

## 沙库巴曲/缬沙坦在室性心律失常中的研究进展

张耀庭<sup>1,2</sup> 李烽<sup>1,2</sup> 朱永翔<sup>1,2</sup> 陆丽洁<sup>1,2</sup> 龙明智<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏 南京 210011)

**【摘要】**沙库巴曲/缬沙坦作为新型的抗心力衰竭药物,也是首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂。有研究显示其能降低心力衰竭患者心脏性猝死及死亡的风险。现对沙库巴曲/缬沙坦的简介、作用机制及与室性心律失常的关系等做一综述。

**【关键词】**沙库巴曲/缬沙坦;室性心律失常;心脏性猝死

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.004

## Sacubitril/Valsartan in Ventricular Arrhythmia

ZHANG Yaoting<sup>1,2</sup>, LI Feng<sup>1,2</sup>, ZHU Yongxiang<sup>1,2</sup>, LU Lijie<sup>1,2</sup>, LONG Mingzhi<sup>2</sup>

(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

**【Abstract】**As a new anti-heart failure drug, sacubitril/valsartan is the first angiotensin receptor-neprilysin inhibitor. Studies have shown that it reduces the risk of sudden cardiac death in patients with heart failure. This article reviews the introduction, mechanisms and relationship with ventricular arrhythmia of sacubitril/valsartan.

**【Key words】**Sacubitril/valsartan; Ventricular arrhythmia; Sudden cardiac death

心力衰竭(heart failure, HF)疾病进程中常合并室性心律失常及心脏性猝死,涉及的病理机制复杂,主要包括心脏电重构和结构重构,从而引起严重的病理性改变(如心肌传导速度降低、复极离散度增加、心脏纤维化及心室收缩不同步等)<sup>[1]</sup>。近期有荟萃分析表明<sup>[2]</sup>,通过使用指南推荐的抗 HF 药物、植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillators, ICD)及心脏再同步化治疗等方案,射血分数降低的 HF 患者心脏性猝死年风险由 6.5% 降至 3.3%。同时,沙库巴曲/缬沙坦作为新型的 HF 治疗药物,有研究发现其具有抗心律失常作用,目前已成为心血管领域研究的热点之一,现就沙库巴曲/缬沙坦的作用机制及与室性心律失常的关系等做一综述。

### 1 沙库巴曲/缬沙坦的概况

沙库巴曲/缬沙坦是诺华公司研发的全球首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂。它是沙库巴曲和缬

沙坦两种成分 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物<sup>[3]</sup>。其中,沙库巴曲是一种前体药物,可被酯酶快速转化为 LBQ657,其活性代谢产物具有独特的作用机制,可作为脑啡肽酶的抑制剂。缬沙坦通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)发挥心肾保护作用。该药已被批准用于治疗左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低的 HF 患者。此外,PARADIGM-HF 研究(NCT01035255)结果显示<sup>[4]</sup>,沙库巴曲/缬沙坦较依那普利能明显降低由 HF 恶化导致的心脏性猝死及死亡风险( $HR$  0.80, 95%  $CI$  0.68 ~ 0.94,  $P = 0.008$ ),有望为治疗室性心律失常开辟新途径。

### 2 沙库巴曲/缬沙坦的作用机制

#### 2.1 一般机制

沙库巴曲/缬沙坦作用机制较为复杂,主要包括两方面:沙库巴曲活性产物 LBQ657 对脑啡肽酶的抑

制作用以及缬沙坦对 RAAS 的抑制作用。

LBQ657 通过抑制脑啡肽酶的降解,增加循环中利钠肽水平,当利钠肽与利钠肽受体 A 及利钠肽受体 B 结合时,上调细胞内 cGMP 及其效应分子蛋白激酶 G,抑制 RAAS 及交感神经系统的激活,诱导血管扩张,促进尿钠排泄,减轻心脏炎症反应及纤维化,逆转心室肌重构<sup>[5-6]</sup>。此外有研究显示<sup>[7]</sup>,LBQ657 不仅是脑啡肽酶抑制剂,也是血管紧张素转换酶及脑啡肽酶同源膜金属内肽酶的抑制剂。LBQ657 通过抑制脑啡肽酶、血管紧张素转换酶及脑啡肽酶同源膜金属内肽酶增加内源性缓激肽水平,并激活缓激肽受体,进一步实现对心血管系统的保护。

