

· 临床研究 ·

沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低心力衰竭患者的回顾性研究

于 越,许 菲,周 芳,周艳丽,姚文明,孙 伟,李新立,徐东杰*

南京医科大学第一附属医院心血管内科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探究常规抗心衰药物基础上换用沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril/Valsartan, LCZ696)治疗射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者的临床疗效并分析影响疗效的相关临床因素。方法:回顾性研究2017年12月—2018年12月在南京医科大学第一附属医院心内科住院治疗的HFrEF患者104例,患者在常规抗心衰药物基础上换用LCZ696治疗,平均观察时间为(3.9±2.2)个月,中途停药或死亡患者共计6例。统计入选患者人群基线特征、基础心脏病及既往病史种类。观察起始及终点时LCZ696剂量。比较患者治疗前后纽约心功能分级(NYHA),一般生命体征指标及相关实验室指标,观察治疗期间不良反应,并采用单因素及多因素 Logistic 回归分析影响LCZ696疗效的相关临床因素。结果:①LCZ696治疗后NYHA分级改善,较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$)。②LCZ696治疗后静息心率及收缩压较治疗前显著降低($P < 0.05$)。③LCZ696治疗后NT-proBNP降低,较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$)。④LCZ696治疗后,患者左心室射血分数(LVEF)增高($P < 0.05$)、左心室舒张末期内径(LVDd)减小($P < 0.05$),左心室收缩末期内径(LVDs)治疗前后无改变($P > 0.05$)。⑤LCZ696治疗期间因出现严重咳嗽症状停药3例,因出现肌酐升高停药1例;因严重基础心脏病瓣膜病导致死亡1例,因发现霍奇金淋巴瘤转至血液科治疗,后随访患者死亡1例。其余患者无症状性低血压、水肿或高钾血症等严重不良反应。⑥患者病史时间及起始LVDd水平是影响LCZ696疗效的临床因素,OR值分别为4.952、1.124。结论:在常规抗心衰药物基础上,HFrEF患者换用LCZ696后能提高NYHA分级及LVEF,降低NT-proBNP、静息心率、收缩压、LVDd,不良反应较低。并且患者病史时间和LVDd是LCZ696疗效的影响因素,符合适应证者因尽早开始LCZ696的治疗。

[关键词] 心力衰竭;射血分数降低;沙库巴曲缬沙坦;回顾性研究

[中图分类号] R541.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)05-697-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200515

A retrospective analysis of Sacubitril/Valsartan in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction

YU Yue, XU Fei, ZHOU Fang, ZHOU Yanli, YAO Wenming, SUN Wei, LI Xinli, XU Dongjie*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the clinical effect of sacubitril/valsartan in treating heart failure patients with reduced ejection fraction and to explore the clinical factors of poor treatment of Sacubitril/Valsartan. **Methods:** A retrospective study of 104 heart failure patients with reduced ejection fraction in the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University was conducted from December 2017 to December 2018. All patients were treated with sacubitril/valsartan basing on their conventional anti-heart failure drugs for (3.9±2.2) months, 6 patients were excluded for withdrawal or death. Baseline population characteristics including sex, age, primary diseases and other basic diseases were described, we also observed the categories of conventional anti-heart failure drugs and doses of Sacubitril/Valsartan before and after the treatment. NYHA classification, the index of normal vital signs(HR, SBP), laboratory examination(NT-proBNP), cardiac structure(LVEF, LVDd, LVDs) were compared before and after treatment. The incidence of drug related adverse reactions was recorded. Univariate and multivariate Logistic regression model were applied to analyze the relevant clinical factors influencing the treatment of Sacubitril/Valsartan. **Results:** ① There were statistically significant differences in NYHA classification before and after the treatment ($P < 0.05$). ② HR and SBP after treatment were statistically significant lower than those before the treatment ($P < 0.05$); ③ After treatment, NT-proBNP was significantly less than

