

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂治疗伴射血分数降低的心力衰竭的安全性和有效性观察*

杨萍¹ 丁澍¹ 刘培晶¹ 邵晨¹ 王中群¹ 严金川¹

【摘要】 目的:观察血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)沙库巴曲/缬沙坦在治疗伴有射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)的安全性和有效性。方法:收集2017年12月—2018年11月于我院门诊及住院治疗的左室射血分数(LVEF)≤40%的慢性心力衰竭患者。口服沙库巴曲/缬沙坦治疗的患者设为观察组(沙库巴曲/缬沙坦+指南心力衰竭标准治疗,除外ACEI/ARB,50例);选取年龄、性别及LVEF与观察组相匹配,口服贝那普利(洛汀新)的患者设为对照组(贝那普利+指南心力衰竭标准治疗,57例);随访6~12个月,平均随访202 d。主要比较2组患者的心血管死亡事件发生率、全因死亡率及心力衰竭再住院率;同时比较2组患者的6 min步行试验、BNP及LVEF水平;以及对伴有低血压及严重肾功能不全的慢性心力衰竭患者的安全性及耐受性。结果:结果显示,与贝那普利相比,沙库巴曲/缬沙坦使终点事件相对风险降低了33%(HR=0.67,95%CI:0.46~0.87,P=0.022),其中心血管病死率(HR=0.58,95%CI:0.34~0.74,P=0.031)、因心力衰竭无计划再住院率(HR=0.65,95%CI:0.42~0.84,P=0.002)、全因死亡率(HR=0.55,95%CI:0.35~0.76,P=0.043)的发生率均明显低于对照组。试验组6 min步行试验较之基线期的增加显著大于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。对伴有低血压及严重肾功能不全的HFrEF患者具有更好的安全性。结论:与贝那普利相比,沙库巴曲/缬沙坦在治疗HFrEF中有着良好的有效性及安全性,且临床耐受性较好。

【关键词】 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;慢性心力衰竭;射血分数降低

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.014

【中图分类号】 R451 **【文献标志码】** A

Safety and efficacy of angiotensin receptor neprilysin inhibitor in treatment of heart failure for patients with reduced ejection fraction

YANG Ping DING Shu LIU Peijing SHAO Chen WANG Zhongqun YAN Jinchuan
(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jinagsu University, Zhenjiang, Jiangsu, 212001, China)

Corresponding author: YAN Jinchuan, E-mail: yanjinchuan@hotmail.com

Abstract Objective: To observe the safety and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI), sacubitril/valsartan (Entresto), in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Method:** Patients with chronic heart failure whose left ventricular ejection fraction (LVEF) is less than 40% in our hospital from November 2017 to October 2018 were collected. Fifty patients treated with oral Entresto were enrolled in the study group (Entresto 100 mg bid+ standard treatment for heart failure, except for ACEI/ARB). In the same period, 57 cases of patients who took benazepril orally were assigned to the control group (benazepril 10 mg bid+ standard treatment for heart failure). The age, sex, blood pressure, BNP and LVEF of these patients were matched with the observation group. The two groups were followed-up for 6 to 12 months, with an average follow-up of 202 days. The primary clinical outcomes including cardiovascular mortality events and the re-hospitalization rate of heart failure between the two groups were compared. Secondly, the 6-minute walking test and all-cause mortality were also compared between the two groups. Finally, the safety and tolerance of drug use in patients with chronic heart failure accompanied by hypotension or severe renal insufficiency were observed. **Result:** Compared with benazepril, Entresto significantly reduced the relative risk of endpoint events by 33% (HR=0.67, 95%CI:0.46—0.87, P=0.022). The incidence of cardiovascular death, unplanned re-hospitalization and all-cause mortality was all significantly lower in the study Group than in the control Group. The 6-minute walking distance in the study group was significantly greater than that in the control group (P<0.05). It is safer for HFrEF patients with hypotension and severe renal insufficiency to take Entresto than benazepril. The incidence of angioedema in the study group is significantly lower than that in the control group. **Conclusion:** ARNI significantly reduced the

* 基金项目:江苏省社会发展基金(No:BE2017699);江苏省研究生科研创新计划(No:KYCX17_1818);镇江市社会发展项目(No:SH2017030);镇江市心血管病临床医学中心(No:SS2018008)

¹ 江苏大学附属医院心内科(江苏镇江,212001)

通信作者:严金川, E-mail: yanjinchuan@hotmail.com

rate of re-hospitalization and cardiovascular mortality compared with ACEI, ARNI is effective and safe in the treatment of HFrEF, and has better clinical tolerance.

