

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.11.019
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190423.1159.018.html(2019-04-24)

沙库巴曲缬沙坦及培哌普利治疗慢性心力衰竭的疗效对比^{*}

牛潇玉,赵晓燕[△]
(郑州大学第一附属医院心内科,郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦及培哌普利对心力衰竭患者的疗效差异。**方法** 将 96 例住院的心力衰竭患者分为对照组(常规药物+培哌普利)、观察组(常规药物+沙库巴曲缬沙坦)各 48 例,均治疗 3 周,观察治疗前后血清 N 端脑钠肽前体(NT-pro BNP)、血清肌钙蛋白 T(cTnT)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)、HR(心率)、血清尿素氮(BUN)、血肌酐(SCR)、肾小球滤过率(eGFR)、临床症状、心功能分级、不良反应、院内死亡及随访 1 个月内主要不良心血管事件的发生情况。**结果** 与对照组相比,观察组 NT-pro BNP、BUN、SCR 明显降低,LVEF、eGFR 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);cTnT、LVEDD、HR 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组临床症状较对照组减轻,心功能分级降低,治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组不良反应、院内死亡、随访 1 个月内 MACE 发生情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与培哌普利相比,沙库巴曲缬沙坦能有效减轻心力衰竭患者的临床症状,改善心功能。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦;培哌普利;慢性心力衰竭;疗效
[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)11-1874-04

Comparison of effects between entresto and perindopril for treating chronic heart failure^{*}
NIU Xiaoyu,ZHAO Xiaoyan[△]
(Department of Cardiology,First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,Zhengzhou,Henan 450052,China)

[Abstract] **Objective** To explore the difference of therapeutic effect between entresto and perindopril in the patients with chronic heart failure(CHF). **Methods** Ninety-six inpatients with CHF were divided into the control group(routine medication + perindopril) and observation group(routine medication + entresto),48 cases in each group. The medication treatment lasted for 3 weeks. The changes in serum NT-pro BNP,cTnT,LVEDD,LVEF,HR,serum BUN,blood SCR,eGFR,clinical symptoms,cardiac functional grading,adverse reactions,in-hospital mortality and occurrence situation of MACE within 1-month follow-up in the two groups were observed before and after treatment. **Results** Compared with the control group,the levels of NT-pro BNP,BUN and SCR in the observation group were significantly decreased,while LVEF and eGFR were significantly increased,and the differences were statistically significant ($P<0.05$);cTnT,LVEDD and HR had no statistical difference the between two groups ($P>0.05$). The clinical symptoms in the observation group were alleviated and cardiac functional grade was decreased,the treatment total effective rate was higher than that in the control group,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The adverse reactions,in-hospital mortality and occurrence situation of MACE within 1-month follow-up had no statistical differences between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Compared with perindopril,entresto can effectively relieve clinical symptoms and improve the cardiac function in the patients with CHF.

[Key words] entresto;perindopril;chronic heart failure;therapeutic effect

慢性心力衰竭是一组由心脏结构或功能异常引起的临床综合征,可表现为乏力、呼吸困难、下肢水肿等,往往导致室速、室颤等恶性心律失常及心源性猝死的发生,近年来严重危害人群健康^[1]。既往研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)对于慢性心力衰竭的疗效显著,可明显提高患者心功能水平,改善临床症状^[2]。培哌普利作为临床常用的一类 ACEI 药物,可抑制血管紧张素Ⅱ生成及醛固酮分泌,从而起到降低心脏前后负荷、逆转心肌重构等作用^[3]。血管紧张素受体-脑

^{*} 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201403015);河南省教育厅重大科研项目(16A320029)。 作者简介:牛潇玉(1993-),住院医师,硕士,主要从事冠心病、心力衰竭、心肌病等研究。 [△] 通信作者,E-mail:fcczhaoy8@zzu.edu.cn。

啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, ARNI)是近年来新兴的一种抗心力衰竭药物,代表药物为沙库巴曲缬沙坦。它可同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,具有利尿、扩血管、降血压、逆转心肌重构等作用^[4]。目前国内关于应用沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的报道较少,但国外已有较多关于该药物的临床研究表明,该药物对于慢性心力衰竭的疗效显著。本研究对沙库巴曲缬沙坦与培哌普利治疗慢性心力衰竭的疗效进行对比,以观察前者对慢性心力衰竭的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6—8 月郑州大学第一附属医院心内科住院的心力衰竭患者 96 例。将患者分为对照组及观察组;对照组 48 例,男 27 例,女 21 例,平均年龄(61.17±13.21)岁,其中冠心病 20 例,扩张型心肌病 16 例,其他类型心脏病 12 例;观察组 48 例,男 25 例,女 23 例,平均年龄(58.73±16.32)岁,其中冠心病 15 例,扩张型心肌病 19 例,其他类型心脏病 14 例。两组患者年龄、性别、高血压病史、原发病、静息心率等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究获得本院伦理委员会审核通过且患者均签署知情同意书。

1.2 入选和排除标准

1.2.1 入选标准 (1)确诊为慢性心力衰竭,符合 2007 年慢性心力衰竭诊断与治疗的诊断标准^[5]。(2)存在明确的左室收缩功能不全,符合纽约心脏病协会(NYHA)心功能Ⅱ~Ⅳ级;超声心动图证实左室射血分数(LVEF)<50%。(3)年龄大于或等于 18 岁。

1.2.2 排除标准 (1)静息状态血压低于 90/60 mm Hg;(2)高钾血症;(3)既往有血管性水肿病史;(4)严重肝、肾功能异常;(5)合并血液系统疾病、脑血管疾病、恶性肿瘤、急性感染性疾病、精神疾病等;(6)妊娠期妇女及儿童。

1.3 治疗方法 对照组给予利尿剂、洋地黄类药物、 β 受体阻滞剂、血管扩张剂等常规药物及培哌普利叔丁胺片(施维雅制药有限公司),剂量为 2~8 mg/d;观察组给予常规药物及沙库巴曲缬沙坦片(诺华制药有限公司),起始剂量为 50 mg(每天 2 次),待患者耐受后逐渐过渡至维持剂量 200 mg(每天 2 次)。观察组患者如已规律使用 ACEI 药物,应在使用沙库巴曲缬沙坦前停用 ACEI 药物至少 36 h,以进行药物洗脱。两组患者均给予 3 周治疗,并根据心率、血压水平调整用药剂量。

1.4 监测指标及疗效评价

1.4.1 常规指标检测 检测并记录治疗前及治疗 3 周后肝功能、水电解质、血脂、血糖等结果;观察并记录两组患者治疗前及治疗 3 周后心功能分级、双肺湿啰音、双下肢水肿、静息心率(HR)等情况。

1.4.2 心功能指标检测 血清 N 端脑钠肽前体

(NT-pro BNP)、血清肌钙蛋白 T(cTnT)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF),记录两组治疗前及治疗 3 周后上述各指标值变化。

1.4.3 肾功能指标检测 血清尿素氮(BUN),血肌酐(SCR),肾小球滤过率(eGFR),记录两组治疗前及治疗 3 周后上述各指标值变化。

1.4.4 疗效判定标准

1.4.4.1 用药前后症状及心功能分级 根据患者双肺湿啰音及双下肢水肿的严重情况评估其症状改善情况,心功能分级按 NYHA 心功能分级标准进行评估:(1)显效:治疗 3 周后患者心功能分级较治疗前好转大于或等于 2 级,双肺湿啰音、双下肢水肿消失;(2)有效:治疗 3 周后患者心功能分级较治疗前好转 1 级,双肺湿啰音、双下肢水肿较治疗前减轻;(3)无效:治疗 3 周后患者心功能分级、双肺湿啰音、双下肢水肿与治疗前相比无明显变化;(4)恶化:治疗 3 周后患者心功能分级较治疗前下降大于或等于 1 级,双肺湿啰音、双下肢水肿较治疗前加重。治疗的总有效率=[(显效例数+有效例数)/总例数]×100%。

1.4.4.2 不良反应及短期预后 评估用药期间两组患者不良反应(低血压、干咳、血管性水肿、高钾血症)、院内死亡、随访 1 个月内主要不良心血管事件(恶性心律失常、心力衰竭、心源性死亡)的发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,其中正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(%)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 观察组与对照组一般资料比较 两组在年龄、性别、高血压病史、原发病、静息心率等方面,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较				
项目	对照组($n=48$)	观察组($n=48$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.17±13.21	58.73±16.32	0.804 ^a	0.423
男/女[n (%)]	27(56.3)/21(43.7)	25(52.1)/23(47.9)	0.168 ^b	0.682
高血压[n (%)]	25(52.1)	24(50.0)	0.042 ^b	0.838
原发病[n (%)]			1.125 ^b	0.570
冠心病	20(41.7)	15(31.3)		
扩张型心肌病	16(33.3)	19(39.6)	—	—
其他类型心脏病	12(25.0)	14(29.1)	—	—
静息心率($\bar{x}\pm s$,次/分)	87.69±9.69	88.65±8.43	—0.517 ^a	0.606