缬沙坦通过选择性阻断血管紧张素 II 1 型受体实现对 RAAS 抑制,发挥治疗 HF 的作用<sup>[8]</sup>。此外,有研究表明血管紧张素 II 受体阻滞剂能增加体内缓激肽水平。Ryan 等<sup>[9]</sup>发现,和血管紧张素转换酶抑制剂类似,氯沙坦使高血压患者的动脉血中缓激肽水平增加约 2 倍。依普罗沙坦在同一患者中产生类似的缓激肽水平增加,推测缬沙坦也能通过增加缓激肽水平发挥心血管保护作用。

## 2.2 抗心律失常机制

目前,对沙库巴曲/缬沙坦抗心律失常机制的研究相对较少。既往有研究显示,缓激肽水平的增加可能是脑啡肽酶抑制剂发挥心脏保护及抗心律失常作用的主要机制。Piedimonte 等<sup>[10]</sup>给予大鼠静脉注射乙酰丙酸抑制内源性脑啡肽酶的分解,降低了肾上腺素诱发心律失常的发生率。研究也发现使用脑啡肽酶抑制剂能降低缺血再灌注损伤相关的室性心律失常发生率,并推测上述结果与体内缓激肽的升高有关。同时,Sarrias 等<sup>[11]</sup>发现沙库巴曲/缬沙坦可通过抑制心肌纤维化及减轻室壁的拉伸程度来降低室性心律失常的发生。另外,有研究<sup>[12]</sup>表明缬沙坦可通过抑制高血压诱导的 microRNA-1 的低表达,减轻心肌细胞间联合蛋白-43 的局部累积及分布不平衡,维持心肌细胞间传导的同步性,降低致命性室性心律失常的发生。

## 3 沙库巴曲/缬沙坦与室性心律失常的关系

### 3.1 沙库巴曲/缬沙坦能抗室性心律失常

虽然研究显示沙库巴曲/缬沙坦能降低室性心律失常事件及心脏性猝死的发生率,但其确切机制至今尚不清楚。目前,临床仅有初步的研究证据表明沙库巴曲/缬沙坦有抗心律失常的作用。de Diego 等<sup>[13]</sup>纳入 120 例接受 ICD 植入的 HF 患者进行远程监测,先予

以 9 个月的“金三角”治疗,后更换血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂为沙库巴曲/缬沙坦再行 9 个月治疗,结果显示,沙库巴曲/缬沙坦能显著降低非持续性室性心动过速(室速)事件发作次数 $[(5.4 \pm 0.5) \text{ vs } (15 \pm 1.7), P < 0.002]$ 及持续性室速及适当的 ICD 放电 $(0.8\% \text{ vs } 6.6\%, P < 0.02)$ 。此外,沙库巴曲/缬沙坦能降低每小时室性期前收缩的负荷 $[(33 \pm 12) \text{ vs } (78 \pm 15), P < 0.0003]$ ,考虑与双心室起搏百分比增加相关 $[(98.8\% \pm 1.3\%) \text{ vs } (95\% \pm 6\%), P < 0.02]$ 。这一研究提示沙库巴曲/缬沙坦在减少 HF 患者室性心律失常的发生中扮演重要角色。

受上述研究的启发,Martens 等<sup>[14]</sup>进行了类似的研究,对 151 例接受 ICD 或心脏再同步化治疗的 HF 患者给予沙库巴曲/缬沙坦治疗,随访近两年发现,研究结果与 de Diego 等类似,即室速和心室颤动的发生率、植入器械的恰当治疗、非持续性室速发生率均较前降低 $(P < 0.001)$ 。同时,用药期间双室起搏比例的增加降低了室性期前收缩负荷。值得一提的是,该研究还发现 LVEF 提升  $>5\%$  的患者比例也较前明显增加,提示沙库巴曲/缬沙坦在逆转心室重构方面发挥着重要作用,进一步分析考虑沙库巴曲/缬沙坦降低室性心律失常的机制可能与逆转心室重构有关。

### 3.2 沙库巴曲/缬沙坦能致室性心律失常

沙库巴曲/缬沙坦作为全新机制的 HF 治疗药物,现尚无明确的致心律失常机制及循证医学证据。然而,近期西班牙一项单中心观察性研究发现沙库巴曲/缬沙坦可能有致室性心律失常作用<sup>[15]</sup>。该研究纳入 108 例 HF 患者接受该药物治疗,在随访过程中有 6 例患者分别于给药的第 5 天、6 天、44 天(8 天滴定)、84 天、93 天及 136 天(105 天滴定)出现室性心律失常风暴,发生率约 5.6%。然而,进一步与未发生室性心律失常风暴的患者对比发现,两者在用药种类、器械植入及实验室指标等方面无明显差异 $(P > 0.05)$ 。有趣的是,6 例患者均在接受沙库巴曲/缬沙坦剂量滴定后不久出现多形性室性心律失常事件,不能排除特定人群所引起(高室性心律失常风险、严重低 LVEF 值等)。考虑到任何药物均具有两面性,因此沙库巴曲/缬沙坦的致室性心律失常作用仍需真实世界的进一步研究。