Key words angiotensin receptor neprilysin inhibitor; chronic heart failure; reduced ejection fraction

慢性心力衰竭为各种心脏病的严重及终末期阶段。由于各种心血管疾病疗效的改善及人口老龄化,近年来心力衰竭的发病率持续增长。资料显示,我国慢性心力衰竭患者已达450万人,5年病死率约为50%^[1]。慢性心力衰竭当前已成为心血管疾病的最后战场。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)是由脑啡肽酶(neprilysin, NEP)抑制剂 sacubitril 和血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)缬沙坦组成的一种新型的复方制剂,其增加钠尿肽系统活性的同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)系统,二者协同,舒张血管,增加尿钠排泄,增强对心脏的保护作用,最终对心力衰竭发挥更好的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2017年12月—2018年11月于我院门诊及住院就诊的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)≤40%的慢性心力衰竭患者107例。全部病例符合2018年中华医学会心血管分会制定的关于射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的诊断标准^[2]。患者分为观察组(沙库巴曲/缬沙坦起始剂量50 mg bid, 1~2周后无特殊情况调整至维持剂量100 mg, bid+心力衰竭指南推荐标准治疗,除外ACEI/ARB, 50例);选取年龄、性别等与观察组相匹配的HFrEF患者设为对照组(口服贝那普利10 mg bid+心力衰竭指南推荐标准治疗, 57例);随访6~12个月,平均随访202 d。入选标准:①年龄>18岁,性别不限;②超声心动图诊断心力衰竭, LVEF≤40%。排除标准:①心力衰竭伴超声心动图LVEF>40%;②患者拒绝医学建议或随访失败;③心力衰竭主要由右心室衰竭、心包病或先天性心脏病引起;④入院时器械辅助治疗的心源性休克患者;⑤严重肝功能不全,恶性肿瘤疾病;⑥既往有因ACEI/ARB治疗导致的过敏及血管性水肿。本研究获得江苏大学附属医院伦理委员会的批准,所有研究对象对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集患者的临床资料,包括入院时基线血压、心率、NYHA心功能分级、实验室检查、超声心动图(UCG)结果、治疗用药、既往相关病史、并发症。观察治疗后2组患者心血管死亡事件发生率、心力衰竭再住院率及全因死亡率等临床结局;比较2组患者治疗后与基线时活动耐量、BNP及LVEF变化;以及伴有低血压及严重肾功能不全的HFrEF

患者的安全性及相关不良反应。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0.0统计软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布者采用秩和检验。计数资料采用频数和%表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's确切概率法。使用Kaplan-Meier生存分析绘制生存曲线。在单变量纳入分析中,采用 $P < 0.1$ 的前瞻性选择进行多变量Cox回归分析,以评估变量对主要结局的可预测性,如危险比(HR)和95%置信区间(CI)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况和临床表现

所有患者入组前LVEF≤40%,2组患者年龄、性别、生命体征和既往慢性心力衰竭相关病史等基线资料比较差异无统计学意义,见表1。

2.2 主要观察结果

随访6~12个月,平均随访202 d,与贝那普利相比,沙库巴曲/缬沙坦使终点事件相对风险降低了33%(HR=0.67, 95%CI:0.46~0.87, $P=0.022$),其中观察组因心力衰竭无计划再住院率(HR=0.65, 95%CI:0.42~0.84, $P=0.002$)、心血管病死率(HR=0.58, 95%CI:0.34~0.74, $P=0.031$)、全因死亡率(HR=0.55, 95%CI:0.35~0.76, $P=0.043$)的发生率均明显低于对照组。见图1。

2.3 2组患者基线时及治疗后运动耐量、BNP和心脏超声结果

治疗后随访结果显示,观察组治疗12、24周后LVEF较基线变化显著($P < 0.05$);观察组治疗24周后LAD较基线变化显著($P < 0.05$);2组治疗24周后LVEF、LAD比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗12、24周后BNP较基线变化显著($P < 0.05$);2组治疗12、24周后BNP比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组12、24周后6 min步行试验治疗变化显著($P < 0.05$)。2组治疗12、24周后6 min步行试验比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.4 2组患者并发症及不良反应情况比较

2组患者用药后出现并发症及不良反应情况见表3,单因素分析以 $P < 0.1$ 为差异有统计学意义。观察组无一例出现咳嗽、肾功能损伤及血管性水肿。与对照组比较,观察组出现症状性低血压的发生率更高(12.0% : 4.0%, $P < 0.1$);2组患者高血钾发生率比较差异无统计学意义($P > 0.1$)。

