

沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭治疗中的研究进展

潘东 罗勇

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

【摘要】心力衰竭是各类心脏疾病的终末阶段,既往尽管使用了临床指南推荐的治疗,心力衰竭患者的愈后仍欠佳。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦是一种新型的治疗心力衰竭药物,因其卓越的疗效,越来越受到人们关注,现就沙库巴曲缬沙坦作用机制、临床研究结果、临床指南推荐及使用方案等方面做一阐述。

【关键词】沙库巴曲缬沙坦;血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;心力衰竭

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.003

Sacubitril/valsartan in Treatment of Heart Failure

PAN Dong, LUO Yong

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Heart failure is the end stage of various kinds of heart diseases. Although the treatment recommended by the clinical guidelines has been used, the treatment effect of heart failure is still unsatisfactory. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan is a new type of heart failure treatment drug. Due to its excellent curative effect, it has attracted more and more attention. In this article, the mechanism, clinical research results, clinical guidelines recommendation and administration plan were discussed.

【Key words】Sacubitril/valsartan; Angiotensin receptor neprilysin inhibitor; Heart failure

心血管疾病是发展中国家和发达国家高发病率和死亡率的主要原因,是人类可持续发展的主要障碍,2015 年心血管疾病死亡率仍居首位,高于恶性肿瘤及其他疾病^[1]。心力衰竭(heart failure, HF)作为各种心脏疾病的终末阶段^[2],其高发病率和死亡率相关,因此构成了重大的公共卫生问题。中国目前 HF 患者平均年龄为(66 ± 15)岁,呈上升趋势^[3],尽管在治疗方面取得了进展, HF 发病率和死亡率仍高(5 年生存率为 50%)^[4],在资源有限的情况下,药物治疗仍然是主要的治疗选择。沙库巴曲缬沙坦(sacubitril/valsartan, SAC/VAL)是近年来 HF 治疗上一个里程碑式的发现,在大量临床试验中取得了优异结果,被各大 HF 药物指南推荐。

1 SAC/VAL 的作用机制

1.1 抑制利钠肽系统

随着对 HF 研究的深入,人们发现利钠肽系统的失衡也是 HF 的一个重要发病机制,利钠肽系统激活后通过舒张血管和抗心肌重塑,用于治疗 and 预防 HF

的进展^[5]。人类有三种利钠肽类:心钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)。ANP 可扩张血管和利尿排钠,对抗肾上腺素、肾素-血管紧张素和利钠肽系统的水、钠潴留效应。BNP 生理作用与 ANP 相似但较弱。HF 时心室壁张力增加, BNP 及 ANP 分泌明显增加,其增高的程度与 HF 的严重程度呈正相关,可作为评定 HF 进程和判断预后的指标。其中 ANP 和 BNP 作用于利钠肽受体-A,激活环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G 信号通路,产生抑制交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、扩血管、利尿等一系列保护心脏作用^[6]。利钠肽主要通过利钠肽 C 型受体和脑啡肽酶(enkephalinase, NEP)途径代谢,其中 ANP 和 CNP 主要经过利钠肽 C 型受体的代谢,而 NEP 途径主要承担 BNP 的代谢,当发生 HF 时, NEP 代谢途径成为降解利钠肽的主要途径^[7]。沙库巴曲是一种前体药物,进入体内后代谢成有活性的 NEP 抑制剂 LBQ657^[8],因其具有抑制 NEP

的作用,减少利钠肽的降解,使利钠肽浓度升高,进而扩张血管、降低血压、抑制心肌肥厚、抑制肾素和醛固酮的释放、降低心脏前后负荷、改善心室重塑^[9],同时还可能导致心肌环磷酸鸟苷生成增加,因此可改善心肌舒张和减少肥大,从而共同对抗 HF 患者过度刺激的神经激素状态^[10],这导致血管收缩、钠潴留和不良心室重塑减少,可能在 HF 患者中产生有利的临床结局。

1.2 抑制 RAAS

20 世纪在认识 HF 发生和发展的神经激素系统包括交感神经系统和 RAAS 方面取得了重大进展^[5], RASS 激活作为 HF 发病的重要机制之一,血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)可阻断经血管紧张素转换酶和非血管紧张素转换酶途径产生的血管紧张素 II 和血管紧张素 1 受体结合,阻断 RASS 的效应。SAC/VAL 由 ARB 缬沙坦和 NEP 抑制剂沙库巴曲组成,按分子计数以 1:1 混合而成^[11],来自该新型复方制剂研究和实验室数据表明,同时存在 NEP 抑制和血管紧张素受体阻断效应^[12],SAC/VAL 的有效成分之一缬沙坦,作为一种血管紧张素受体拮抗剂,通过抑制 RASS 发挥对 HF 的治疗作用^[13]。

2 关于 HF 的临床研究

2.1 射血分数保留性心力衰竭

SAC/VAL 治疗 HF 患者的安全性和有效性的最早临床数据来自 PARAMOUNT 试验,该研究共纳入 301 例 NYHA 心功能分级为 II ~ III 级的射血分数保留性心力衰竭患者,随机双盲分为服用 SAC/VAL 和缬沙坦组,试验结果显示 SAC/VAL 组的氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平下降更明显。随访 36 周后,SAC/VAL 治疗组左心房大小和心功能分级明显改善^[14],本研究的结果证明了 SAC/VAL 的安全性及其对心肌损伤和左心房重构的有益作用。PARAGON-HF 试验纳入约 4 800 例射血分数保留性心力衰竭患者,同样分为 SAC/VAL 组与缬沙坦组,其主要终点事件是观察心血管病死亡和因 HF 住院^[15]。最终结果虽然提示两组在主要终点事件方面未见明显统计学差异,但 SAC/VAL 组相比缬沙坦组主要终点事件的发生率降低了 13% (RR 0.87, 95% CI 0.75 ~ 1.01, $P = 0.059$)^[16],主要以 HF 住院率的降低更为明显,次要终点事件方面,SAC/VAL 组与缬沙坦组相比,SAC/VAL 组具有更多的临床获益^[16]。研究还发现 SAC/VAL 组疗效具有人群异质性,其中女性亚组主要复合终点事件降低 27%,左室射血分数 < 57% 的患者获益更大,其主要

复合终点事件下降 22%^[16]。

2.2 射血分数降低性心力衰竭

PARAMOUNT 试验和其他研究的成功促成了另一项关于 HF 的里程碑式的 PARADIGM-HF 试验研究。PARADIGM-HF 研究最终纳入的 8 399 例射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者(左室射血分数 $\leq 5\%$),入组患者分为依那普利组和 SAC/VAL 组,研究结果显示,SAC/VAL 组与依那普利组患者相比,心血管死亡风险下降了 20%,因 HF 住院风险下降了 21%^[17]。次要结局方面,SAC/VAL 组与依那普利组相比,堪萨斯心脏病问卷(KCCQ)总评分下降更多,全因死亡风险降低 16%,SAC/VAL 组在减少患者因 HF 恶化住院、降低 NT-proBNP 水平或门急诊就诊方面与依那普利组相比有优势^[17]。同时在 PARADIGM-HF 研究中,中国共有 16 个医学中心参与该研究,一共纳入 353 例患者^[18]。中国亚组分析显示,与依那普利组相比,SAC/VAL 组发生心血管死亡复合终点或因 HF 住院更少,其中显著降低心血管死亡的风险,但首次 HF 住院率略高。中国亚组 SAC/VAL 组呈现出更少发生全因死亡、更少发生 HF 症状和体力活动受限程度恶化的趋势^[18]。

2.3 急性 HF 的研究

PIONEER-HF 试验的目的是评价 SAC/VAL 与依那普利治疗因急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)住院的患者的疗效,PIONEER-HF 试验纳入 129 个研究中心的 881 例因 AHF 入院,初步诊断为急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)的患者。待血流动力学稳定后,分为 SAC/VAL 组和依那普利组。主要结局指标是观察患者 NT-proBNP 的变化情况,最终结果在因 ADHF 住院的 HFrEF 患者中,早在第 1 周时,SAC/VAL 组的 NT-proBNP 浓度降低幅度大于依那普利组,最终结果也证明了 SAC/VAL 治疗导致 NT-proBNP 浓度的降低幅度大于依那普利治疗。次要结局指标中两组之间肾功能恶化、高钾血症、症状性低血压和血管性水肿的发生率无显著差异^[19]。TRANSITION 研究目的是评估 AHF 血流动力学稳定后的患者开始使用 SAC/VAL 的耐受性和最佳时间点^[20],最终 19 个国家的 1 002 例因 AHF 或慢性 HF 急性起病的成年患者纳入该研究,血流动力学稳定后根据 SAC/VAL 的给药时间分为出院前和出院后组,最终出院前组 493 例患者和出院后组 489 例患者接受了研究药物治疗。10 周的开放标签治疗期结果显示出院前组与出院后组分别有 224 例(45.4%)患

者和 248 例(50.7%)患者达到 200 mg,每日两次的目标剂量,两组患者的早期起效耐受性具有可比性^[20]。随访 26 周后,两组达到目标剂量比例为 53.2% 和 60.7%,平均给药剂量两组分别为 140 mg 和 147 mg,其接受 SAC/VAL 目标剂量治疗的平均时间分别为 16.6 周和 17.2 周^[21],该研究证实了在发生 ADHF 事件后使用 SAC/VAL 的耐受性和安全性,说明对近期因 ADHF 入院的患者早期使用 SAC/VAL 无论是在医院还是出院后都是可行的^[21]。

3 临床指南推荐及使用方案

3.1 指南推荐现状

在 2016 年重点更新的 HF 指南中,AHA/ACC 将 SAC/VAL 推荐治疗 HFrEF (I 类推荐 B~R 证据)^[22-23],2016 年欧洲心脏病学会 HF 指南推荐使用 SAC/VAL 作为血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)替代治疗(I B 类推荐)^[24]。加拿大心血管学会是第一个将 SAC/VAL 用于 HF 患者的组织,在其 2017 年更新的 HF 管理指南中,加拿大指南建议在 HFrEF 患者中使用 SAC/VAL 替代 ACEI 或 ARB^[25]。2018 中国 HF 指南同样推荐以 SAC/VAL 替代 ACEI/ARB,以进一步减少 HF 的发病率及死亡率(I,B)^[26]。

3.2 使用方案

目前未使用 ACEI 或 ARB 的患者、既往使用低剂量这些药物的患者、重度肾损害患者[估算肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]和中度肝损害患者(Child-Pugh 分级 B 级,7~9 分)推荐起始剂量为 50 mg,每日两次。2~4 周剂量可加倍至目标维持剂量 200 mg,每日两次,患者可耐受,轻度或中度肾损害和轻度肝损害(Child-Pugh A 级)不需要调整起始剂量,但不建议在重度肝损害(Child-Pugh C 级,10~15 分)患者中使用^[22,24,27],如果既往服用 ACEI,则建议停用 ACEI 36 h 后开始服用,以减轻血管性水肿风险,目前关于 SAC/VAL 试验大多数都是针对成年 HF 患者,对儿童 HF 研究较少,一个多中心试验 PANORAMA-HF 试验将研究 SAC/VAL 在治疗左心室收缩功能降低的儿童是否优于依那普利。该试验设计的细节最近已发表,本研究的结果可能为目前临床上治疗儿童慢性 HF 提供指导^[28]。

4 前景

一项研究预计 2030 年美国管理 HF 的费用约为 700 亿美元^[29]。另一项研究显示,与其他高昂的心血管介入治疗相比,SAC/VAL 具有成本效益^[30]。从

Daunia 心力衰竭登记研究中招募的 HF 患者,SAC/VAL 组住院次数减少,可使住院治疗费用降低约 1/10,在前一年至少有一次因 HF 而住院的受试者中,可使住院治疗费用降低约一半^[31],同时在一项成本效益分析中,与依那普利相比,SAC/VAL 效果更优^[32]。最新一项研究也证明了与 ACEI/ARB 治疗相比,SAC/VAL 患者的治疗有可能改善临床结局并减轻经济负担,2012 年中国的 HF 患者所花费的疾病成本在中低收入国家中为最高,占全球 HF 疾病总成本的 5.01%^[33],故 SAC/VAL 作为能减轻 HF 患者的疾病负担、提高 HF 患者的生命质量的抗 HF 药物,前景可观。

5 结论

既往 HF 药物治疗主要以“金三角”:ACEI/ARB、 β 受体阻断剂和醛固酮拮抗剂为主,SAC/VAL 作为一种新的血管紧张素受体 NEP 双重抑制剂,在既往许多研究中已证明其显著降低慢性 HF 患者全因死亡率、心血管死亡率以及 HF 住院率,大量试验也为治疗各种 HF 提供了循证医学证据,SAC/VAL 不仅在治疗效果方面优势明显,同时能明显降低 HF 治疗费用,因此尽管目前 SAC/VAL 的应用率不高,但相信在不久的将来,SAC/VAL 将在 HF 药物治疗中占据重要地位。

参考文献

- [1] 张健,张宇辉.射血分数保留的心力衰竭治疗进展[J].心血管病学进展,2019,40(2):161-165.
- [2] Raj L, Adhyaru B. An evidence-based review of recent advances in therapy for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)[J]. Postgrad Med,2016,92(1094):726-734.
- [3] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J].中国循环杂志,2017,32(6):521-530.
- [4] Shearer F, Lang CC, Struthers AD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure[J]. Clin Pharmacol Ther,2013,94(4):459-467.
- [5] Yandrapalli S, Aronow WS, Mondal P, et al. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan[J]. Arch Med Sci,2017,13(5):1207-1216.
- [6] Buggey J, Mentz RJ, Devore AD, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure: mechanistic action and clinical impact[J]. J Card Fail, 2015,21(9):741-750.
- [7] Fu S, Ping P, Wang F, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure[J]. J Biol Eng,2018,12(1):2.
- [8] Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens[J]. Eur J Heart Fail,2016,18(9):1193-1202.
- [9] Menendez JT. The mechanism of action of LCZ696[J]. Card Fail Rev,2016,2(1):40-46.
- [10] Yandrapalli S, Andries G, Biswas M, et al. Profile of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives[J]. Vasc Health Risk Manag,2017,13:369-382.

- [11] Hegde LG, Yu C, Madhavi C, et al. Comparative efficacy of AHU-377, a potent neprilysin inhibitor, in two rat models of volume-dependent hypertension [J]. *BMC Pharmacol*, 2011, 11(1):1-2.
- [12] Almulleh A, Marbach J, Chih S, et al. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2017, 7(6):108-113.
- [13] 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.
- [14] Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7):471-482.
- [15] Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, et al. PARAGON-HF-angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(7):471-482.
- [16] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [17] 崔晓通, 周京敏, 葛均波. PARADIGM-HF 研究结果解读[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(2):203-205.
- [18] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6):539-548.
- [19] Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8):998-1007.
- [20] Wachter R, Pascual-Figal D, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan and optimisation of evidence-based heart failure therapies after hospitalisation for acute decompensated heart failure: An analysis of the TRANSITION study[R]. Poster presentation (P773) at ESC Congress 2019, Paris France.
- [21] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 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.
- [22] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an 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*, 2016, 134(13):e282-e293.
- [23] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(12):1167.
- [24] Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of heart failure [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(11):1342-1343.
- [25] 中华医学会心血管病分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):769-789.
- [26] No author listed. Correction to: 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *Circulation*, 2016, 134(13):e298.
- [27] Shaddy R, Canter C, Halnon N, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study) [J]. *Am Heart J*, 2017, 193:23-34.
- [28] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):e38-e360.
- [29] Gaziano TA, Fonarow GC, Claggett B, et al. Cost-effectiveness analysis of sacubitril/valsartan vs enalapril in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(6):666.
- [30] Correale M, Monaco I, Ferraretti A, et al. Hospitalization cost reduction with sacubitril-valsartan implementation in a cohort of patients from the Daunia Heart Failure Registry [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 22:102-104.
- [31] King JB, Shah RU, Bress AP, et al. Cost-effectiveness of sacubitril-valsartan combination therapy compared with enalapril for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(5):392-402.
- [32] Albert NM, Swindle JP, Buysman EK, et al. Lower hospitalization and health-care costs with sacubitril/valsartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-receptor blocker in a retrospective analysis of patients with heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(9):e011089.
- [33] Cook C, Cole G, Asaria P, et al. The annual global economic burden of heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3):368-376.

收稿日期:2019-05-18