

慢性心力衰竭治疗新进展——LCZ696

谭漪扬 综述 周建中 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆 400016)

【摘要】心力衰竭即心脏的收缩功能和/或舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致肺循环和/或体循环淤血,从而引起心脏循环障碍症候群。在过去数十年中,都是以血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂为主的药物进行治疗。而在最近,LCZ696作为一种新型血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制类药物进入我们的视野,它同时具有抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和脑啡肽酶的双重抑制作用从而治疗慢性心力衰竭。现就该药相关的药理作用、作用机制及临床效果做一综述。

【关键词】LCZ696;慢性心力衰竭;血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制

【中图分类号】R541.6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.011

New Progression in Treatment of Chronic Heart Failure—LCZ696

TAN Yiyang, ZHOU Jianzhong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】When cardiac systolic and/or diastolic dysfunction, the venous return to the heart can not be fully discharge, which leads to pulmonary circulation and/or systemic circulation congestion and cause cardiac cycle dysfunction syndrome and possibly heart failure. Over the past few decades, the main drugs used to treat chronic heart failure were ACEI/ARB, beta blockers, and aldosterone antagonists. Recently a new type of drug, angiotensin receptor neprilysin inhibitor and named LCZ696 has been introduced. It has a dual inhibition of the renin angiotensin aldosterone system and enkephalinase. In this article, we reviewed the pharmacological action, mechanism and clinical effect of this new drug.

【Key words】LCZ696; Chronic heart failure; Angiotensin receptor neprilysin inhibitor

慢性心力衰竭是绝大多数心血管疾病的终末状态,随着人口老龄化进展,它在全球范围内的发病率、病死率均呈升高趋势。目前为止,在治疗该病上仍是以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)及交感神经系统,从而抑制心肌重塑^[1]为主。所以在临床上,就有了以血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ACEI/ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂三类药物所形成的“金三角”治疗为主。除了阻断RASS外,若抑制脑啡肽酶(NEP),增强利钠肽系统,也可起到治疗心力衰竭功效,而两种机制联合,抗心力衰竭作用增强。基于上述理论,就催生一种新药的产生,最近这种药物已经进入我们的视野,即LCZ696—血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制,在抑

制RASS的同时,也可有效抑制NEP,在临床治疗中的价值逐渐受到关注。

1 LCZ696 简介

1.1 基本概念

LCZ696为第一个实验成功的血管紧张素受体-NEP双重抑制剂,为ARB的缬沙坦及NEP抑制剂前体AHU377按物质的量1:1结合的复合制剂,前者阻断RASS系统,后者经代谢转化为LBQ657,具有抑制NEP作用,阻止利钠肽降解,两者共同作用,较其中任一成分治疗效果增加^[2],从而更好地改善心力衰竭患者的心血管功能^[3],且较既往药物奥帕曲拉(ACEI/NEP)而言,无直接抑制ACEI和氨肽酶P的作用,进而减少血管性水肿的发生率^[4]。

1.2 作用机制

在慢性心力衰竭的患者中可按射血分数是否下降分为射血分数降低心力衰竭和射血分数正常心力衰竭(HFpEF)。对于前者来说,虽然使用“金三角”治疗能改善生活质量、降低心力衰竭住院率,但并不能完全降低病死率,而对后者来说,目前甚至没有降低住院率及病死率的药物。

1.2.1 抑制 RASS

RASS 在多种内脏器官,如心、肾、脑、血管等,以自分泌、旁分泌的形式存在。在心脏方面,可在细胞水平上引起正性肌力作用、舒张功能不全,促进肾上腺素分泌引起心律失常,作用于冠状动脉,使其收缩出现心肌缺血,同时也使原癌基因表达,导致心肌肥大、重塑等,总之在心力衰竭的发生发展中起着重要作用^[5]。而缬沙坦作为 ARB,即 RASS 抑制剂,起到舒张血管、降压、抑制交感神经递质释放、逆转心室重构等作用^[6]。