表 1 2 组患者基线资料
 Table 1 Baseline characteristics between different study groups

指标	治疗组(50 例)	对照组(57 例)	P 值
年龄/岁	63.1±15.0	62.4±14.3	0.797
男	37(74.0)	42(73.7)	0.970
LVEF/%	33.0±6.5	33.5±7.1	0.721
NYHA 分级			
II	39(78.0)	46(81.0)	0.730
III~IV	11(22.0)	11(19.0)	0.730
BNP/(pg·ml ⁻¹)	1760±450	1620±485	0.126
收缩压/mmHg	125.0±20.3	123.9±21.2	0.780
>140	9(18.0)	11(17.5)	0.864
100~140	36(72.0)	39(68.0)	0.687
<100	5(10.0)	7(12.0)	0.709
心率/(次·min ⁻¹)	88.1±12.4	89.5±13.5	0.780
病史			
心力衰竭住院史	31(62.0)	33(57.9)	0.666
缺血性心肌病	21(42.0)	22(38.6)	0.840
陈旧性心肌梗死	15(30.0)	17(29.8)	0.984
卒中史	6(12.0)	6(10.5)	0.810
高血压病	23(46.0)	27(47.3)	0.887
2 型糖尿病	17(34.0)	19(33.3)	0.942
血脂异常	18(36)	22(38.6)	0.782
瓣膜手术史	4(8.0)	5(8.8)	0.886
CRT 或 ICD 植入	5(10.0)	4(7.0)	0.598
吸烟史	15(30.0)	18(31.6)	0.860
GFR/[ml·min·(1.73 m ²) ⁻¹]	65.9±28.9	66.7±30.1	0.889
>60	29(58.0)	36(63.2)	0.586
30~60	16(32.0)	18(31.6)	0.963
<30	5(10.0)	3(5.1)	0.353
心力衰竭用药			
ARNI	50(100)	0	—
ACEI/ARB	0	57(100.0)	—
β受体阻滞剂	42(84.0)	49(85.9)	0.776
MRA	34(68.0)	40(70.2)	0.526
地高辛	12(24.0)	14(24.6)	0.947
6 min 步行试验/m	406±16.0	418±21.0	0.059

3 讨论

心力衰竭始于心肌损伤,通过交感神经(SNS)、RAAS、利钠肽系统(NPs)等神经体液机制过度激活,促进钠水潴留、血管收缩、增加心脏前后负荷^[3-4],导致心肌病理性重塑、心脏扩大,最终泵功能衰竭。目前心力衰竭的药物主要治疗主要针对上述代偿机制,由β受体阻断剂、ACEI/ARB及醛固酮拮抗剂等药物,成为慢性心力衰竭治疗的基石,即使如此,慢性心力衰竭的病死率、致残率及反复再住院率仍居高不下,这使得探索新的心力衰竭治疗药物尤为迫切。近来有临床学者提出3类系统神经激素拮抗剂开启了治疗心力衰竭的新时代^[5]。因此,ARNI是近年来慢性心力衰竭治疗上最重要的发现^[6-7],其是NEP抑制剂沙库巴曲和ARB类

药物缬沙坦的复方制剂,其中NEP抑制剂能够增加活性肽血液浓度,对抗神经激素的过度激活,缬沙坦抑制RAAS系统的同时改善NEP抑制剂导致的血管性水肿不良反应,达到协同改善心力衰竭的效果^[8-9]。

ARNI于2016年进入心力衰竭指南修订,2017年7月正式获国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准用于HFrEF成年患者。2017年10月进入我院临床应用,目前ARNI相关研究大多数来源于国外Ⅲ期临床药物试验,国内研究对象人数较少。自2017年12月开始,我院开展ARNI与ACEI疗效观察性研究,剔除失访、中途退出研究的患者,截止2018年11月,共纳入观察组50例患者,对照组57例患者,通过对以上患者6~12个月

