

沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中的临床应用与展望

程家元¹ 殷跃辉^{1,2}

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆 400010)

【摘要】沙库巴曲缬沙坦作为首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 在高血压及心力衰竭中具有确切的治疗效果, 同时在心律失常及肺动脉高压等心血管疾病中表现出潜在的治疗效果, 现就该药物在心血管疾病中的临床应用与展望进行综述。

【关键词】沙库巴曲缬沙坦; 心力衰竭; 高血压; 心律失常; 肺动脉高压

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.007

Clinical Application and Prospect of Sacubitril Valsartan in Cardiovascular Diseases

CHENG Jiayuan¹, YIN Yuehui^{1,2}

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】As the first angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, sacubitril valsartan has a good therapeutic effect on hypertension and heart failure, and has potential effect on other cardiovascular diseases such as arrhythmia and pulmonary hypertension. Therefore, this paper reviews the clinical application and prospect of this drug in cardiovascular diseases.

【Key words】Sacubitril valsartan; Heart failure; Hypertension; Arrhythmia; Pulmonary hypertension

随着中国人口老龄化及城镇化进程的加速, 高血压、心力衰竭(心衰)及心律失常等心血管疾病的患病人数持续上升, 据推算现患人数为2.9亿, 且其致死率高于肿瘤及其他疾病, 长期居于中国疾病谱首位。虽然目前已有众多心血管药物应用于临床, 但上述心血管疾病的治疗效果仍不理想, 其中成人高血压控制率为16.8%, 并且心衰和心律失常的患病率随年龄增加显著上升^[1]。既往研究^[2]显示心血管疾病在发生和发展中伴有神经体液因素的异常改变, 其中包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的异常激活。沙库巴曲缬沙坦作为首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 在治疗上有独特的优势, 近10年的研究表明, 其在治疗高血压及心衰中具有确切的治疗效果, 且现有研究提示该药物在心律失常和肺动脉高压中亦存在潜在作用, 故本文就该药物在不同的心血管病中的应用与展望进行综述。

1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

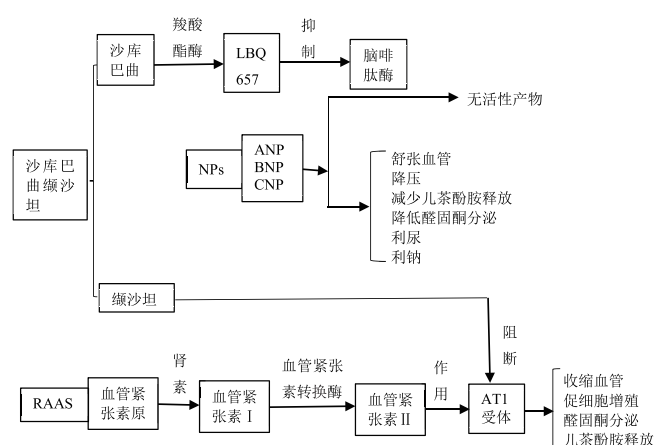
沙库巴曲缬沙坦是以1:1的摩尔比例将沙库巴曲和缬沙坦以钠盐复合物的形式结合, 口服吸收后沙库巴曲代谢为脑啡肽酶抑制剂, 增强利尿钠肽(natriuretic peptides, NPs)的作用, 而缬沙坦抑制RAAS, 二者共同调节心血管的神经内分泌系统, 产生舒张血管、利尿、利钠、降压和调节细胞增殖等作用(见图1)^[3]。

2 沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病的临床应用与展望

2.1 高血压方面

流行病学调查发现中国约25%的心血管疾病可归因为高血压, 血压水平与心血管风险呈直接、独立和连续的正相关关系, 故降压即可带来心血管获益。其次, 亚洲高血压患者往往具有高盐摄入及盐敏感性, 沙库巴曲缬沙坦在缬沙坦降压的基础上, 通过脑啡肽酶抑制剂进一步抑制RAAS、利尿、利钠和舒张血管而加强降压, 并产生心血管保护作用, 减少心血管不良事件的发生。