1.2.2 抑制 NEP

利钠肽是维持体内水钠平衡的一个重要的神经内分泌激素家族,在调节心血管稳态方面起着重要作用,其成员中以心房利钠肽、脑钠肽、C 型利钠肽的生理学功能最为重要,其作用包括促进肾脏排钠排水,抑制心肌肥厚、纤维化,扩张血管、降低外周阻力,调节内皮素、肾素等的分泌^[7]。NEP 属于一种中性肽链内切酶,为锌依赖的基质金属蛋白酶,包括钠尿肽、缓激肽和肾上腺髓质素^[8]。可以降解利钠肽、缓激肽以及血管紧张素 II 在内的多种肽类^[9],但 N-末端脑利钠肽(NT-proBNP)不是 NEP 底物,故对其无降解作用^[10]。当其受到抑制可以保证上述肽类的生理功能,从而引起利尿、血管舒张和抗细胞增殖,进而产生明显的减缓心力衰竭发生发展和降低血压作用。AHU377 为前体药,可以迅速代谢为活性产物 LBQ657, LBQ657 抑制 NEP,起着促进水钠排泄、逆转心室重构等作用^[11]。

2 LCZ696 相关试验

2.1 I 期临床试验

在以狗为模型的动物实验中^[12],口服 LCZ696 与等剂量的缬沙坦加 AHU377 相比,血液内达最高浓度

的时间(t_{max})分别为服药后 1.3 h 和 4.0 h,浓度-时间曲线下面积(AUC)及血药峰浓度(C_{max}),前者为后者的 3 倍,而两组 LBQ657 无明显差异。I 期临床试验中^[11],包括剂量递增研究及生物等效性研究两项。剂量递增研究为随机双盲,以安慰剂作为对照组,分为 8 组,每组 10 例受试者。四组接受单剂量给药(200、600、900、1 200 mg),四组接受多剂量给药(50、200、600、900 mg,持续 14 d),每组中 8 例服用 LCZ696,安慰剂 2 例。前组测定缬沙坦、AHU377、LBQ657 的 t_{max} 为 1.7~2.2 h、0.5~1.1 h、1.9~3.5 h;平均半衰期($t_{1/2}$)为 8.9~16.6 h、1.1~3.6 h、9.9~11.1 h;后组测定缬沙坦、AHU377、LBQ657 的 t_{max} 分别为 1.6~4.9 h、0.6~0.9 h、1.8~2.7 h,比较 AUC 和 C_{max} 的暴露量,提示三者并无蓄积现象,且存在一定的线性关系;随着 LCZ696 剂量的增加,对生物标志物的影响也随之增加,肾素浓度(93%~634%)、血浆肾素活性(280%~1 768%)、血管紧张素 II(241%~1 188%)。生物等效性研究为交叉开放试验,受试者随机服用 400 mg 的 LCZ696 或缬沙坦 320 mg。二者的 t_{max} 为 2 h、4 h;平均 $t_{1/2}$ 均约为 18 h; C_{max} 、AUC 接近: C_{max} [90% CI 0.98 (0.87~1.10)]、AUC [AUC 0~last, 90% CI 0.90 (0.81~1.00)]; AUC 0~ ∞ , 90% CI 0.90 (0.82~0.99)]。对等剂量系统暴露进行分析,LCZ696 暴露量较缬沙坦高出 40% [C_{max} 1.52 (1.35~1.71); AUC 0~ ∞ , 1.40 (1.27~1.55)]。综合上述数据,LCZ696 是可同时阻断 RASS 及 NEP 的强抑制剂,与缬沙坦、LBQ657 相比,有类似的药代动力学特性。

2.2 II 期临床试验

HFpEF 占心力衰竭患者 50% 左右,与患者的住院率及病死率均密切相关^[13],但目前缺乏药物有效缓解疾病进展,大多以患者临床症状及医生经验进行对症治疗^[14]。PARAMOUNT^[15] 为 LCZ696 的随机双盲 II 期临床实验,以缬沙坦作为对照组,意在评估该药在 HFpEF 的作用。纳入 301 例患者,条件为:(1)心力衰竭患者 NYHA 分级 II~III 级;(2)左室射血分数 $\geq 45\%$;(3)NT-proBNP ≥ 400 pg/mL。受试患者随机分到 LC696 组(200 mg 每天 2 次)及缬沙坦组(160 mg 每天 2 次),随访周期 36 周。首要终点事件为 12 周内