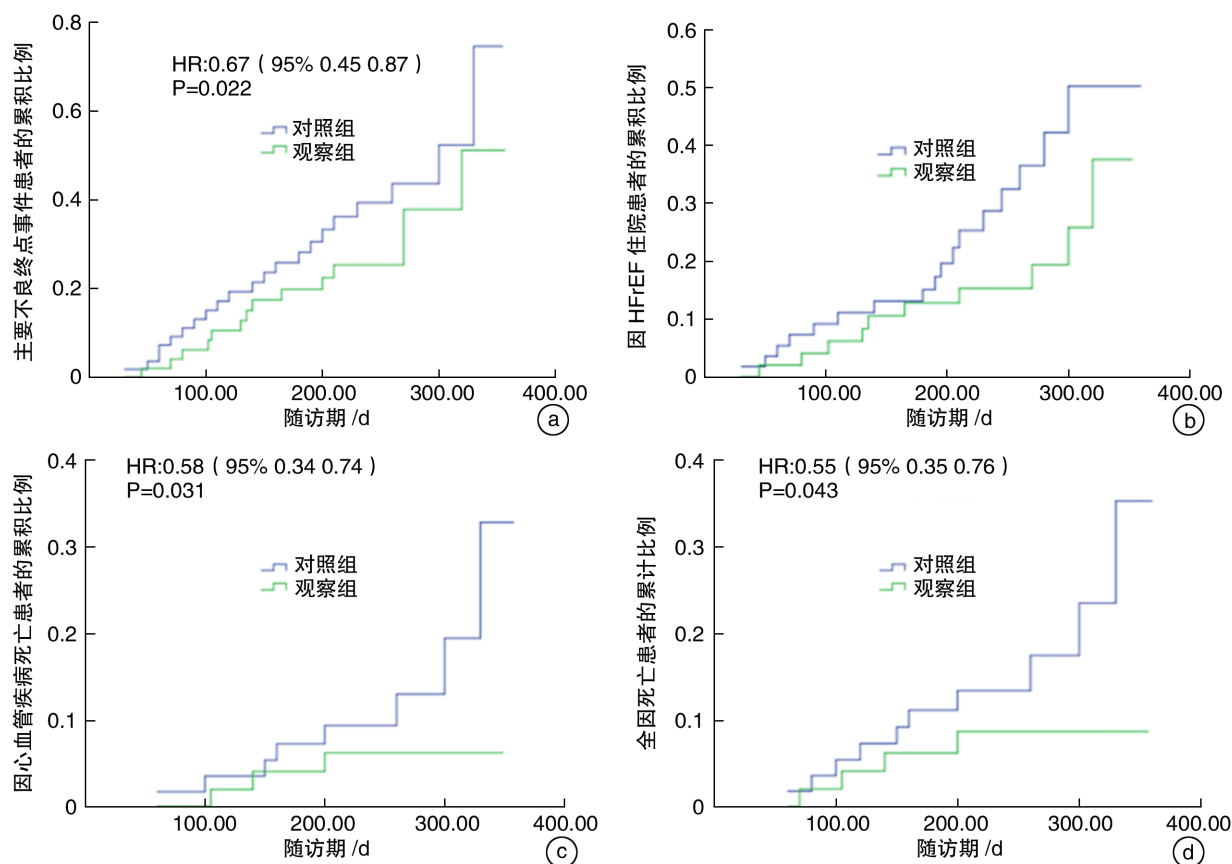


图 1 2组心力衰竭患者心血管病死率、全因死亡率及因心力衰竭非计划再住院频率的 Kaplan-Meier 曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curves of different clinical outcomes and frequencies of unplanned hospitalization for heart failure in the two groups

表 2 2组患者治疗后活动耐量、BNP 及心脏超声检查结果

Table 2 Comparison of six-minute walking test, BNP and echocardiography at baseline and post-treatment between the two groups

组别	LVEF/%	LAD/mm	BNP/(pg · ml ⁻¹)	6 min 步行试验/m
观察组				
入组时	31.0 ± 1.6	52.0 ± 3.5	1760 ± 370	406 ± 16.0
治疗后 2 周	31.5 ± 2.7	51.5 ± 4.4	1747 ± 412 ²⁾	422 ± 22.5
治疗后 12 周	33.0 ± 1.5 ¹⁾	50.9 ± 3.5	650 ± 210 ^{1) 2)}	462 ± 19.0 ^{1) 2)}
治疗后 24 周	37.5 ± 2.1 ^{1) 2)}	48.0 ± 4.0 ^{1) 2)}	610 ± 225 ^{1) 2)}	480 ± 14.0 ^{1) 2)}
对照组				
入组时	32.6 ± 2.5	51.5 ± 5.0	1620 ± 415	418 ± 21.0
治疗后 2 周	32.5 ± 2.0	52.0 ± 4.3	1044 ± 295 ¹⁾	420 ± 12.0
治疗后 12 周	33.9 ± 1.1	51.6 ± 2.6	930 ± 190 ¹⁾	444 ± 16.5 ¹⁾
治疗后 24 周	35.2 ± 1.8 ¹⁾	50.0 ± 2.5 ¹⁾	900 ± 240 ¹⁾	440 ± 18.5 ¹⁾