### 3.3 沙库巴曲/缬沙坦与室性心律失常无关

矫正的 QT 间期<sup>[16]</sup>能反映心室复极的离散度,对预测恶性心律失常具有重要意义。Langenickel 等<sup>[17]</sup>设计了一项随机双盲交叉研究,纳入 84 例健康男性受

试者,主要比较了治疗剂量与超治疗剂量的沙库巴曲/缬沙坦与安慰剂(阴性对照)及莫西沙星(阳性对照)四组间用药前后矫正的 QT 间期变化,研究结果显示单一治疗剂量和超治疗剂量的沙库巴曲/缬沙坦并不影响心脏复极,提示该药并不增加患者恶性心律失常风险。但该研究存在对研究对象的选择偏倚等局限性,仍需扩大研究人群进行深入研究。

#### 4 展望

虽然 PARADIGM-HF 研究显示沙库巴曲/缬沙坦能降低 HF 患者心脏性猝死发生率,但该研究仍存在以下不足:(1)研究对心脏性猝死的定义模糊;(2)心脏性猝死不是研究中死亡的唯一原因;(3)研究并未进行安慰剂对照,不排除室性心律失常降低与既往“金三角”治疗有关。上述原因均放大了沙库巴曲/缬沙坦抗室性心律失常的效果。因此,仍有待更多的临床试验进一步评估其抗心律失常作用。与此同时,加强对沙库巴曲/缬沙坦在心律失常相关基因调控机制方面及相关信号通路方面进行研究,从基因水平上更加精准地理解其抗心律失常机制。此外,在证明沙库巴曲/缬沙坦能提高总体生存率、减少猝死的同时,进一步设计其与 ICD 的随机对照研究,为重新评估 ICD 在 HF 患者中的一级预防作用提供理论依据。有理由相信,随着研究的深入,有望实现室性心律失常及心脏性猝死治疗的革命性突破。

#### 参考文献

- [1] Landstrom AP, Dobrev D, Xht W. Calcium signaling and cardiac arrhythmias [J]. *Circ Res*, 2017, 120(12):1969-1993.
- [2] Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining risk of sudden death in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1):41-51.
- [3] 刘滔,徐俊波,吴镜. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的新进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3):483-486.
- [4] Desai AS, McMurray JJ, 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.
- [5] Campbell DJ. Long-term neprilysin inhibition - implications for ARNIs [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3):171-186.
- [6] Mullens W, Martens P. Exploiting the natriuretic peptide pathway to preserve glomerular filtration in heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6):S2213177918302178.
- [7] Campbell DJ. Neprilysin inhibitors and bradykinin [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018, 5:257.
- [8] Kario K. The sacubitril/valsartan, a first-in-class, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI): potential uses in hypertension, heart failure, and beyond [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(1):5.
- [9] Ryan JW, Berryer P, Chung AY, et al. Characterization of rat pulmonary vascular aminopeptidase P in vivo: role in the inactivation of bradykinin [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 269(3):941-947.
- [10] Piedimonte G, Nadel JA, Long CS, et al. Neutral endopeptidase in the heart. Neutral endopeptidase inhibition prevents isoproterenol-induced myocardial hypoperfusion in rats by reducing bradykinin degradation [J]. *Circ Res*, 1994, 75(4):770-779.
- [11] Sarrias A, Bayes-Genis A. Is sacubitril/valsartan (also) an antiarrhythmic drug [J]. *Circulation*, 2018, 138(6):551-553.
- [12] Curcio A, Torella D, Iaconetti C, et al. MicroRNA-1 downregulation increases connexin 43 displacement and induces ventricular tachyarrhythmias in rodent hypertrophic hearts [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e70158.
- [13] de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition as compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):395-402.
- [14] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, Feb 20. DOI: 10.1007/s00392-019-01440-y [Epub ahead of print].
- [15] Vicent L, Juárez M, Martín I, et al. Ventricular arrhythmic storm after initiating sacubitril/valsartan [J]. *Cardiology*, 2018, 139(2):119.
- [16] Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, et al. QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death [J]. *Br Heart J*, 1993, 70(1):43-48.
- [17] Langenickel TH, Jordaan P, Petrucci J, et al. Single therapeutic and supratherapeutic doses of sacubitril/valsartan (LCZ696) do not affect cardiac repolarization [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(8):917-924.

收稿日期:2019-03-27