[基金项目] 国家自然科学基金(81570247)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: djxu@njmu.edu.cn

before ($P < 0.05$). ④ There were statistically significant differences in LVEF, LVDd before and after treatment ($P < 0.05$), while LVDs did not show the difference ($P > 0.05$). ⑤ During the treatment of sacubitri/valsartan, three patients withdrew because of severe cough, as well one patient with the increase of serum creatinine; One patient died because of severe valvular heart disease during the treatment, another patient was diagnosed Hodgkins lymphoma and then dead during the follow-up. No one left experienced any obvious hypotension, angioedema or hyperpotassemia. ⑥ Univariate and multivariate Logistic regression analysis showed that the length of medical history (OR=4.952) and baseline LVDd (OR=1.124) were related with the poor treatment of sacubitri/valsartan. **Conclusion:** Sacubitri/valsartan can validly improve NYHA classification, LVEF and decrease NT-proBNP, HR, SBP, LVDd in patients with reduced ejection fraction basing on their conventional anti-heart failure therapy. Clinical factors including the length of medical history and LVDd can influence the treatment of sacubitri/valsartan. With advanced clinical effect and mild adverse reactions, sacubitri/valsartan is recommended for heart failure patients with reduced ejection fraction as early as possible.

[Key words] reduced ejection fraction; sacubitri/valsartan; retrospective study

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05):697-701]

心力衰竭是目前全球范围内的主要健康问题之一,中国至少有1 000万的慢性心衰患者,并且人数在不断增加^[1]。射血分数降低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)是指射血分数低于40%的心力衰竭,主要病因包括冠心病、高血压、心肌病等^[2]。慢性HFrEF的治疗旨在改善预后及提高生活质量,常用的药物有利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换抑制剂等。沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)作为一种新型抗心衰药物,通过同时抑制脑啡肽酶和肾素血管紧张素系统,从而发挥作用。在PARADIGM-HF临床研究中,LCZ696较依那普利能显著降低患者心血管事件病死率及首次心衰住院风险,活动耐力及生活质量提高,且不良事件发生率低,耐受性好^[3]。本研究中患者在常规抗心衰药物上换用LCZ696治疗,通过对患者临床相关资料的分析,旨在探究该新型抗心衰药物对于HFrEF患者的疗效及安全性,并分析影响疗效的相关临床因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2017年12月—2018年12月南京医科大学第一附属医院心内科住院患者104例,均符合《2018中国心力衰竭诊断和治疗指南》HFrEF的诊断标准^[4],因中途停药或死亡6例。本研究经院伦理委员会批准,并知情同意。

1.2 方法

所有患者已接受常规抗心力衰竭治疗,包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素II受体阻滞剂(angiotension receptor blocker,

ARB)、洋地黄等,在此基础上停用ACEI/ARB 36 h后,换用LCZ696治疗,起始剂量25~50 mg/次,2次/d,根据患者个人病情及耐受情况逐渐加量,最大调整至200 mg/次,2次/d。平均治疗时间(3.9±2.2)个月。

观察指标:①观察入选患者人群基线特征:性别、年龄、基础心脏病及既往病史种类、起始及终点LCZ696使用剂量。②比较LCZ696治疗前后纽约心功能分级(NYHA)。③比较LCZ696治疗前后患者一般生命体征指标:静息心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP),测量结果由2位研究者共同测量取平均值。④比较LCZ696治疗前后实验室指标:N末端B型钠尿肽前体(NT-proBNP)浓度,使用全自动化学发光免疫法测定。⑤比较LCZ696治疗前后患者心脏超声指标,包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVDd)、左心室收缩末期内径(LVDs),采用Philips iE33心脏彩色多普勒超声诊断系统。⑥观察LCZ696治疗期间不良反应发生情况。⑦以NT-proBNP浓度降低<30%作为疗效不足的判定标准,将患者性别、年龄、主要病因、病史时间、NYHA分级、血流动力学指标、心脏结构指标作为自变量纳入单因素分析及多因素Logistic回归分析,探究影响疗效不足的相关临床因素。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0统计学软件分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布资料组间比较采用配对 t 检验;计数资料组间比较采用卡方检验;等级资料组间比较使用秩和检验。回归分析采用单因素分析及多因素Logistic回归分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人群基线特征

入组患者男74例,女30例;年龄22~80岁,平均年龄(53.4±14.4)岁。基础心脏病及既往病史种类、常规抗心衰药物种类见表1。起始及终点LCZ696使用剂量见表2。