与入组时比较,¹⁾ P<0.05;与对照组同时段比较,²⁾ P<0.05。

的随访(平均随访 202 d)发现,ARNI 使再住院及心血管死亡联合终点事件相对风险降低了 33%;因心血管原因发生死亡的患者中,观察组为 6%,对照组为 10.5%,观察组因心力衰竭再住院的患者为 20%,对照组为 29.8%,全因死亡(任何原因死亡)患者中,观察组为 8.0%,对照组为 16.7%。终点事件与 PARADIGM-HF 研究结果一致^[10-11]。ARNI 在降低病死率和再住院率方面优于 ACEI,

有望延缓 HFrEF 患者的疾病进程,改善预后。

随访发现,治疗后 12 周 6 min 步行试验观察组和对照组患者分别较基线时平均提高了(41 ± 4.5) m和(23 ± 6.5) m,差异有统计学意义。治疗后 12 周观察组 LVEF 较之基线期的升高显著大于对照组,治疗后 24 周间接反映心脏重构的指标左心房内径^[12]较对照组明显缩小,差异有统计学意

表3 2组患者在用药后出现并发症及不良反应的例数
 Table 3 Number of complications and adverse reactions
 after treatment in two groups 例(%)

项目	观察组 (50例)	对照组 (57例)	P值
咳嗽	0	4(7.0)	0.056
低血压	6(12.0)	2(3.5)	0.092
高血钾	2(4.0)	2(3.5)	0.894
肾功能损伤	0	0	
血管性水肿	0	1(1.8)	0.347

义。治疗后1~2周,观察组BNP下降趋势不明显甚至有小幅度短暂上升,可能与沙库巴曲抑制脑啡肽酶导致体内内源性利钠肽降解减少、从而使血清BNP升高有关,也可能与沙库巴曲/缬沙坦初始剂量小有关,此观察结果与PIONEER-HF研究结果不同^[13],需要加大样本量进一步观察。治疗12周观察组BNP水平较对照组明显降低,差异有统计学意义。提示ARNI能显著改善HFrEF患者的活动耐力及临床症状。观察组共出现6例低血压,其中3例为基线SBP<100 mmHg患者,3例患者在停用醛固酮受体拮抗剂后血压恢复,2例发生在起始剂量调整至维持剂量时,血压稳定后推迟调整剂量。与对照组比较,观察组更容易出现症状性低血压,但无一例停药。2组患者高血钾发生率比较差异无统计学意义($P>0.1$)。观察组无一例血管性水肿及肾脏损害。截止目前随访为止,ARNI的安全性及临床耐受性均较好,与文献研究结果一致^[14-15]。虽然ARNI不能根治HFrEF,但可以为更多的HFrEF患者提供延缓病情,延长寿命的机会。

本研究的不足之处在于,本研究为单中心小样本量观察性研究,虽然尝试就入组人群进行年龄、性别的匹配来减少偏倚,但基于研究类型的偏倚不可避免。同时,本研究没有长期随访数据,无法回答长期安全性和有效性问题。目前正在进行的更多的大型多中心临床试验将从其应用价值、对生物学指标的影响、以及对于伴低血压和(或)严重肾功能衰竭等患者的耐受性等方面进行研究,随着更多研究的开展,相信上述问题将会得到解决。

参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生等.中国心血管病报告2018概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
 [2] 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.
 [3] Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure [J]. Eur Heart J, 2012, 33(9): 1058-1066.

[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), 2015, 130(2): 57-77.
 [5] 廖梦阳,袁璟,廖玉华.开启心力衰竭治疗的新纪元-3类神经激素拮抗剂的应用[J].临床心血管病杂志, 2019, 35(7): 583-585.
 [6] Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, et al. The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease-existing evidence, knowledge gaps, and future directions [J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(6): 963-972.
 [7] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2016, 18(8): 891-975.
 [8] 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.
 [9] Volpe M, Tocci G, Battistoni A, et al. Angiotensin II Receptor Blocker Neprilysin Inhibitor (ARNI): New Avenues in Cardiovascular Therapy [J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2015, 22(3): 241-246.
 [10] 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.
 [11] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. 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.
 [12] Claggett B, Packer M, McMurray JJV, et al. Estimating the long-term treatment benefits of sacubitril-valsartan [J]. N Engl J Med, 2015, 373(23): 2289-2290.
 [13] 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.
 [14] Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction [J]. Hypertens Res, 2015, 38(4): 269-275.
 [15] Fonarow GC, Hernandez AF, Solomon SD, et al. Potential mortality reduction with optimal implementation of angiotensin receptor neprilysin inhibitor therapy in heart failure [J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(6): 714-717.
 (收稿日期:2019-07-05; 修回日期:2019-09-17)