^a: t 检验; ^b: χ^2 检验

2.2 观察组与对照组的心功能指标比较 治疗前两组患者血清 NT-pro BNP、cTnT 及 LVEDD、LVEF、HR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组 NT-pro BNP 低于对照组,LVEF 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);cTnT、LVEDD 及 HR 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2、3。

表 2 两组患者 NT-pro BNP、cTnT 水平比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	NT-pro BNP(pg/mL)		cTnT(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	5 541.90±3 359.57	3 579.65±3 110.38	0.19±0.43	0.13±0.29
观察组	48	6 792.25±3 951.63	2 193.58±2 137.65	0.15±0.35	0.15±0.32
<i>t</i>		−1.670	2.544	0.468	−0.33 9
<i>P</i>		0.098	0.013	0.641	0.735

表 3 两组患者 LVEDD、LVEF、HR 比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	<i>n</i>	LVEDD(mm)		LVEF(%)		HR(次/分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	62.15±9.77	62.31±10.24	37.56±8.60	37.79±8.56	9.69±9.687	86.52±8.84
观察组	48	62.81±8.63	61.15±8.61	36.88±8.75	41.40±9.07	88.65±8.43	85.65±6.91
<i>t</i>		−0.354	0.604	0.388	−2.003	−0.517	0.540
<i>P</i>		0.724	0.547	0.699	0.048	0.606	0.590

表 4 两组患者 BUN、SCR、eGFR 比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)		SCR(μ mol/L)		eGFR(mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	7.21±1.77	7.32±1.72	81.58±14.78	84.35±16.47	85.64±14.41	81.95±14.53
观察组	48	7.01±1.88	6.49±1.67	79.63±16.71	75.42±17.14	84.68±15.44	88.17±15.99
<i>t</i>		0.514	2.392	0.608	2.605	0.316	−1.994
<i>P</i>		0.608	0.019	0.545	0.011	0.753	0.049

2.3 观察组与对照组的肾功能指标比较 治疗前两组患者血清 BUN、SCR、eGFR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组 BUN、SCR 低于对照组,eGFR 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.4 观察组与对照组症状及心功能分级改善情况比较观察组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者症状及心功能分级改善情况比较[n(%)]						
组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	恶化	总有效率
对照组	48	12(25.0)	18(37.5)	10(20.8)	8(16.7)	30(62.5)
观察组	48	22(45.8)	18(37.5)	7(14.6)	1(2.1)	40(83.3)

2.5 安全性评价 对照组、观察组低血压分别发生 5 例和 4 例($\chi^2=0.123,P=0.726$),干咳分别发生 7 例和 2 例($\chi^2=3.065,P=0.080$),均无血管性水肿发生,高钾血症分别发生 1 例和 0 例($\chi^2=1.011,P=0.315$),差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 短期预后 对照组、观察组院内死亡分别发生 2 例和 1 例($\chi^2=0.344,P=0.557$),差异无统计学意义($P>0.05$)。随访 1 个月内两组主要不良心血管事件发生情况比较,其中对照组、观察组恶性心律失常分别发生 4 例和 1 例,心力衰竭均发生 3 例,心源性死

亡均发生 2 例($\chi^2=1.911,P=0.591$),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

慢性心力衰竭作为现代社会的常见病、多发病,严重影响人群生命健康及生活质量、加重社会负担。既往研究表明,心功能不全与交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)等激活有密切关系,这些系统的激活可引起患者的血流动力学发生变化,加重心肌重构,从而使患者的心功能不断恶化^[6]。目前临床上常用的抗心力衰竭药物包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、正性肌力药物、血管扩张剂等^[7]。培哚普利作为传统的一类 ACEI 药物,可有效减少血管紧张素 II 产生,抑制醛固酮分泌,减轻心脏前后负荷,预防或逆转心肌重构,改善心力衰竭患者的心功能及预后,临床应用广泛^[8]。但上述药物治疗对于某些心力衰竭患者,尤其是终末期难治性心力衰竭患者的效果不明显,患者在治疗后仍出现胸闷、气短、下肢水肿、运动耐量降低等表现,逐渐成为临床中难以解决的棘手问题。因此,目前心力衰竭的防治重心已转移到抑制神经-体液因素过度激活、延缓心肌重构的方面^[9]。

沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers,ARB)缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂(neprilysin inhibitors,NEPI)沙库巴曲

两种成分相结合而成的复合物,是首个 ARNI 类药物,通过同时抑制 RAAS 和脑啡肽酶,起到利钠、利尿、扩张血管以及预防和逆转心肌重构的作用,延缓心力衰竭进展并降低死亡率,改善预后。脑啡肽酶(neprilysin,NEP)可降解心房利钠肽(ANP)、脑利钠肽(BNP)、C 型利钠肽(CNP)、缓激肽、血管紧张素 I 和 II 等多种肽类^[10]。阻断 NEP 可使 ANP、BNP、CNP 及缓激肽降解减少、浓度升高,达到利钠、利尿、扩张血管、降低心脏前后负荷等作用,但与此同时也会引起血管紧张素 I 和 II 水平升高,后者可抵消利钠肽及缓激肽的有利作用。ARNI 阻断 RAAS 和 NEP 的双重作用可有效弥补 NEPI 的缺点,更为显著的改善心力衰竭患者的心功能及远期预后。2016 年欧洲心脏病学会(ESC)急慢性心力衰竭诊治指南^[11]和 2017 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心力衰竭协会(HFSA)联合发布的心力衰竭管理指南均对 ARNI 的使用作出了推荐^[12]。在药物使用过程中出现的不良反应方面,PARADIGM-HF 研究表明,沙库巴曲缬沙坦比依那普利更容易引起患者的症状性低血压、血管性水肿,且可能导致高钾血症及干咳等不良反应,因此在应用中应严密监测血压、血钾水平,必要时减少用药剂量或停药^[13]。

本研究发现,应用沙库巴曲缬沙坦患者的血清 NT-pro BNP、血尿素氮、血肌酐较应用培哚普利患者明显降低,左心室射血分数、肾小球滤过率较之上升,肺部啰音及水肿等症状明显减轻,表明患者的心脏收缩功能得到改善,肾小球滤过功能有所提高;但两种药物应用下患者血清 cTnT、静息心率及左心室舒张期内径大小并无明显差别,表明沙库巴曲缬沙坦短时间应用可能对患者的左心室大小无明显影响;另外,二者在引起不良反应、院内死亡及主要不良心血管事件方面无明显差异,表明沙库巴曲缬沙坦并未明显增加患者的不良反应及恶性事件的发生,临床应用可能较为安全。

本研究的局限性在于入选病例少,研究时间短,未能对患者的长期预后情况进行评估,可能对研究结果造成一定影响;这有待今后进一步增加样本量进行更深入的研究,为临床应用沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭提供更多证据。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦较培哚普利更能有效改善心力衰竭患者的临床症状及心功能,且较少引起不良反应,不明显增加患者院内死亡及主要不良心血管事件的发生,临床应用较为安全。

参考文献

[1] PASINI E, AQUILANI R, TESTA C, et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure[J]. JACC

Heart Fail, 2016, 4(3):220-227.
 [2] MUROHARA T. Role of RAAS inhibitors for the treatment of heart failure[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(9):1577-1581.
 [3] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 21(24):3-10.
 [4] 邱爽, 杨波, 平海芹, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(11):1131-1133.
 [5] 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. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12):1076-1095.
 [6] 马宁, 边瓯. 芪苈强心胶囊对心力衰竭老年患者血清中乳糖凝集素-3 和可溶性基质裂解素 2 含量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13):3746-3748.
 [7] DUNLAY S M, PEREIRA N L, KUSHWAHA S S. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2014, 89(5):662-676.
 [8] 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.
 [9] 刘建国, 田新利, 李俊峡. 心力衰竭的药物及非药物治疗[J]. 医学与哲学, 2013, 34(12):20-23.
 [10] LIU Y X, STUDZINSKI C, BECKETT T, et al. Circulating neprilysin clears brain amyloid[J]. Mol Cell Neurosci, 2010, 45(2):101-107.
 [11] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, 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[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
 [12] WRITING C M, YANCY C W, JESSUP M, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an 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]. Circulation, 2016, 134(13):e282-e293.
 [13] 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.