Kusaka等^[4]在不同盐摄入的自发性高血压大鼠中发现,与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦的降压效果更好,且可降低心肌炎症水平,具有改善心肌肥厚、冠状动脉重构及血管内皮功能障碍等心血管保护作用。Ruilopec等^[5]在短期(8周)临床试验中发现,与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦可更好地降低收缩压、舒张压、脉压差以及24小时动态血压,同时具有较好的安全性。Kario等^[6]在亚洲人群中开展的短期临床试验显示,不同剂量沙库巴曲缬沙坦的降压效果均明显优于缬沙坦,随着沙库巴曲缬沙坦的剂量增加,其降压表现更好,并且小剂量组的脉压差和24小时动态血压的降低幅度更为明显。Supasyndh等^[7]进一步在亚洲高血压患者中发现,长期(52周)使用沙库巴曲缬沙坦亦具有显著的降压效果和良好的安全性。对于顽固性高血压患者,该药物亦有显著的降压效果^[8]。结合荟萃分析^[9]结果,与缬沙坦等血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)类降压药物相比,沙库巴曲缬沙坦的降压效果及安全性亦得到肯定。其中一项网状荟萃分析^[10]更是纳入利尿剂、RAAS抑制剂和沙库巴曲缬沙坦等五种降压药物,结果显示沙库巴曲缬沙坦降低收缩压的效果明显优于利尿剂。因此,无论在短期还是长期的降压效果上,沙库巴曲缬沙坦均优于单用ARB,对于高血压合并或不合并糖尿病、肾功能不全和动脉粥样硬化等心血管疾病,均可产生直接的降压获益以及心血管保护作用,并且在亚洲人群中,该药物的降压表现更好,考虑其可能成为基于亚洲人群特点的、更好的降压选择。



注: LBQ657为沙库巴曲的活性代谢产物——脑啡肽酶抑制剂; ANP(心房钠肽)、BNP(脑钠肽)、CNP(C型利钠肽)均为NPs,可被脑啡肽酶降解为无活性产物; AT1受体:血管紧张素Ⅰ型受体。

图1 沙库巴曲缬沙坦作用机制简述

2.2 心衰方面

心衰是指任何原因造成的心肌损伤,致使心脏结

构和功能发生改变,在疾病早期常伴有RAAS的异常激活,呈代偿性改变,但随着疾病进展,则逐渐发生心肌重构等失代偿性改变。虽然临床上对于心衰的药物治疗已不断优化并形成以RAAS抑制剂和 β 受体阻滞剂等为基础的综合治疗^[11],但心衰患者的死亡率及再住院风险仍居高不下,因此需寻求新的解决方案。近来,PARADIGM-HF研究^[12-13]纳入8 442例射血分数降低性心衰(HFrEF)患者,比较沙库巴曲缬沙坦与依那普利的疗效差异,结果显示沙库巴曲缬沙坦降低心血管病死亡和心衰再住院风险约20%,明显优于依那普利,其中亚组分析显示中国患者与整体研究结果基本一致。PARAMOUNT研究^[14]则纳入射血分数保留性心衰(HFpEF)患者,结果显示治疗12周时沙库巴曲缬沙坦组的血浆氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)下降程度显著高于缬沙坦组,同时沙库巴曲缬沙坦组治疗后的左室容积和NYHA分级均得到显著改善,这一点在PROVE-HF研究^[15]亦得到证实。并且PROVE-HF研究显示随着沙库巴曲缬沙坦的使用时间延长,血浆NT-proBNP下降程度及左室容积改善效果逐渐明显。而在临床应用中,由于患者的基线情况与上述研究存在差异,该药物是否仍有相似的疗效呢? Tan等^[16]在近16 000例HFrEF患者中回顾性比较沙库巴曲缬沙坦与单药血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/ARB的疗效差异,结果显示该药物亦显著降低全因死亡率及心衰再住院风险,且亚组分析显示无论既往是否服用RAAS抑制剂,不同性别及年龄均有相似的治疗获益。即不论是在前瞻性临床研究,还是在真实世界中,沙库巴曲缬沙坦均显著降低HFrEF患者的临床硬终点(死亡和心衰再住院)发生风险,并改善HFpEF患者的心脏室壁张力以及心功能分级,那么该药物在急性心衰上是否仍有类似的疗效呢? PIONEER-HF研究^[17]纳入急性失代偿性HFrEF患者,在血流动力学稳定后,比较沙库巴曲缬沙坦与依那普利的疗效差异,结果显示沙库巴曲缬沙坦可更快、更显著地降低血浆NT-proBNP水平,并在短期内显著降低临床硬终点风险。因此,沙库巴曲缬沙坦不管是用于慢性心衰,还是用于急性心衰患者血流动力学稳定后的治疗,与单独使用RAAS抑制剂相比,均表现出显著的治疗获益,且不论是3周内快速滴定,还是6周内缓慢滴定至目标剂量,该药物均显示出与其他心衰药物相当的安全性及耐受性^[18],使其成为调节心衰患者神经体液因素的重要药物。故《2018年中国心力衰竭诊断和治疗指南》将沙库巴曲缬沙坦作为I(B)类推荐,作为心衰患者的一线治疗。