表1 LCZ696治疗前患者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients before treatment (n=104)

基线特征	n(%)
性别	
男	74(71.2)
女	30(28.8)
年龄(岁)	53.4 ± 14.4
基础心脏病	
扩张性心肌病	81(77.9)
冠心病	21(20.2)
围生期心肌病	2(1.9)
既往病史及并发症	2(1.9)
重度瓣膜关闭不全	4(3.8)
高血压	65(62.5)
糖尿病	12(11.5)
心房颤动	6(5.8)
肾功能不全	5(4.8)
药物种类	
ACEI	61(58.7)
ARB	19(18.3)
β受体阻滞剂	89(85.6)
袢利尿剂	70(67.3)
醛固酮受体拮抗剂	88(84.6)
血管加压素(AVP)V2受体拮抗剂	5(4.8)
洋地黄类	15(14.4)
伊伐布雷定	9(8.7)
钙离子通道阻滞剂	7(6.7)
他汀类	20(19.2)
抗血小板药物	22(21.2)
抗凝药物	28(26.9)

表2 LCZ696治疗起始及终点剂量比较

Table 2 Comparison of Sacubitril/Valsartan doses before and after treatment

沙库巴曲缬沙坦剂量	基线(n=104)	3个月后(n=98)
25 mg 2次/d	14	9
50 mg 2次/d	82	20
75 mg 2次/d	8	46
100 mg 2次/d	0	23
200 mg 2次/d	0	5

2.2 NYHA 分级

LCZ696治疗后NYHA分级优于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

表3 LCZ696治疗前后患者NYHA分级指标比较

Table 3 Comparison of heart function grade of NYHA before and after treatment (n)

NYHA 分级	治疗前	治疗后	U值	P值
I	0	5	18.96	<0.001
II	41	58		
III	48	35		
IV	9	0		

2.3 血流动力学指标

LCZ696治疗后患者静息HR、SBP明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

2.4 实验室指标

LCZ696治疗后NT-proBNP浓度明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

表4 LCZ696治疗前后患者HR、SBP、NT-proBNP指标比较

Table 4 Comparison of NT-proBNP, HR, SBP before and after treatment

时间	HR(次/min)	SBP(mmHg)	NT-proBNP(ng/L)
治疗前	97.72 ± 10.15	133.50 ± 6.36	3 996.72 ± 435.24
治疗后	90.26 ± 6.55	123.60 ± 5.50	1 290.99 ± 223.56
t值	7.69	2.77	7.60
P值	<0.001	0.022	<0.001

2.5 心脏超声指标

LCZ696治疗后LVEF较前升高、LVDd较前减小,差异有统计学意义($P < 0.05$);LVDs较前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表5)。

表5 LCZ696治疗前后心脏超声指标比较

Table 5 Comparison of index of echocardiography before and after treatment

时间	治疗前	治疗后	t值	P值
LVEF(%)	31.56 ± 7.60	35.50 ± 7.81	7.07	<0.001
LVDd(mm)	66.44 ± 8.65	63.17 ± 9.92	7.23	<0.001
LVDs(mm)	57.26 ± 8.11	56.72 ± 9.25	1.05	0.295

2.6 不良反应

LCZ696治疗期间因出现严重咳嗽症状停药3例,因出现肌酐升高停药1例;因严重基础心脏瓣膜病导致死亡1例,因发现霍奇金淋巴瘤后转至血液科治疗,后随访患者死亡1例。其余患者不良反应较轻,经调整用药或对症处理后可缓解或消失,无1例出现明显低血压、水肿或高钾血症等严重不良反应。

2.7 单因素分析

以LCZ696治疗前后NT-proBNP减少小于30%作为疗效不足的判定标准,并据此将入选患者分为两组。将治疗前各基线指标纳入单因素分析,发现两组患者在心功能分级、主要病因、病史时间、LVDd、LVDs方面比较差异均有统计学意义($P < 0.05$,表6)。

2.8 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的基线指标纳入多因素 Logistic 回归模型中,结果显示患者基线指标:病史时间 ($P=0.030$, $OR=4.952$, $95\% CI: 1.170\sim 20.961$)和LVDd($P=0.022$, $OR=1.124$, $95\% CI: 1.107\sim 1.243$)是影响LCZ696治疗疗效不足的临床因素(表7)。

