

文章编号 1006-8147(2023)01-0088-06

病例报告

## ARNI 逆转广泛前壁心肌梗死后左室重构 1 例报告

刘晓燕, 车京津

(天津医科大学第二医院心内科, 天津 300211)

关键词 广泛性前壁心肌梗死; ARNI; 心力衰竭

中图分类号 R541.4

文献标志码 B

逆性重构是指任何程度的心脏结构恢复<sup>[1]</sup>。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)作为一项重要的再灌注治疗方法,可以使心肌得到再灌注,挽救濒临坏死的心肌或缩小心肌梗死的范围,减轻梗死后心室重塑。《2022年心肌梗死后心力衰竭防治转接共识》提出在心肌梗死后心力衰竭的患者中早期使用沙库巴曲缬沙坦(ARNI),其能通过改善心室重构而阻断或延缓心力衰竭的发生、发展<sup>[2]</sup>。因此笔者认为ARNI的早期使用可以减少心肌梗死后不良的心室重构,逆转左室重构。

## 1 病例资料

患者,男,64岁,因突发胸痛2h于2018年8月7日就诊于天津医科大学第二医院急诊。患者既往有高血压和糖尿病病史。急查后初步诊断为“急性前壁心肌梗死”(图1A),随后接受急诊冠状动脉造影(CAG,图1A)和直接PCI(PPCI)。用球囊开通血管,并在前降支中段植入药物洗脱支架(DES,图2B)。左前降支的前向血流恢复为TIMI 3级。患者胸痛在PPCI后部分缓解,ST段抬高完全消退(图1B)。心肌梗死后第3天超声心动图(UCG)显示左心房内径(LAD)为36mm,左心室舒张末期内径(LVEDD)为50.4mm,右心室舒张末期内径(RVEDD)为18.2mm,左心室射血分数(LVEF)为56%(表1)。心电图显示PPCI后R波振幅进行性下降(图1C)。患者于心肌梗死后第7天出院,院外口服药物为阿司匹林100mg qd,氯吡格雷75mg qd,单硝酸异山梨酯20mg bid,贝那普利5mg qd,瑞舒伐他汀10mg qn,雷贝拉唑10mg qd。

患者定期门诊复查,第1次门诊心电图(心肌梗死后20d)显示胸前导联无R波(图3A)。贝那普利因干咳停药,改用苯磺酸氨氯地平。停用贝那普利2周后患者仍有干咳,卧床时咳嗽逐渐加重。根