NT-proBNP 变化。次要终点事件包括心脏超声改变(左房左室容积、射血分数值、舒张功能的功能指标)、血压、NYHA 分级、临床症状、生活质量(堪萨斯市心肌病问卷即 KCCQ 评分)^[16]。结论:(1)12 周时,LCZ696 组 NT-proBNP 较缬沙坦组明显下降(HR 0.77, 95% CI 0.64 ~ 0.92, $P=0.005$),并且糖尿病患者较非糖尿病患者而言,下降值更多,但到 36 周时两组 NT-proBNP 下降值没有统计学意义;(2)36 周时,左房容积($P=0.003$)、左房内径($P=0.034$),LC696 组较缬沙坦组减小,且在起始阶段未合并心房颤动患者中减小更为明显;(3)就 NYHA 而言,LC696 组在 36 周时改善($P=0.05$),但临床症状、KCCQ 评分无明显统计学差异。试验中提到,LC696 可降低患者血压,血压的改变是否与上述指标改变相关呢? Pardeep 等^[17]在该实验基础上得出结论:不管是 NT-proBNP 或是左房容积、NYHA 分级均独立于降压作用之外。总的来说,LC696 对 HFpEF 患者有可喜之处,但需要进一步临床试验证实。

2.3 Ⅲ期临床试验

ACEI 类药物在过去数十年中作为基石药物,被运用到射血分数降低心力衰竭中,取得了较好的治疗效果,其中,依那普利作为其中一类 ACEI 药物,在多个试验中被证实可有效降低病死率^[18-19]。为了进一步证实 LCZ696 在射血分数降低心力衰竭中的临床效果以及是否可替代 ACEI/ARB 类药物,催生了 PARADIGM-HF 试验^[20]。该实验为一项随机双盲Ⅲ期临床试验,以 LCZ696 及依那普利作为对照组,纳入 8 842 例患者,纳入条件为:(1)NYHA 分级Ⅱ~Ⅳ;(2)左室射血分数 $<40\%$;(3)脑钠肽 >150 pg/mL 或 NT-proBNP ≥ 600 pg/mL。随机分配 4 187 例患者参与 LCZ696 组(200 mg 每天 2 次,200 mg 的 LCZ696 等同于 160 mg 缬沙坦),4 212 例参与依那普利组(10 mg 每天 2 次)。首要终点事件为因心血管疾病死亡或心力衰竭住院。次要终点事件为全因死亡时间或 8 个月内 KCCQ 评分^[16],新发心房颤动、肾功能不全时间。在进行到 27 个月时,得出结论:(1)首要终点事件:LCZ696 组 914 例,占 21.8%,依那普利组 1 117 例占 26.5% (HR 0.80, 95% CI 0.73 ~ 0.87, $P<0.001$);(2)心血管事

件死亡:LCZ696 组 558 例占 13.3%,依那普利组 693 例占 16.5% (HR 0.80, 95% CI 0.71 ~ 0.89, $P<0.001$);(3)因心力衰竭住院率:LCZ696 组 537 例,占 12.8%,依那普利组 658 例占 13.6% (HR 0.79, 95% CI 0.71 ~ 0.89, $P<0.001$),并且改善因心力衰竭导致的临床症状及身体限制;(4)全因死亡率:LCZ696 组 711 例占 17.0%,依那普利组 835 例占 19.8% (HR 0.84, 95% CI 0.76 ~ 0.93, $P<0.001$)。LCZ696 组心力衰竭住院率及病死率较依那普利组明显降低,最终以前者压倒性优势而使研究提前结束。

3 其他

3.1 肾功能衰竭

在心力衰竭患者中,若出现肾功能恶化会使其病死率增高,且可能比本身已存在的心脏疾病影响更大^[21]。所以在治疗心力衰竭的同时,需尽量避免肾脏损坏。一项以狗为动物模型的试验认为^[22],NEP-RAAS 抑制剂可以提高肾小球滤过率,促进尿钠排泄而起到稳定肾功能的作用,进一步延缓心力衰竭进展。PARAMOUNT^[15]指出,在 36 周时,LCZ696 组肾小球滤过率下降较缬沙坦组低[LCZ696 - 1.6 mL/(min · 1.73 m²),缬沙坦 - 5.2 mL/(min · 1.73 m²), $P=0.007$],提示对肾功能有积极作用。

3.2 高血压

LCZ696 在治疗心力衰竭的同时,也可有效降低血压。Ruilopec 等^[23]的研究纳入 1 328 例轻中度高血压患者,随机分配至 LCZ696 组(100、200、400 mg);缬沙坦组(80、160、320 mg);AHU377 组 200 mg;安慰剂组。首要终点事件为不同组同等剂量治疗后 8 周血压变化(LCZ696 vs 缬沙坦 100 mg vs 80 mg、200 mg vs 160 mg、400 mg vs 320 mg)。结果显示:就总体而言,LCZ696 组血压下降较缬沙坦更多[下降: - 2.17 mm Hg (1 mmHg = 0.133 3 kPa), 95% CI - 3.28 ~ - 1.06, $P<0.000 1$],而在 200 mg vs 160 mg 组中尤为明显。这就使得 LCZ696 除了运用于心力衰竭治疗外,同样可以作用于高血压患者中。