3 讨论

ACEI/ARB 药物虽抑制了 SNS 及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),提高了慢性心力衰竭患者的生存率,但预后仍欠佳^[5]。LCZ696,一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,由于PARADIGM研究中优异结果被《2016年欧洲心脏病学会急慢性心力衰竭诊断与治疗指南》^[6]推荐。作为心衰治疗的一把“利刃”,LCZ696既可抑制RAAS,又可抑制脑啡肽酶(NEP)^[7]。我国于2017年正式上市并陆续投入临床使用,2018年中国心力衰竭指南对该药进行了I类推荐,B级证据。

本研究中HFref患者在常规药物治疗上换用LCZ696,结果显示,治疗后患者NYHA分级、LVEF较前提高,静息HR、SBP、NT-proBNP、LVDd较前降低。分析这和LCZ696的作用机制密切相关,既抑制RAAS,又通过利钠肽系统改善心脏重构^[8]。内源性钠尿肽(NPs)包括ANP、BNP、CNP等,由心房或心室细胞储存并释放,作用于细胞膜上的不同受体,如鸟苷酸环化酶受体(GC)、钠尿肽受体(NPR-A、NPR-B)等^[9-11]。LCZ696通过抑制NEP对内源性钠尿肽(NPs)降解,从而增加体内NPs含量,其作用包括

表6 LCZ696疗效不足的单因素分析

Table 6 Single factor analysis results of poor treatment of Sacubitril/Valsartan (% , $\bar{x} \pm s$)

变量	dBNP \geq 30% (n=81)	dBNP < 30% (n=17)	χ^2/t 值	P值
性别			0.44 ^a	0.833
男	57(70.4)	13(76.5)		
女	24(29.6)	4(23.5)		
年龄(岁)			1.36 ^a	0.243
\geq 50	52(64.2)	14(82.4)		
< 50	29(35.8)	3(17.6)		
主要病因			8.28 ^a	0.004
扩张型心肌病	53(65.4)	17(100.0)		
其他	28(34.6)	0(0.0)		
病史时间(月)			7.36 ^a	0.007
\geq 8	64(79.0)	8(47.1)		
< 8	17(21.0)	9(52.9)		
心功能分级(级)			6.05 ^a	0.031
II	31(42.0)	10(58.8)		
III	44(54.3)	4(23.5)		
IV	6(0.1)	3(17.6)		
LCZ696用量(mg)			1.07 ^a	0.300
\geq 100	70(86.4)	13(76.5)		
< 100	11(13.6)	4(23.5)		
SBP(mmHg)			3.49 ^a	0.062
\geq 110	53(65.4)	7(41.2)		
< 110	28(34.6)	10(58.8)		
HR(次/min)	98.15 \pm 10.28	95.71 \pm 9.53	0.90	0.370
EF(%)	31.93 \pm 8.02	29.82 \pm 4.99	1.04	0.302
LVDd(mm)	64.69 \pm 7.34	74.76 \pm 9.74	4.84	0.030
LVDs(mm)	56.01 \pm 7.99	63.18 \pm 5.93	3.50	0.001

dBNP=(治疗后NT-proBNP-治疗前NT-proBNP)/治疗前NT-proBNP,a为卡方值。

血管舒张、减少醛固酮合成与释放、减弱交感系统及心室重塑等^[12]。对PARAGIDM-HF研究高龄亚组^[13]分析发现,基线心功能分级较高患者心血管不良事件发生率及心衰住院率较高。结合本研究,入组患

表7 LCZ696疗效不足的多因素 Logistic 回归分析

Table 7 Multi-factor logistic regression analysis of poor treatment of Sacubitril/Valsartan

变量	B	Wald	df	OR值	95%CI	P值
心功能分级		1.002	2			0.606
心功能分级(1)	0.600	0.304	1	1.821	0.216~15.344	0.581
心功能分级(2)	-0.113	0.010	1	0.893	0.094~8.444	0.921
主要病因	-19.279	—	1	—	—	0.998
病史时间	1.600	4.724	1	4.952	1.170~20.961	0.030
LVDd	0.117	5.220	1	1.124	1.017~1.243	0.022
LVDs	0.025	0.197	1	1.025	0.918~1.146	0.657

