

沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低型的心衰研究进展

李志强, 李佳奇

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年6月11日; 录用日期: 2022年7月3日; 发布日期: 2022年7月14日

摘要

由于射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)病人存在着明显降低的心排量,从而导致了体循环静脉淤血、冠状动脉没有足够的灌注等问题,呈进行性增加,严重地威胁到了病人的健康。沙库巴曲缬沙坦(ARNI)通过双重药理机制,在临床治疗HFrEF取得了较好疗效,本文通过对文献的整理与分析,对近年来ARNI治疗HFrEF的研究进展进行综述。

关键词

沙库巴曲缬沙坦, 心脏衰竭

Progress in the Treatment of Heart Failure with Decreased Ejection Fraction by Sacubitril Valsartan Sodium Tablets

Zhiqiang Li, Jiaqi Li

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 11th, 2022; accepted: Jul. 3rd, 2022; published: Jul. 14th, 2022

Abstract

Patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) have significantly reduced cardiac output, which leads to systemic venous congestion, insufficient coronary artery perfusion and other problems, showing a progressive increase, seriously threatening the health of patients. Through dual pharmacological mechanisms, sarkubatrovalsartan (ARNI) has achieved good effi-

cacy in the clinical treatment of HFrEF. This paper summarizes the research progress of Arni in the treatment of HFrEF in recent years through the collation and analysis of the literature.

Keywords

Sarkubatroxartan, Heart Failure

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

射血分数降低型心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)是由于心脏结构改变或功能障碍造成静脉注射系统血流淤积和(或)血管系统灌注不够所造成的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)小于百分之四十的心肌循环功能障碍。该病治疗难度较大,病情易反复,心功能常为 III~IV 级,是心血管疾病中一大难题。近年来, HFrEF 发病率逐渐升高,2021ACC 心衰专家共识中指出了新四联用法[1],即对于新诊断为 C 期(临床心衰阶段)的 HFrEF 患者,专家建议起始予以首选 ARNI 合并 β -受体阻滞剂及其他药物进行治疗。经研究发现[2],神经内分泌系统过度激活导致的心肌重构被作为 HFrEF 的根本原因,本文试从药理机制,临床改善及血清学指标的改善出发,对近年来 ARNI 治疗 HFrEF 临床研究进展进行综述。

2. 药理机制

沙库巴曲缬沙坦是一个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,在药物作用上对心力衰竭患者预后的主要改变,是透过兴奋利钠肽体系和控制由肾素释放的-血管紧张素-醛固酮体系(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS 系统),进而产生利尿效果、排钠、降低血压、舒张血管、增加醛固酮分泌、控制交感系统活性等,最终起到了改善心肌重构的作用[3]。ARNI 含有血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)的脑啡肽酶控制物质的功能,脑啡肽酶是一类中性内肽酶,通过分解包含利钠肽、缓激肽和肾上腺髓质素等的内源性血管活性肽。脑啡肽酶抑制剂能够提高这种内源性血管活性肽的含量,以便于与由中枢神经内分泌系统非正常激动所造成的毛细血管萎缩、钠潴留和心脏重构抗衡,另外,还通过 ARB 酶的调节功能得以控制 RAAS 系统的过度激活[4],进而改变血流动力学,延缓心室重构和心衰的进程。

ARNI 在慢性心力衰竭的诊断中疗效显著,研究成果已经证明[5]在心肌梗死后引起严重心力衰竭的实验模型中,ARNI 对左心室功能与结构的重建、限制心肌肥大和间质纤维化等都有有益效果,同时,还可以提高血管内皮生长因子 A 的表达和促进心脏灌注。