2.3 心律失常方面

目前认为心律失常一方面可作为部分心衰的重要起

因,另一方面则是心衰后期的主要并发症。既往研究发现随着心衰的进展,心房和心室等心脏结构扩大,同时心肌不应期离散度增加,传导的异质性增加及纤维化的进展,进而促成心律失常的发生^[19]。沙库巴曲缬沙坦可通过调节细胞增殖以改善心肌重构,包括左房容积及左室容积的改善^[14-15],即具有改善心律失常发生基质的潜在作用。结合在PARADIGM-HF研究^[12]中近20%的死亡为心脏性猝死,而沙库巴曲缬沙坦可显著降低死亡风险,侧面提示该药物具有降低恶性心律失常发生的作用。同时Martens等^[20]与de Diego等^[21]在沙库巴曲缬沙坦治疗的HFrEF患者中发现,室性期前收缩、室性心动过速或心室颤动以及非持续性室性心动过速的发生次数显著下降,且植入型心律转复除颤器放电次数明显减少,亦提示该药物在治疗心衰的同时,具有减少室性心律失常发生的作用。其次,Madrid等^[22]与Yin等^[23]已提供众多临床数据证实RAAS抑制剂具有降低心房颤动(房颤)电复律术后的复发率及孤立性房颤的复发率,而沙库巴曲缬沙坦不仅兼顾RAAS抑制剂的治疗,结合NPs逆转心脏重构的作用^[24],使其对于左房内径及容积等房颤解剖学重构的改善更是比单用RAAS抑制剂明显^[14]。因此,不论是在改善心律失常的发生基质上,还是在减少房颤复发及室性心律失常的发生上,沙库巴曲缬沙坦均在侧面表现出治疗获益,故在未来的心律失常领域中,该药物可能作为心律失常疾病的上游治疗而扩大临床应用范围。

2.4 肺动脉高压方面

肺动脉高压是一大类以平均肺动脉压力及肺血管阻力进行性升高的恶性肺血管疾病,可导致右心衰竭甚至死亡。研究表明肺动脉高压患者中内源性NO水平显著降低,一方面可伴有NO受体和缩血管物质内皮素表达上调,另一方面可合并电压依赖性K⁺通道功能失调,包括K⁺外流减少及细胞内Ca²⁺浓度增加,两方面共同作用产生肺动脉高压。目前关于肺动脉高压的靶向治疗包括NO通路,而NPs可作用于NO通路,通过显著增加NO水平激活鸟苷酸环化酶而增加环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平,后者通过减少细胞内Ca²⁺水平而产生舒张血管的作用。Hobbs等^[25]进行的一项随机、双盲和对照临床试验显示脑啡肽酶抑制剂可升高心房钠尿肽(atrial natriuretic polypeptide, ANP)及cGMP水平,同时降低肺血管阻力。而沙库巴曲缬沙坦的活性代谢产物也可升高ANP及cGMP水平,从而间接产生舒张肺动脉的作用,且ANP具有抑制血管内皮细胞及平滑肌细胞增殖的作用,具有对抗缩血管物质的收缩血管作用,因此更能有效地降低肺动脉压力水平^[26]。部分案例报道^[27]发现在心衰合并肺动脉高压患者

中,沙库巴曲缬沙坦可降低平均肺动脉压力、肺毛细血管楔压和肺动脉舒张压差。并且Corazza等^[28]进一步在沙库巴曲缬沙坦治疗的肺动脉高压患者中发现,治疗后的平均肺动脉压力、肺毛细血管楔压及肺血管阻力具有显著统计学意义的改善。综上,沙库巴曲缬沙坦不仅存在肺动脉高压疾病治疗的理论基础,而且在临床治疗中亦从侧面观察到肺动脉高压指标的显著改善,提示该药物在肺动脉高压疾病中具有潜在治疗效果。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦对神经体液机制具有独特的双重抑制作用。在心血管疾病的治疗中,不仅对高血压及心衰具有确切的治疗效果,而且该药物还能在降低血压的基础上,进一步改善动脉、心房及心室重塑,表现出对室性心律失常、房颤及肺动脉高压等心血管疾病的潜在治疗作用。相信通过不断的临床试验,这种疗效会得到进一步的论证,从而扩大该药物在心血管疾病中的应用范围,为众多的心血管疾病患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Volpe M, Tocci G, Battistoni A, et al. Angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor (ARNI): new avenues in cardiovascular therapy[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2015, 22(3): 241-246.
- [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] Kusaka H, Sueta D, Koibuchi N, et al. LCZ696, angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor, ameliorates high-salt-induced hypertension and cardiovascular injury more than valsartan alone[J]. Am J Hypertens, 2015, 28(12): 1409-1417.
- [5] 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(9722): 1255-1266.
- [6] Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Hypertension, 2014, 63(4): 698-705.
- [7] Supasyndh O, Sun N, Kario K, et al. Long-term (52-week) safety and efficacy of sacubitril/valsartan in Asian patients with hypertension[J]. Hypertens Res, 2017, 40(5): 472-476.
- [8] Aronow WS. Approaches for the management of resistant hypertension in 2020[J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(1): 3.
- [9] Li Q, