

沙库巴曲缬沙坦的研究进展

荣荣, 陈小静, 郭俊, 李桂芳, 孙明裕, 赵家鑫, 张世阳

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科, 合肥 230001]

[摘要] 慢性心力衰竭的药物治疗已转变为神经内分泌抑制剂的修复性治疗策略, PARADIGM-HF 研究结果显示, 血管紧张素脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比可以进一步降低心血管死亡风险或心力衰竭住院风险。本文进一步回顾了沙库巴曲缬沙坦的有效性、安全性、耐受性以及它对血压控制的益处。最近开展的研究结果期待能在更广泛的心力衰竭人群中得到使用。

[关键词] 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 依那普利; 综述

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.05.034

Research progress of sacubitril/valsartan Rong Rong, Chen Xiaojing, Guo Jun, Li Guifang, Sun Mingyu, Zhao Jiabin, Zhang Shiyang (Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Zhang Shiyang, Email: shiyangzhang73@163.com

[Abstract] Drug therapy for chronic heart failure has been transformed into a restorative strategy of neuro-endocrine inhibitors. The PARADIGM HF study showed that sacubitril/valsartan, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi), further reduced the risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure compared with enalapril. This paper further reviewed the effectiveness, tolerance, and safety of sacubitril/valsartan. Also we described its additional effect of lowering blood pressure. The results of recent studies are expected to be applied in a wider range of people with heart failure.

[Keywords] Heart failure; Sacubitril/valsartan; Enalapril; Review

慢性心力衰竭的治疗早已从强心、利尿、扩血管药物治疗模式转变为神经内分泌抑制剂治疗以及必要的非药物的器械治疗。 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)[或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)]及在此基础上的醛固酮受体拮抗剂被称为慢性心力衰竭的“金三角”治疗。沙库巴曲缬沙坦由于具有脑啡肽酶阻断及肾素-血管紧张素系统双重抑制作用成为抗心力衰竭药物研究的热点, PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial) 研究显示了沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比可进一步降低心血管死亡或心力衰竭住院风险。2016年, 欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心力衰竭学会(ACC/AHA/HFSA)均同时做出了新型治疗药物的

重要更新。ESC推荐慢性心力衰竭经上述“金三角”治疗仍有症状, 可将ACEI替换为血管紧张素脑啡肽酶抑制剂(ARNI)沙库巴曲缬沙坦, 而ACC/AHA/HFSA指南对该药物的使用更为积极, 建议将ARNI与ACEI、ARB同样列为慢性心力衰竭药物治疗的I类推荐。本文将重点阐述沙库巴曲缬沙坦这一新型抗心力衰竭药物的研究进展, 包括安全性评价、抗心力衰竭治疗的应用、抗心力衰竭以外的收益以及未来的研究方向。

1 沙库巴曲缬沙坦与抗心力衰竭治疗

1.1 沙库巴曲缬沙坦的抗心力衰竭机制 沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)类药物缬沙坦以1:1摩尔比例结合而成的盐复合物。脑啡肽酶抑制主要增强利钠肽的作用, 使得血管舒张, 并产生利尿和利钠的作

基金项目: 安徽省公益性联动项目(1604f0804009)

作者简介: 荣荣, 副主任医师, Email: rr0612@126.com

通信作者: 张世阳, 副主任医师, Email: shiyangzhang73@163.com

用,同时又抑制了心肌细胞的增殖和心肌肥大。脑啡肽酶的底物除了利钠肽,还包括血管紧张素Ⅱ、缓激肽、P物质、内皮素-1、肾上腺髓质素等其他活性肽,血管紧张素Ⅱ和内皮素-1同样经脑啡肽酶代谢,故脑啡肽酶抑制剂兼有促血管收缩的生理作用,仅抑制脑啡肽酶可能由于血管紧张素Ⅱ水平升高可能抵消了利钠肽系统的有益作用,单独脑啡肽酶抑制剂很难在降压及抗心力衰竭方面发挥有效作用。沙库巴曲缬沙坦作用于利钠肽系统和RAAS系统,通过沙库巴曲抑制脑啡肽酶,通过缬沙坦阻断血管紧张素Ⅱ型受体,总体结局为血管舒张、血压下降、利钠利尿、交感神经活性受抑制、醛固酮分泌减少、抗心肌纤维化、抗心肌肥厚等,进而起到抗心力衰竭作用。

1.2 沙库巴曲缬沙坦和PARADIGM-HF研究

PARADIGM-HF试验研究结果于2014年发表《新英格兰医学杂志》,并在2014年ESC年会上公布研究结果。PARADIGM-HF试验是随机双盲平行对照研究,旨在比较沙库巴曲缬沙坦与依那普利对射血分数降低心力衰竭(HFrEF)患者的疗效。该研究的纳入对象是年龄大于18岁的纽约心脏协会(NYHA)心功能分级Ⅱ—Ⅳ级的HFrEF(射血分数 $\leq 40\%$)的患者,症状性低血压、收缩压 < 100 mm Hg或估算肾小球滤过率(eGFR) < 30 mL \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$ 体表面积的患者均排除在外。研究主要终点为心血管死亡或首次心力衰竭住院的复合终点。最终纳入8399例研究对象,沙库巴曲缬沙坦组4187例,依那普利组4212例。随访27个月后,沙库巴曲缬沙坦的全因死亡、心血管死亡及心力衰竭住院风险显著低于依那普利,心力衰竭症状和体力受限改善高于依那普利,故而研究被提前终止。无论心血管死亡是心力衰竭恶化所致还是猝死所致,也无论入组前是否安装了ICD,都能看到心血管死亡的明显减少^[1]。

1.3 沙库巴曲缬沙坦的应用 这一崭新药物的应用尚在初始阶段。来自德国的一项来自10家医院的研究调查了427名服用沙库巴曲缬沙坦患者的临床特征^[2]。这一人群中ACEI或ARB的使用率较PARADIGM-HF研究人群低,醛固酮受体拮抗剂使用比例较PARADIGM-HF研究人群高, β 受体阻滞剂的使用情况相似。该调查显示在德国选择沙库巴曲缬沙坦的患者病情更为复杂严重,心功能分级Ⅲ—Ⅳ的患者比例更多,53.8%的患者置入了

ICD,25.8%接受了心脏同步化治疗,而这一比例在PARADIGM-HF研究分别仅有15%和5%,该调查显示选择沙库巴曲缬沙坦的患者心功能更差。另一方面,来自波兰的一项小样本的研究^[3],调查了服用ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂症状仍未缓解的心功能分级Ⅰ—Ⅲ的病情相对较轻的门诊心力衰竭患者,89.2%患者沙库巴曲缬沙坦的起始剂量为推荐最低剂量(50 mg,1天2次,随访治疗3个月后,心功能得到明显改善。最近一项来自美国的包括200名患者的回顾性研究的真实数据显示^[4],使用沙库巴曲缬沙坦的心力衰竭患者多有共存疾病,治疗4个月有17%的患者达到200 mg,1天2次的目标剂量,虚弱及气短的症状在治疗后有明显改善。

PARADIGM-HF研究对于急性心力衰竭及慢性心力衰竭失代偿期住院患者并没有涉及。正在进行TRANSITION研究弥补了这方面的数据空白,并在2018年8月的ESC年会上公布了研究结果。TRANSITION研究涵盖了新发HFrEF患者及未使用ACEI/ARB患者,半数NYHA心功能分级Ⅱ—Ⅳ级的HFrEF患者在急性失代偿心力衰竭稳定期使用沙库巴曲缬沙坦在10周内达到了推荐的200 mg目标剂量,出院前起始沙库巴曲缬沙坦治疗与出院后起始治疗出现不良事件比例相似,提供了急性失代偿期心力衰竭住院患者早期使用沙库巴曲缬沙坦的证据。国内康铁朵等^[5]的单中心小样本量回顾性研究比较了HFrEF患者急性期使用ARNII和ARB的转归,两组在住院期间死亡、心源性休克、住院天数间无明显差异,住院期间ARNI组较ARB组急性肾损伤发病率高,提示了肾功能方面的关注。

2 沙库巴曲缬沙坦的安全性与剂量问题

2.1 沙库巴曲缬沙坦的安全性 PARADIGM-HF研究中沙库巴曲缬沙坦组不良事件为症状性低血压、肾功能不全、高钾血症和神经性水肿。PARADIGM-HF研究中大多数出现症状性低血压的患者都是收缩压小于110 mm Hg^[6],然而收缩压大于95 mm Hg仍能从沙库巴曲缬沙坦中获益,只是这部分患者更需要密切监测血压。当与醛固酮受体拮抗剂联用时,沙库巴曲缬沙坦高钾血症的风险低于依那普利,安全性更好。

另一个引起关注的副作用是认知障碍问题。由于脑啡肽酶是降解脑内 β 淀粉样蛋白的酶之一,人们担心脑啡肽酶抑制剂会加重心力衰竭患者脑内 β

淀粉样蛋白的沉淀,从而可能促进阿尔茨海默病的进展。给予沙库巴曲缬沙坦后,志愿者的脑脊液均未提示致病的 β 淀粉样蛋白亚型的增加^[7],并且PARADIGM-HF研究中未出现痴呆相关的不良事件的增加。

2.2 沙库巴曲缬沙坦的剂量 沙库巴曲缬沙坦起始小剂量是指50 mg,1天2次,用于严重肾功能受损(慢性肾脏病IV-V期可接受透析情况下)、中度肝硬化(Child-Pugh B级)、大于75岁的老年患者,常规的沙库巴曲缬沙坦起始剂量是100 mg,1天2次,如能耐受2~4周后滴定至靶剂量是200 mg,1天2次。De Vecchis等^[8]的一项对68名服用沙库巴曲缬沙坦的回顾性研究显示,不能耐受靶剂量的患者减少剂量不增加全因死亡和心力衰竭住院。TITRATION研究调查了沙库巴曲缬沙坦的两种滴定策略对达到靶剂量的差异,1种是3周内快速滴定到目标剂量(200 mg,1天2次),另一种是6周内缓慢滴定到目标剂量,治疗期间不进行剂量下调认为治疗成功^[9]。498例患者按基线收缩压的不同分为4个亚组,低收缩压组(收缩压100~110 mm Hg)6周缓慢滴定法成功滴定的比例高于3周快速滴定法。实验表明如果进行缓慢滴定,80%以上收缩压大于100 mm Hg的HFrEF患者可以成功滴定至沙库巴曲缬沙坦的治疗靶剂量,这为如何在低血压患者中进行沙库巴曲缬沙坦的使用提供依据。

3 沙库巴曲缬沙坦的抗心力衰竭外的其他获益或影响

3.1 沙库巴曲缬沙坦对血糖的影响 在PARADIGM-HF研究中,尽管糖尿病患者以及糖耐量受损患者治疗期间负性事件更多,沙库巴曲缬沙坦在糖尿病组与非糖尿病组之间的获益没有差异。在随后的析因分析中,糖尿病患者以及糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 的HFrEF患者治疗1年后,沙库巴曲缬沙坦组的糖化血红蛋白下降了0.26%,依那普利组降低了0.16%,差异显著。经过3年的随访沙库巴曲缬沙坦组开始使用胰岛素及口服降糖药治疗的比例也要低,推测其对血糖的影响可能与脑啡肽酶抑制剂提高胰岛素敏感性有关。

3.2 沙库巴曲缬沙坦对血压的影响 PARAME-TER研究纳入了454例年龄 >60 岁来自12个国家48个研究中心的收缩期高血压老年患者,研究显示沙库巴曲缬沙坦组较奥美沙坦组中心动脉收缩压、中心动脉脉压、24 h肱动脉收缩压和中心收缩压

均较奥美沙坦组下降明显,其中夜间血压下降更明显,展示了沙库巴曲缬沙坦在老年患者中降压方面的优越性^[10]。另一随机双盲研究显示^[11],在奥美沙坦20 mg、1天1次治疗8周血压没有达标的患者,经过洗脱期后一组给沙库巴曲缬沙坦200 mg、1天1次,另一组给予奥美沙坦20mg、1天1次,结果显示沙库巴曲缬沙坦24 h平均收缩压及平均舒张压较奥美沙坦组明显下降,血压达标更多。一项针对沙库巴曲缬沙坦在亚洲老年人的安全性及耐受性的随机双盲研究中^[12],起始剂量较低,沙库巴曲缬沙坦组100 mg、1天1次起始,奥美沙坦组均10 mg、1天1次起始,据血压控制水平分别在第10周及第14周逐步加量,结果显示疗程第10周平均收缩压沙库巴曲缬沙坦组较奥美沙坦组明显下降,疗程第14周需要再次调整剂量的比例奥美沙坦组多于沙库巴曲缬沙坦组。上述研究提示沙库巴曲缬沙坦对于顽固性高血压的治疗尤其老年收缩压高血压的治疗是一项有益的启示。