者接近一半为心功能Ⅱ级,效果较好,且单因素分析中也显示病史时间长为疗效不足的影响因素,故提示对于心衰患者,因提早应用。本研究中治疗后达目标剂量的患者基线血压值都较高,并且治疗后效果较好,推测原因可能为血压高的患者往往病史时间短,且在较短时间内可以增加LCZ696剂量至目标剂量,对神经内分泌的抑制作用也较强。尽管国外TITRATION研究^[14]示,对于基线收缩压>100 mmHg的大多数患者,都可以逐渐增加LCZ696至目标剂量,但本研究未将患者以基线收缩压分组并且考虑到用药后低血压的风险,故以平稳增加剂量为主。

在单因素分析及多因素 Logistic 回归分析中,发现病史时间及LVd是影响LCZ696疗效的临床因素。考虑这是由于病史时间较长者,心肌细胞、胞外基质、胶原纤维网等均发生相应变化,心肌细胞受损及纤维化加重,心肌顺应性下降,心室扩大,心功能恶化^[15],使得心脏重构难以逆转。因此,对于病史时间长、LVd较大患者,LCZ696通过阻断RAAS系统及增加体内NPs含量逆转心功能效果欠佳。

本文提倡对于HFrEF患者,在常规用药基础上,尽早使用LCZ696。但本研究为回顾性研究,观察时间较短。另外,LCZ696仍会出现严重咳嗽以及肌酐升高等不良反应,需要在应用中密切监测,指南推荐的从小剂量开始的阶梯增量,可以减少低血压及高钾血症等不良反应的出现,是可行的临床方案。

[参考文献]

[1] HUANG X H, YU Y, LI X, et al. The China Patient-centred Evaluative Assessment of Cardiac Events (PEACE) prospective heart failure study design [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(2): e025144

[2] ROTH G A, JOHNSON C, ABAJOBIR A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1): 1-25

[3] DEVORE A D, MI X, THOMAS L, et al. Characteristics and treatments of patients enrolled in the CHAMP-HF registry compared with patients enrolled in the PARADIGM-HF trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12): 2-6

[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与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

[5] 曹晴, 张浩, 张海峰, 等. 心力衰竭患者行漂浮导管术的安全性评价 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10): 1421-1423

[6] 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]. *Circulation*, 2017, 136(6): 137-161

[7] DE VECCHIS R, ARIANO C, DI BIASE G, et al. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A retrospective cohort study [J]. *Herz*, 2019, 44(5): 425-432

[8] VOLPE M, RUBATTU S, BATTISTONI A. ARNi: A novel approach to counteract cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2092

[9] PUGLIESE N R, FABIANI I, ZYWICKI V, et al. Effects of sacubitril/valsartan on B-type natriuretic peptide circulating levels and loop diuretic dose in a case series of stabilized heart failure patients with left ventricular ejection fraction ≤ 35 [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 3: 35

[10] VOLPE M, BATTISTONI A, RUBATTU S. Natriuretic peptides in heart failure: Current achievements and future perspectives [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 281(31): 186-189

[11] GANGNUS T, BURCKHARDT B B. Potential and limitations of atrial natriuretic peptide as biomarker in pediatric heart failure - A comparative review [J]. *Front Pediatr*, 2018, 6(12): 234-248

[12] MAISEL A S, DANIELS L B, ANAND I S, et al. Utility of natriuretic peptides to assess and manage patients with heart failure receiving angiotensin receptor blocker/nepri-lysin inhibitor therapy [J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(3): 299-307

[13] SOLOMON S D, CLAGGETT B, DESAI A S, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the prospective comparison of ARNi with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure (PARADIGM-HF) trial [J]. *Circulation: Heart Failure*, 2016, 9(3): 12-17

[14] SENNI M, MCMURRAY J J V, WACHTER R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 491-500

[15] MONZO L, LANZILLO C, TOTA C, et al. Sacubitril/valsartan effect on left ventricular remodeling: the case of a super-responder [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(3): 3-6