4 安全性与耐受性

在 PARAMOUNT 试验^[15]中,LCZ696 组有 22 例(15%)发生严重不良事件,而缬沙坦组有 30 例

(20%),低血压、高钾血症、肾功能衰竭等不良反应发生无明显差异。PARADIGM-HF 试验^[20]中,LCZ696 组虽然症状性低血压较依那普利组稍高,但不影响患者继续服药,轻度血管性水肿未增加,肾功能损坏、高钾血症、咳嗽等并发症发生较少。截止目前研究显示,LCZ696 的安全性及临床耐受性均较好。

5 展望

LCZ696 作为第一个 RASS 和 NEP 双重阻断剂,在药物设计之初,改造化学结构,使缬沙坦与 AHU377 作用机制互补重叠,避免了奥帕曲拉引起的严重血管性水肿这一致命性不良反应,肾功能损坏、高血钾、咳嗽等不良反应发生率低,提高患者耐受性。同时,可有效降低心力衰竭患者的住院率及病死率,改善临床症状,明显提高生活质量,是重整近十余年来毫无新意的心力衰竭治疗框架的重量级药物,掀起了近 25 年来的心力衰竭管理的革命,是心力衰竭患者的一大福音。

[参 考 文 献]

- [1] Vardeny O, Tacheny T, Solomon SD. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure[J]. *Clin Pharmacol Ther*,2013,94(4):445-448.
- [2] Trippodo NC, Fox M, Monticello TM, et al. Vasoepitidase inhibition with omapatrilat improves cardiac geometry and survival in cardiomyopathic hamsters more than does ACE inhibition with captopril[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999,34:782-790.
- [3] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure[J]. *JACC Heart Fail*,2014,2(6):663-670.
- [4] Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension;the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OC-TAVE) trial[J]. *Am J Hypertens*,2004,17:103-111.
- [5] Zucker IH, Xiao L, Haack KK, et al. The central renin-angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure[J]. *High Wire*,2014,126(10):695-706.
- [6] Komukai K, Yagi H, Ogawa T, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system prevents re-hospitalization of heart failure patients with preserved ejection fraction[J]. *Circ J*,2008,72(12):2004-2008.
- [7] Kapoun AM, Liang FQ, O'YoungG, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad functional opposition to transforming growth factor- β in primary human cardiac fibroblasts: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and inflammation[J]. *Circ Res*,2004,94(4):453-461.

- [8] Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition[J]. *Hypertension*,2004,44:913-918.
- [9] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides[J]. *J Am Coll Cardiol*,2007,50(25):2357-2368.
- [10] Martinez-Rumayor A, Richard AM, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides[J]. *Am J Cardiol*,2008,101(suppl):3A-8A.
- [11] Kostova E, Jovanoska E, Zafirov D, et al. Dual inhibition of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase produces effective blood pressure control in spontaneously hypertensive rats[J]. *Bratisl Lek Listy*,2005,106(12):407-411.
- [12] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)[J]. *J Clin Pharmacol*,2010,50(4):401-414.
- [13] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study[J]. *N Engl J Med*,2006,355:260-269.
- [14] Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure[J]. *N Engl J Med*,2004,351:1097-1105.
- [15] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction:a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*,2012,380(9851):1387-1395.
- [16] Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*,2000,35:1245-1255.
- [17] Pardeep S, Brian C, Milton P, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction:an analysis of the PARAMOUNT trial[J]. *Eur J Heart Fail*,2014,16:671-677.
- [18] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure;results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) [J]. *N Engl J Med*,1987,316:1429-1435.
- [19] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*,1991,325:293-302.
- [20] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*,2014,371(1):993-1004.
- [21] Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*,2000,102:203-210.
- [22] Seymour AA, Asaad MM, Lanocce VM, et al. Systemic hemodynamics, renal function and hormonal levels during inhibition of neutral endopeptidase 3.4.24.11 and angiotensin-converting enzyme in conscious dogs with pacing-induced heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,1993,266:872-883.
- [23] Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin:a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[J]. *Lancet*,2010,375:1255-1266.

收稿日期:2015-08-20 修回日期:2015-10-29