与血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(Angiotensin receptor blocker, ARB)比较,沙库巴曲缬沙坦能明显降低 HFrEF 的全因死亡率和血管水肿的危险,还能显著延缓心室重构,同时保持相似的安全性[6],降低患者的再入院率。刘芳等[7]研究发现 ARNI 较依那普利进一步降低扩张型心肌病 HFrEF 患者的左室舒张末期内径(LVEDD), $P_{LVEDD} = 0.008$,提高左室射血分数(LVEF), $P_{LVEF} = 0.04$,逆转心肌重塑。首都医科大学附属医院闫贤良等[8]通过临床对比发现 ARNI 相较于依那普利能够降低患者死亡率并且明显降低患者的再入院率。李笑笑等[9]的研究表明,ARNI 治疗 HFrEF 比培哚普利降低氨基末端脑利钠肽前体水平效果更为明显,对逆转心肌重塑疗效

也更好。

3. 临床改善

ARNI 的临床应用在防治慢性心衰患者方面也起到了良好的效果, 陈方圆等[10]临床研究结果表明沙库巴曲缬沙坦能明显降低患者 NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, 氨基末端 pro 脑钠肽) 含量, 明显降低患者 LVEDD、左室收缩末内径(LVESD)、左房前后径(LAD)基线含量, 显著提高了患者 LVEF 和 6 min 步行距离, KCCQ 评分基线含量以及抑制心肌重构, 且随着治疗的进程作用越发显著, 而且稳定性良好; 刘姗姗等[11]通过对六十例高龄 HFrEF 病例的比较治疗表明, ARNI 组患者心功能分级 II 级比例较高, III 级较低, LVEDD、LVESD 等均低于对照组, LVEF 高于对照组, ARNI 组患者的心率低于对照组, 对利尿剂的使用率也明显低于对照组; 同时, 邵夏炎等[12]通过科学研究进一步证明了 ARNI 能改善 HFrEF 患者的心功能, 并降低袪利尿剂的使用; 罗芳[13]的研究还证明, 在 HFrEF 患者的药物中应用沙库巴曲缬沙坦钠后, 更有助于提高患者的左心功能评分和活动耐力, 改善症状。

对合并症者, 赖朝辉等[14]发现 HFrEF 合并高血压病人经 ARNI 处理后可以显著提高病人血压水平和心衰指标; 孙劼等[15]在 HFrEF 的室性心律失常病人的诊断中使用了沙库巴曲缬沙坦, 明显的改善了病人的心功能, 进而降低了室性心律失常的发生率。

4. 血清学指标的改善

经过对大量资料的检索, 我们看出 ARNI 有助于减轻临床反应、减少发病次数和改善病人生活质量, 对 HFrEF 的治疗起到了很好的疗效。而经过大量的临床试验研究后证实, 除了在改变临床研究症状的基础上, ARNI 对病人血清特异性指标以及炎性指标都有提高。

4.1. 调节炎性因子、抑制炎症反应

张相杰等人[16]的实验, 表明 ARNI 可以减少血清内炎症因子白细胞介素 33 (IL-33)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和细菌间粘附分子 1 (ICAM-1)的表达水平; 刘海燕等[17]研究指出 ARNI 对于患者 C 反应蛋白 (CRP)的改善作用较为明显; 郭建广[18]通过研究发现 ARNI 可以降低患者白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)水平。不同研究也发现了 ARNI 对于 IFN- γ 、MMP-9、cTnT、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等炎性因子均有改善作用。

4.2. 降低心脏损伤标记物、保护心肌

相比于上述研究结果, 姜微微等人更侧重于 ARNI 作为心肌损伤标志物的作用, 研究结果显示[19], ARNI 能够显著控制病人血浆去甲肾上腺素(NE)、血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI)等水平; 郝春媛等人[20]发现 ARNI 可以改善高敏肌钙蛋白 T (hs-cTnT)、环磷酸鸟苷(cGMP)水平。此外, 大量研究发现, ARNI 可以提高患者心脏射血分数、显著降低患者脑钠肽(BNP)水平, 通过降低心肌损伤标志物水平, 减轻患者症状, 从而达到较好的临床疗效并改善患者的生活质量。