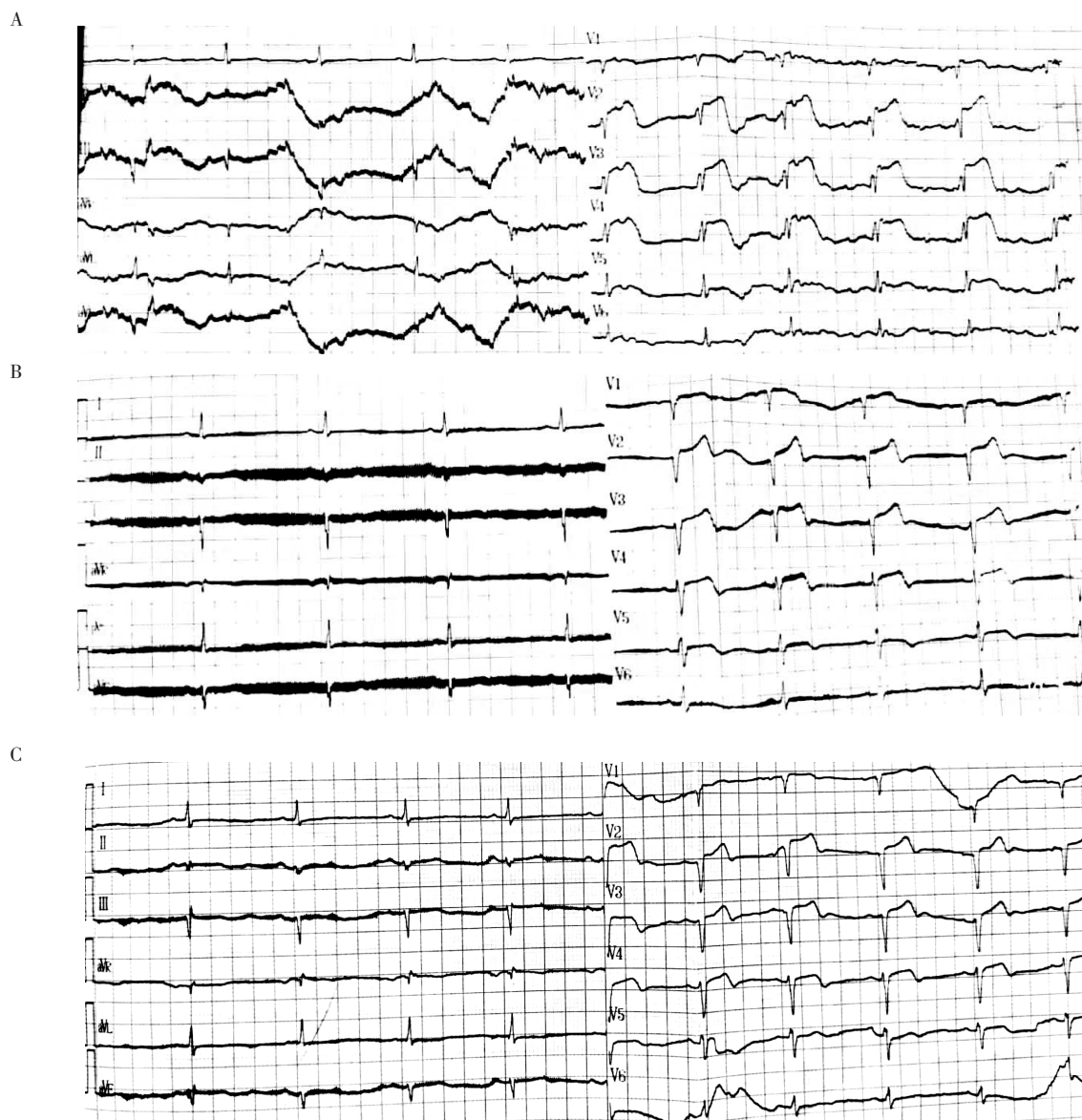
据患者症状及脑钠肽(BNP)(1057pg/mL),诊断为心肌梗死后心力衰竭。患者开始以ARNI为基础的指南指导的药物治疗(GDMT),包括ARNI 25mg bid,螺内酯10mg bid,伊伐布雷定5mg bid。结合患者血压,ARNI以小剂量开始使用。在接下来的2次复查中,患者血压升高,咳嗽明显减轻,因此ARNI的剂量逐渐从50mg bid滴定到100mg bid。第5次门诊复查(心肌梗死后78d):患者自诉胸闷、憋气、胸痛,心电图显示R波仍上升不良(图3B)。考虑患者心力衰竭加重,心室重塑后梗死面积扩大,将ARNI调整为150mg bid。第6次复查(心肌梗死后92d):患者症状较前有所缓解,血压96/59mmHg(1mmHg=0.133kPa),再次调整ARNI为100mg bid。第7次复查(心肌梗死后117d):患者胸闷憋气明显缓解,心电图显示R波较前抬高(图3C)。考虑患者出现逆向心室重构,梗死区面积缩小。由于患者血压144/68mmHg,故再次将ARNI调整为150mg bid,其余治疗不变。第8次复查(心肌梗死后146d):超声心动图结果见表1。患者心功能良好,血压心率保持稳定,治疗方案同前。

心肌梗死后7个月,患者为行CAG复查再次入院。结果如图4所示,排除支架内再闭塞是胸前导联R波消失的原因。再入院后心电图显示V2~V6导联R波上升良好(图5)。BNP复检为110pg/mL。由于患者血压150/75mmHg,心率65次/min,遂加用琥珀酸美托洛尔47.5mg qd,伊伐布雷定降至2.5mg bid。患者每4周门诊复查。第9次复查时(心肌梗死后262d)心电图显示V2~V6导联R波出现并逐渐上升良好(图6),超声心动图显示LVEF保持在正常水平(表1)。患者血压为143/83mmHg,心率为67次/min,ARNI滴定至200mg bid,美托洛尔滴定至23.75mg qd(表2)。

