的主要终点为心血管原因死亡,随访时间长于既往研究。本研究进一步证实,在降低心血管原因死亡风险方面,沙库巴曲缬沙坦较培哌普利更有效。

本研究中沙库巴曲缬沙坦使用的目标剂量为每次 100 mg、每日 2 次。PARADIGM-HF 研究亚组分析发现,心力衰竭患者的 NYHA 心功能分级与沙库巴曲缬沙坦减量相关^[10]。本研究中,NYHA 心功能Ⅳ级患者占 85.6%,且患者的 BMI 低于 PARADIGM-HF 研究。根据 PARADIGM-HF 研究的事后分析,心力衰竭患者仍可明显受益于低剂量的沙库巴曲缬沙坦^[14]。

总之,在改善 ADHF 患者的短期预后方面,沙库巴曲缬沙坦明显优于培哌普利。本研究可能为加速沙库巴曲缬沙坦在更多心力衰竭患者中的临床应用提供新的证据。本研究为单中心研究,随访时间短,存在一定的局限性,需要进行更大规模的试验进一步验证 ADHF 患者使用沙库巴曲缬沙坦的有效性和安全性。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P,Voors AA,Anker SD,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.
- [2] 李屹,董蔚. 射血分数保留的心力衰竭的机制[J]. 临床内科杂志,

- 2020,37(7):466-469.
- [3] Greene SJ,Fonarow GC,Vaduganathan M,et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure[J]. Nat Rev Cardiol,2015,12(4):220-229.
- [4] Volpe M,Carnovali M,Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure:from molecular basis to treatment[J]. Clin Sci(Lond),2016,130(2):57-77.
- [5] 姜小霞,赵翠萍. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展[J]. 中国医药,2021,16(3):464-466.
- [6] 段小春,王松涛,严研,等. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗急性心肌梗死后射血分数降低型心力衰竭的临床效果[J]. 中国医药,2020,15(12):1827-1830.
- [7] McMurray JJ,Packer M,Desai AS,et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med,2014,371(11):993-1004.
- [8] Senni M,McMurray JJ,Wachter R,et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens[J]. Eur J Heart Fail,2016,18(9):1193-1202.
- [9] 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.
- [10] Vardeny O,Claggett B,Kachadourian J,et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial[J]. Eur J Heart Fail,2019,21(3):337-341.
- [11] Acanfora D,Scicchitano P,Acanfora C,et al. Early Initiation of Sacubitril/Valsartan in Patients with Chronic Heart Failure After Acute Decompensation: A Case Series Analysis[J]. Clin Drug Investig,2020,40(5):493-501.
- [12] 牛振山. 沙库巴曲缬沙坦在急性失代偿心力衰竭早期治疗的应用效果疗效评价[J]. 中国药物与临床,2021,21(13):2332-2334.
- [13] 徐克祥,王岳松,邵旭武,等. 沙库巴曲缬沙坦在急性失代偿性心力衰竭病人的临床应用[J]. 安徽医药,2021,25(3):611-613.
- [14] Vardeny O,Claggett B,Packer M,et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial[J]. Eur J Heart Fail,2016,18(10):1228-1234.

(收稿日期:2021-12-08)

(本文编辑:周三凤)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2022 年 10 期《临床内科杂志》综述与讲座——“间质性肺疾病的诊治进展”栏目导读

间质性肺疾病是一组病因不同的弥漫性肺实质浸润性疾病,以炎症浸润、纤维化、细胞增殖等病理变化累及肺间质为共同特征。本期“综述与讲座”栏目特别邀请上海交通大学医学院附属第六人民医院呼吸与危重症医学科任涛教授为“间质性肺疾病的诊治进展”专栏组稿,邀请该领域的知名专家撰稿。任涛教授撰写的《间质性肺疾病概述》从间质性肺疾病的分型、发病机制及早期识别方面进行阐述,强调临床实践中早期识别间质性肺疾病的必要性以及对疑似间质性肺疾病进行全面评估的重要性。随着肿瘤免疫治疗的广泛应用,免疫检查点抑制剂相关间质性肺疾病的发病日益增多,复旦大学附属中山医院呼吸与危重症医学科宋元林教授撰写的《免疫检查点抑制剂相关间质性肺疾病诊疗进展》对免疫检查点抑制剂相关间质性肺疾病的流行病学、高危因素、临床特征及诊断、治疗进行详细论述。中国医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科王玮教授撰写的《间质性肺疾病的治疗进展》从药物治疗和非药物治疗两方面进行阐述,系统概括了间质性肺疾病治疗领域近年的研究进展。中日友好医院呼吸与危重症医学科代华平教授撰写的《进展性纤维化间质性肺疾病的诊治进展》结合相关文献和临床实践,系统阐释了进展性纤维化间质性肺疾病的定义、病因及危险因素、流行病学、临床特征及管理。器官纤维化作为多种慢性疾病的共同病理特征是导致器官功能衰竭的主要原因,纤维化机制探索一直领域内研究热点。南开大学生命科学学院宁文教授撰写的《血管内皮细胞在器官纤维化发病机制中作用的研究进展》主要阐述血管内皮细胞参与调控器官纤维化进展的不同作用机制。限于篇幅,更多精彩内容请参阅本期杂志“综述与讲座”栏目各篇文章。您可登陆万方数据库、中国知网、维普网及本刊官方网站(www.lcnkzz.com)搜索本期杂志。感谢您持续关注《临床内科杂志》!

本刊编辑部