4 未来研究的方向

目前很多正在开展的研究正是针对PARADIGM-HF研究纳入标准以外的心力衰竭人群。在2018年美国心脏协会(AHA)科学年会上,具有里程碑意义的PIONEER-HF研究结果公布,与依那普利相比,院内早期起始沙库巴曲缬沙坦能进一步降低NT-proBNP水平,急性失代偿心力衰竭稳定后的患者院内使用沙库巴曲缬沙坦可避免更多的临床复合事件发生。PARAGON实验研究设计与PARADIGM-HF研究相似,研究对象是射血分数保留心力衰竭(HFpEF)患者,比较沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦单药的抗心力衰竭效果^[13],今年即将发布最终结果。PARADISE-MI研究则针对心肌梗死后出现新发左室功能障碍或肺淤血的患者,比较沙库巴曲缬沙坦和雷米普利在心血管死亡、心力衰竭住院的差异,该研究纳入全球526个地区的急性心肌梗死患者,中国计划入组240人,预期在2020年1月结束入组。前瞻性大型临床试验UKHARP-III(UK Heart and Renal Protection)^[14]纳入eGFR 20~60 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻²伴蛋白尿的肾脏病患者,比较沙库巴曲缬沙坦和厄贝沙坦这些肾脏病患者的疗效和安全性,最新的数据显示两药对肾脏的保护作用相似,前者有更优越的降压作用。前瞻性研究PROVE-HF^[15]期待通过生物标志物、症状改善及心室重构从心肌结构学方面阐述沙库巴曲缬沙坦获益的机制

及生物标志物变化在心力衰竭治疗过程中的意义。

PARADIGM-HF 研究在射血分数降低的心力衰竭患者中验证了沙库巴曲缬沙坦能够比依那普利更有效降低心血管死亡、全因死亡或心力衰竭住院风险,亦能降低全因死亡风险,在目前临床上的应用情况也证实了这一益处。沙库巴曲缬沙坦的低血压风险不应成为阻碍其广泛使用的阻力。本文亦重点回顾了沙库巴曲缬沙坦除了抗心力衰竭作用外,尚有一定调节血糖的作用,对老年收缩期高血压的控制有良好效力,最近开展的研究结果期待能在更广泛的心力衰竭人群中得到使用。

参考文献

[1] DESAI A S, MCMURRAY J J, PACKER M, et al. Effect of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(30):1990-1997.

[2] VICENT L, ESTEBAN-FERNÁNDEZ A, GÓMEZ-BUENO M, et al. Clinical Profile of a Nonselected Population Treated With Sacubitril/Valsartan Is Different From PARADIGM-HF Trial [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(2):112-116.

[3] KALUŻNA-OLEKSY M, KOLASA J, MIGAJ J, et al. Initial clinical experience with the first drug (sacubitril/valsartan) in a new class-angiotensin receptor neprilysin inhibitors in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in Poland [J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(2):381-387.

[4] ANTOL D D, CASEBEER A W, DECLUE R W, et al. An Early view of real-world patient response to sacubitril/valsartan: a retrospective study of patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(6):785-795.

[5] 康铁朵, 刘文娟. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在射血分数降低心力衰竭患者急性期治疗的应用初探 [J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(8):740-742.

[6] BÖHM M, YOUNG R, J HUND P S, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15):1132-1143.

[7] LANGENICKEL T H, TSUBOUCHI C, AYALASOMAYA-JULA S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid-β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(5):

878-890.

[8] DE VECCHIS R, ARIANO C, DI BIASE G, et al. In HFREF patients, sacubitril/valsartan, given at relatively low doses, does not lead to increased mortality or hospitalization: A retrospective cohort study [J/OL]. *Herz*, 2018 [2019-07-10]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00059-018-4690-6>. DOI: 10.1007/s00059-018-4690-6.

[9] 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. *Eur J Heart Fail* [J]. 2018, 20(3):491-500.

[10] WILLIAMS B, COCKCROFT J R, KARIO K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study [J]. *Hypertension*, 2017, 69(3):411-420.

[11] CHEUNG D G, AIZENBERG D, GORBUNOV V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1):150-158.

[12] SUPASYNDH O, WANG J, HAFEEZ K, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Compared With Olmesartan in Elderly Asian Patients (≥65 Years) With Systolic Hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(12):1163-1169.

[13] KJELDSEN S E, NARKIEWICZ K, BURNIER M, et al. The PARAGON Heart Failure trial-ongoing investigation of the angiotensin receptor antagonist/neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan in heart failure patients with hypertension and preserved ejection fraction [J]. *Blood Press*, 2019 28(4):215-216.

[14] HAYNES R, JUDGE P K, STAPLIN N, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: a randomised double-blind trial [J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1505-1514.

[15] JANUZZI J L, BUTLER J, FOMBU E, et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) [J]. *Am Heart J*, 2018, 199:130-136.

(收稿日期:2019-09-01)