心肌梗死后2年多,心电图(图7,表3)和超声心动图(心肌梗死后754d)均提示患者发生了左室逆性重构。

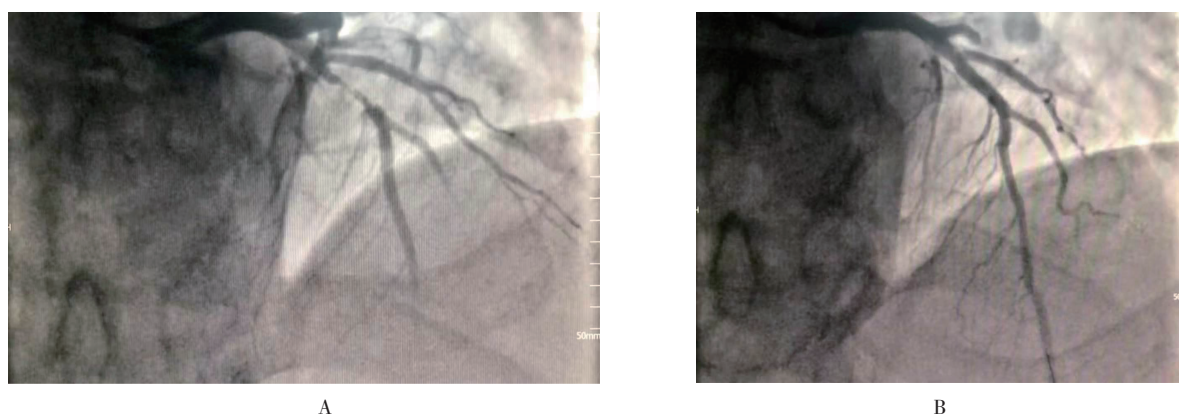
基金项目 苏州工业园区心馨心血管健康基金会(2022HX007)

作者简介 刘晓燕(1997-),女,硕士,研究方向:心血管病;通信作者:车京津,E-mail:jingjinche@163.com。



注:A:胸前导联 ST 段抬高及 T 波高尖,V2~V6 R 波递增不良;B:胸前导联 ST 段回落;C:胸前导联电压低,V2~V6 R 波递增不良;PCI:经皮冠状动脉介入治疗