5. 总结与展望

综上所述, 沙库巴曲缬沙坦在诊断射血分数降低的心力衰竭时能够显著改变病人的临床症状、减少病人炎性因子和心肌损伤标记物的含量, 进而提高病人精神质量, 减少病人严重的不良反应的可能性, 减少病人的住院量和死亡率。但由于临床原因、个体原因等多种因素, 对于 ARNI 的使用仍需要结合临床实际, 不能够单纯按照说明书推荐的方案进行倍增使用。因此, 相对于指南中的用量, 仍需要通过更多的临床研究来证明适合的最佳用量, 以促进 ARNI 在我国临床应用。

参考文献

- [1] McDonald, M., Virani, S., Chan, M., *et al.* (2021) CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*, **37**, 531-546. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>
- [2] Hartupee, J. and Mann, D.L. (2017) Neurohormonal Activation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 30-38. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.163>
- [3] Martens, P., Beliën, H., Dupont, M. and Mullens, W. (2018) Insights into Implementation of Sacubitril/Valsartan into Clinical Practice. *ESC Heart Failure*, **5**, 275-283. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12258>
- [4] 杨佳汇, 张静. 沙库巴曲缬沙坦在心衰治疗中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 409-412.
- [5] Pfau, D., Thorn, S.L., Zhang, J., *et al.* (2019) Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Attenuates Myocardial Remodeling and Improves Infarct Perfusion in Experimental Heart Failure. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 5791. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42113-0>
- [6] Sauer, A.J., Cole, R., Jensen, B.C., *et al.* (2019) Practical Guidance on the Use of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure. *Heart Failure Reviews*, **24**, 167-176. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9757-1>
- [7] 刘芳. 沙库巴曲缬沙坦在扩张型心肌病 HFrEF 中的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2021. <https://doi.org/10.27137/d.cnki.gghusu.2021.002652>
- [8] 闫贤良, 高玉龙, 陶英, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠在心衰患者中的临床疗效观察[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(10): 1248-1250+1254.
- [9] 李笑笑, 庄梅. 沙库巴曲缬沙坦与培哌普利治疗射血分数降低心衰患者的疗效对比研究[J]. 黑龙江医药科学, 2020, 43(4): 155-157.
- [10] 陈方圆, 田刚, 白晓君, 等. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低心衰患者心脏重构及心功能的影响[J]. 西部医学, 2020, 32(10): 1492-1495+1499.
- [11] 刘姗姗, 吴俊荣. 沙库巴曲缬沙坦治疗高龄射血分数降低型心力衰竭的效果[J]. 临床医学, 2022, 42(1): 98-100. <https://doi.org/10.19528/j.issn.1003-3548.2022.01.038>
- [12] 邵夏炎. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低的心衰患者中的使用情况及影响剂量改变的因素分析[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2020. <https://doi.org/10.27114/d.cnki.gghnu.2020.002355>
- [13] 罗芳. 沙库巴曲缬沙坦钠对 HFrEF 患者左心功能及运动耐力的改善作用探讨[J]. 中国实用医药, 2019, 14(32): 88-90. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.32.048>
- [14] 赖朝辉, 刘迎午, 王禹, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对射血分数减低的心力衰竭合并高血压患者血压及相关指标变化的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(1): 11-13.
- [15] 孙劫, 冯力, 董剑廷, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗 HFrEF 并室性心律失常的疗效研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(12): 147-149. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.12.065>
- [16] 张相杰, 黄文平, 许有凡. 沙库巴曲缬沙坦和盐酸贝那普利片对心力衰竭患者心室重塑、炎症因子的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(5): 795-799.
- [17] 刘海燕, 宋毓青, 陈永福, 等. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低型慢性心力衰竭患者的临床疗效及对 B 型脑钠肽和 C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(1): 15-18.
- [18] 郭建广. 沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定治疗 HFrEF 的疗效及对炎症介质和心肌损伤的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(2): 72-75.
- [19] 姜微微, 刘桂清. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低性心衰患者血浆去甲肾上腺素和血清心肌肌钙蛋白 I 水平的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1306-1309.
- [20] 郝春媛, 李霞, 张芙蓉, 等. 沙库巴曲缬沙坦和依那普利对心力衰竭患者心血管标志物影响的对比研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(10): 1186-1190.