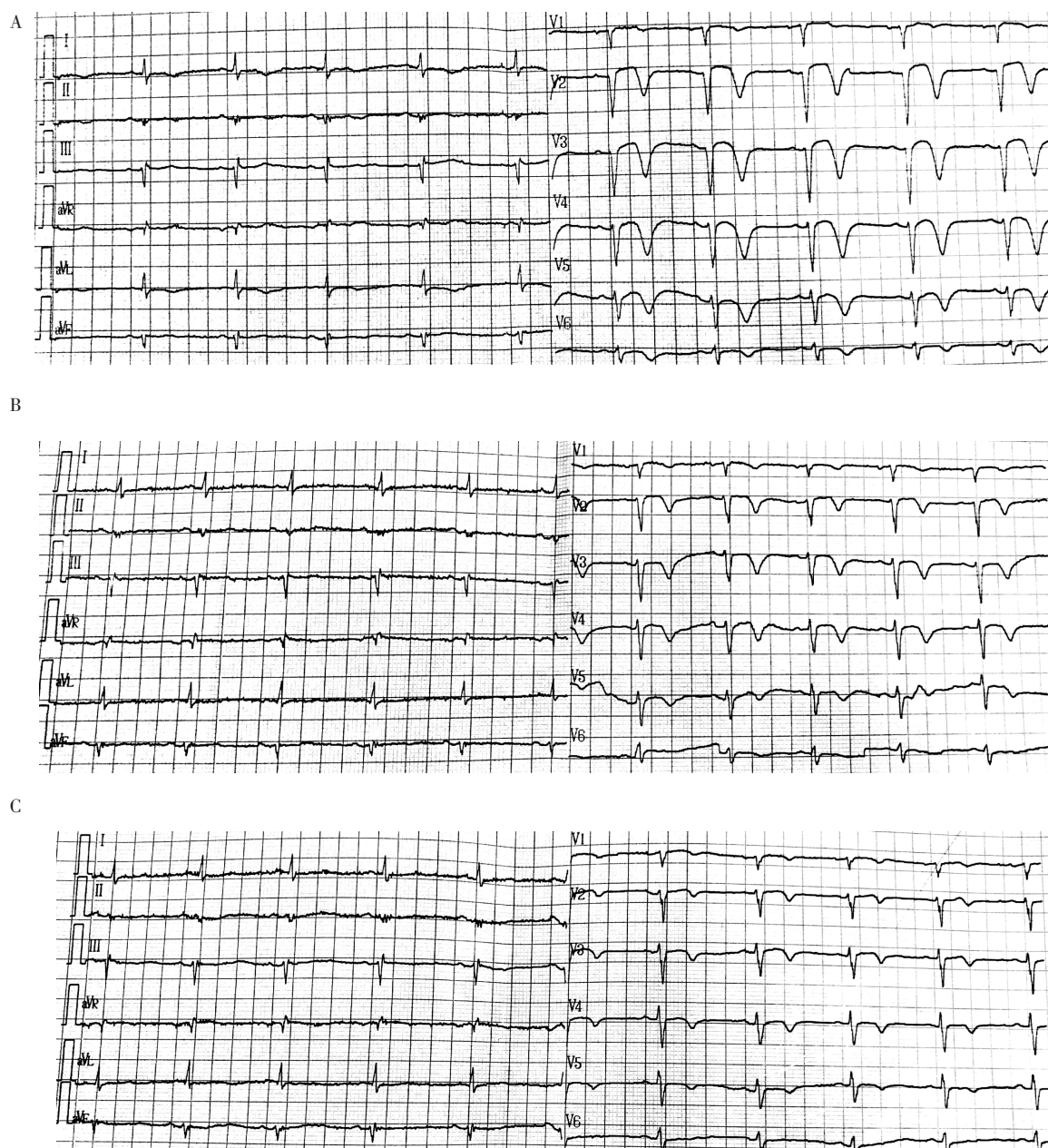
图 1 直接 PCI 术前及术后心电图



注:A:矢状图显示 PCI 术前 LAD 中段次全闭塞;B:在 LAD 中部植入药物洗脱支架后完成对闭塞 LAD 的再灌注;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;LAD:左房内径

图 2 直接 PCI 术前及术后冠状动脉造影图





注：门诊多次心电图显示 ST 段降至正常，T 波倒置明显下降，V2~V6 导联 R 波逐渐上升良好；A：胸前导联无 R 波；B：胸前导联 R 波递增不良；C：胸前导联 R 波较前抬高

图 3 第 1 次出院后门诊复查心电图



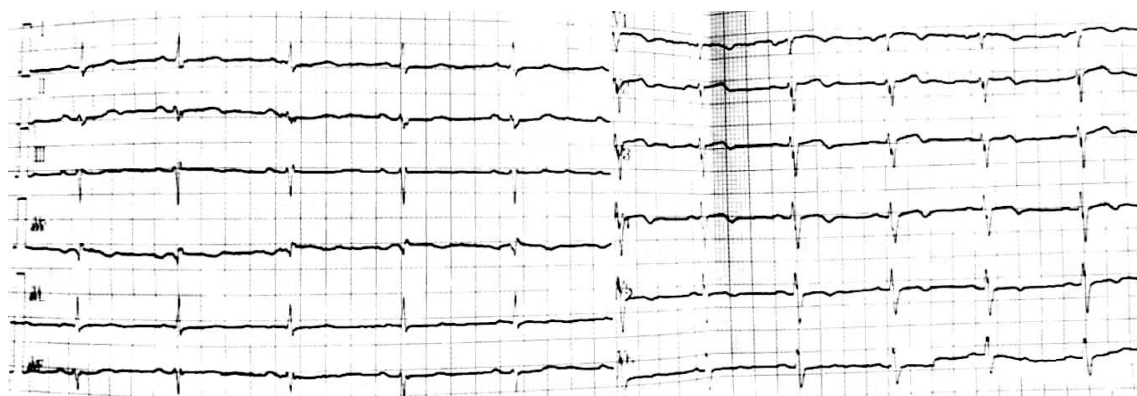
注：再次入院后 CAG 显示 LAD 中部可见支架，支架内管壁光滑；未见明显再狭窄；LAD：左房内径；CAG：冠状动脉造影

图 4 第 2 次入院冠状动脉造影图

表 1 患者入院及随访超声心动图结果

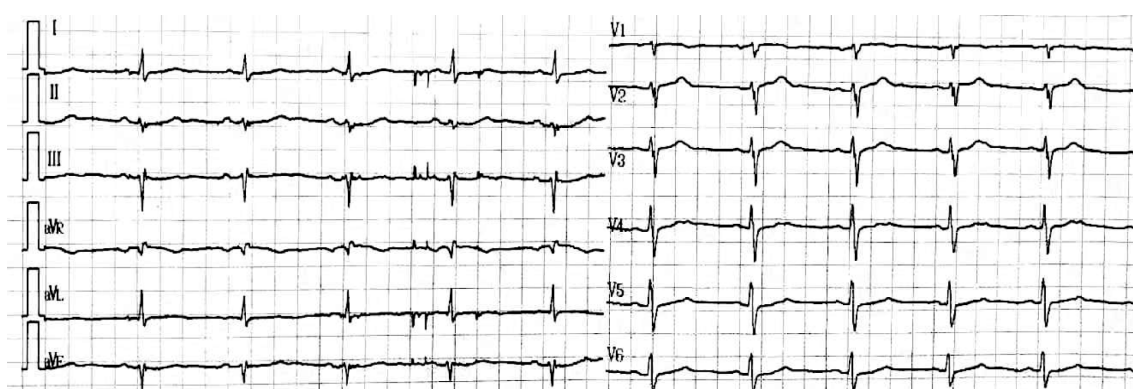
超声心动图	第 1 次 住院	心梗后 146 d	心梗后 200 d	心梗后 262 d	心梗后 754 d
IVSTd(mm)	8.6	11.4	10.2	10.6	8.6
LAD(mm)	36.0	39.5	37.0	36.2	35.0
RVEDD(mm)	18.2	18.6	20.9	17.8	18.5
LVEDD(mm)	50.4	49.0	48.1	51.6	50.5
LVESD(mm)	26.7	24.1	26.8	28.1	25.7
LVEF(%)	56.0	66.0	68.0	64.0	59.0

注：IVSTd：舒张期室间隔厚度；LAD：左房内径；RVEDD：右室舒张末期径；LVEDD：左室舒张末期径；LVESD：左室收缩末期径；LVEF：左室射血分数；心梗：心肌梗死



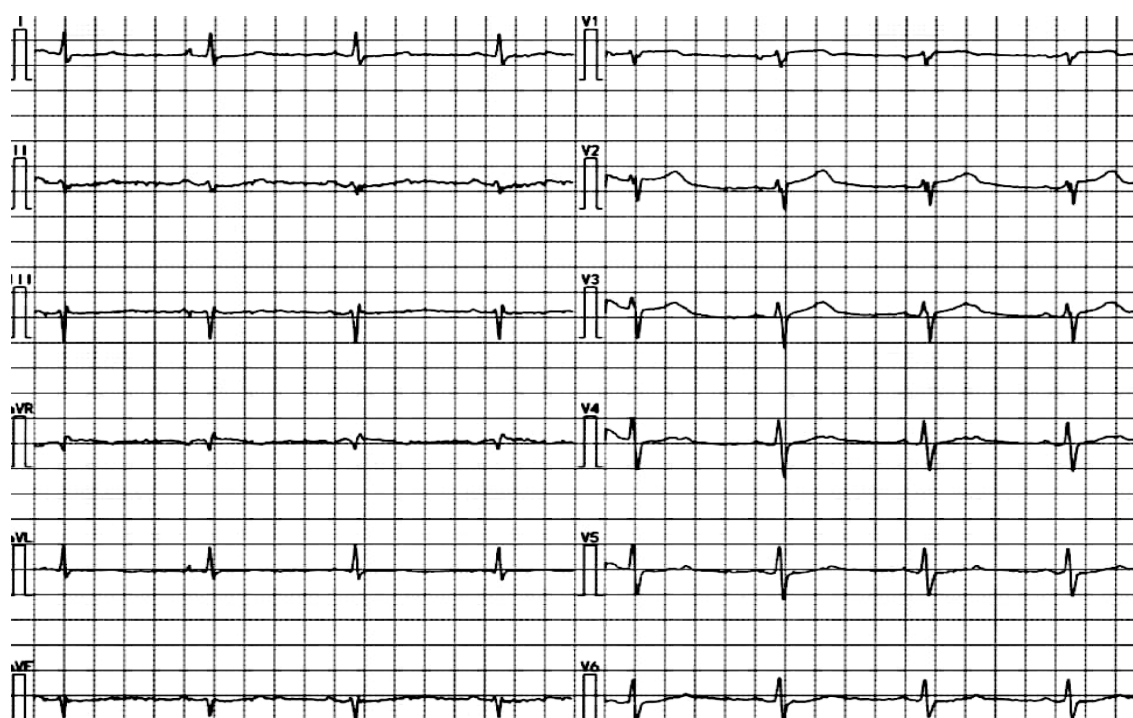
注:再入院后心电图显示窦律,胸前导联 T 波低平、倒置,V2~V6 导联 R 波上升良好

图5 第2次入院后心电图



注:门诊心电图显示胸前导联 ST 段降至正常,T 波恢复正常,V2~V6 导联 R 波上升良好

图6 第2次出院后门诊复查心电图



注:心电图显示 V1~V6 导联 R 波上升良好

图7 心肌梗死后2年余心电图



表 2 患者药物治疗过程

门诊治疗变化	心梗后 36 d	心梗后 50 d	心梗后 62 d	心梗后 78 d	心梗后 92 d	心梗后 117 d	心梗后 116 d	心梗后 262 d
BP(mmHg)	110/67	120/64	118/76	121/75	96/59	144/68	128/52	143/83
HR(次/min)	72	74	70	66	72	69	68	67
ARNI(mg bid)	25	50	100	150	100	150	150	200
伊伐布雷定(mg bid)	5	5	5	5	5	5	5	2.5
琥珀酸美托洛尔(mg bid)	0	0	0	0	0	0	0	23.75

注:BP:血压;HR:心率;ARNI:沙库巴曲缬沙坦;心梗:心肌梗死;1 mmHg=0.133 kPa

表 3 胸前导联 R 波振幅变化

R 波振幅(mV)	心梗后 3 h	心梗后 4 d	心梗后 20 d	心梗后 36 d	心梗后 78 d	心梗后 117 d	心梗后 200 d	心梗后 262 d	心梗后 754 d
V1	0	0	0	0	0	0.05	0.05	0.05	0.05
V2	0	0	0	0	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10
V3	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10	0.20	0.20	0.25	0.25
V4	0.25	0.10	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.40	0.40
V5	0.30	0.20	0.15	0.20	0.20	0.25	0.50	0.40	0.50
V6	0.40	0.25	0.15	0.10	0.25	0.20	0.40	0.40	0.40

注:心梗:心肌梗死

## 2 讨论

本例患者发生了急性前壁 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),由 LAD 中段急性闭塞引起。在门诊复查中,患者经历了明显的心电图改变,以及超声心动图在左房大小、室间隔厚度和射血分数(EF)方面细微的变化,这都归因于心室重构。心肌梗死后心室重构是由于心肌细胞死亡吸引炎症细胞的涌入,从而导致心室形态和功能的改变,包括梗死区扩大、心肌变薄、心室扩张、远端非梗死心肌肥大,以及心功能的整体下降<sup>[3]</sup>。虽然本例患者在心梗后 3 h 内接受了再灌注治疗,但胸前导联 V1~V3 R 波高度降低甚至消失(表 3),推测是由于心肌梗死区进一步扩大所致,这也是心室重构的一部分,是发生心肌梗死后心力衰竭的基础。UCG 中室间隔厚度、左房内径和左室射血分数的变化均反映了心室重构的发生。尽管主要心脏病学会建议将 LVEDD 和 LVESD 的增大作为左室重构的证据,但该患者 LVEDD 和 LVESD 的变化不是左心室重构的敏感指标<sup>[4]</sup>。总之,作为诊断急性心肌梗死的重要实验室检查,心电图和 UCG 均提示患者心肌梗死后存在心室重构。接受 ARNI 为基础的 GDMT 治疗后,左房内径由 39.5 mm 变为 35 mm,室间隔厚度由 11.4 mm 变为 8.6 mm。胸前导联 R 波在心肌梗死后 117 d(抗心力衰竭治疗后 80 d)再次出现,并逐渐上升良好,病理性 Q 波消失。这种逆转过程提示早期使用 ARNI 可以减少心肌梗死后不良的心室重构,甚至逆转左室重构。

ARNI 已被推荐作为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)的替代品,与传统的肾素-血管紧张素-醛固酮系统

(RAAS)抑制剂相比,它的使用进一步降低了包括死亡在内的重大不良心血管事件(MACE)的风险<sup>[5]</sup>。研究表明,与单独应用 ACEI 相比,ARNI 能更好地减轻心肌梗死后左室不良重构<sup>[6]</sup>。从 transition 研究到 poineer-HF 研究,ARNI 逐渐确立了在心力衰竭稳定后的一线治疗地位<sup>[7-8]</sup>。医师可以根据患者病情,逐步将 ARNI 调整到目标剂量或最大耐受量,以达到最佳的临床治疗效果<sup>[9]</sup>。在 paradigm-心力衰竭研究中,入选射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者,并将 ARNI 200 mg Bid 与“金标准”对照药物依那普利 10 mg Bid 进行比较,证实前者可以进一步降低心血管死亡率或因心力衰竭住院率<sup>[10]</sup>。此外,从 2014 年开始启动的针对射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)的 III 期临床试验—PARAGON-HF 试验发现,与缬沙坦相比,ARNI 能降低 HFpEF 患者心力衰竭恶化住院风险(未达到统计学显著性差异),且安全性良好<sup>[11]</sup>。本病例正是接受 ARNI 目标剂量治疗的广泛前壁心肌梗死合并 HFpEF 的患者。首先,通过患者心肌梗死后的心力衰竭症状和体征,结合 transition 研究和 poineer-HF 研究,如果没有容量超负荷现象,可以在不使用不必要利尿剂的情况下逐步增加 ARNI 的剂量。其次结合患者血压从小剂量开始使用 ARNI,且没有早期使用  $\beta$  受体阻滞剂。第三,患者有高血压病史,两次入院时血压为 150/75 mmHg,住院期间加用琥珀酸美托洛尔 47.5 mg qd。出院后首次就诊时血压为 143/83 mmHg,为有效控制高血压,同时达到 ARNI 的目标剂量,将琥珀酸美托洛尔调整为 23.75 mg qd。虽然有一项针对黑人患者的研究证实硝酸酯类药物可以改善心力衰竭的症状和体征,但硝酸酯类药物对黄色人种

的影响尚不清楚,因此本例患者停止使用该药物<sup>[12-13]</sup>。

Shift 研究已经证实,高心率是心力衰竭的危险因素,而伊伐布雷定可以选择性降低心率以改善心血管状况<sup>[14]</sup>。长期使用伊伐布雷定可以逆转心力衰竭患者的心室重构<sup>[15]</sup>。然而,当治疗心力衰竭患者时,临床医生通常在 $\beta$ 受体阻滞剂达到耐受剂量后,患者心率仍 $\geq 70$ 次/min时使用伊伐布雷定。但在此例患者的治疗过程中,笔者在使用 $\beta$ 受体阻滞剂之前先使用伊伐布雷定,并根据患者的心率变化调整其剂量,联合应用 ARNI 以达到目标剂量。TOPCAT 研究表明,螺内酯治疗心力衰竭并不能显著降低住院风险<sup>[16-17]</sup>。最新的欧洲心力衰竭指南建议螺内酯的目标剂量为 50 mg qd,它在所有 HFrEF 和 LVEF $\leq 35\%$ 的有症状患者中均有使用指征<sup>[18]</sup>。本案例中为使诺欣妥达到靶剂量而没有用到螺内酯的最大剂量。但螺内酯的使用提示 ARNI+醛固酮受体拮抗剂(MRA),这种强化的 RAAS 阻断治疗可以促进 HFpEF 患者的左室逆转重构。

PARADISE-MI 研究旨在比较 ARNI 和雷米普利对急性心肌梗死后合并左心功能不全的高危患者的疗效,研究入选患者 LVEF $\leq 40\%$ ,且最终未得到阳性结果。目前仍没有足够的临床证据证明 ARNI 能显著降低 HFpEF 患者的病死率或住院率<sup>[19-20]</sup>。本案例提示早期应用 ARNI 可以逆转心肌梗死后心力衰竭患者的左室重构,甚至对 HFpEF 患者具有同样显著的治疗优势。

#### 参考文献:

- [1] MOTIWALA S R, GAGGIN H K. Biomarkers to predict reverse remodeling and myocardial recovery in heart failure[J]. J Curr Heart Fail Rep, 2016, 13(5): 207-218.
- [2] 2020 心肌梗死后心力衰竭防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(12): 1166-1180.
- [3] CURLEY D, LAVIN PLAZA B, SHAH A M, et al. Molecular imaging of cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(2): 10.
- [4] BHATT A S, AMBROSIO A P, VELAZQUEZ E J. Adverse remodeling and reverse remodeling after myocardial infarction[J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19(8): 71.
- [5] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 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): e137-e161.
- [6] HAJRA A, UJJAWAL A, SUD K, et al. Sacubitril/valsartan averts post-myocardial infarction ventricular remodeling and preserves heart function[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2019, 22: 218-219.
- [7] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2019, 380(6): 539-548.
- [8] PASCUAL F D, WACHTER R, SENNI M, et al. Rationale and design of transition: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan[J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(2): 327-336.
- [9] POGGE E K, DAVIS L E. Evaluating the safety and tolerability of sacubitril/valsartan for heart failure managed within a pharmacist clinic[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2018, 18(2): 143-151.
- [10] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF)[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(9): 1062-1073.
- [11] SOLOMON S D, MCMURRAY J J, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17): 1609-1620.
- [12] AL-MOHAMMAD A. Hydralazine and nitrates in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(4): 878-883.
- [13] ZIAEIAN B, FONAROW G C, HEIDENREICH P A. Clinical effectiveness of hydralazine-isosorbide dinitrate in african-american patients with heart failure[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(9): 632-639.
- [14] BOHM M, SWEDBERG K, KOMAJDA M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9744): 886-894.
- [15] TARDIF J C, O'MEARA E, KOMAJDA M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the shift echocardiography substudy[J]. Eur Heart J, 2011, 32(20): 2507-2515.
- [16] PFEFFER M A, CLAGGETT B, ASSMANN S F, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) trial[J]. Circulation, 2015, 131(1): 34-42.
- [17] PITT B, PFEFFER M A, ASSMANN S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1383-1392.
- [18] 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 of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 37(8): 891-975.
- [19] PFEFFER M A, CLAGGETT B, LEWIS E F, et al. Paradise-mi investigators and committees. angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1845-1855.
- [20] KJELDSEN S E, VON LUEDER T G, SMISETH O A, et al. Medical therapies for heart failure with preserved ejection fraction[J]. Hypertension, 2020, 75(1): 23-32.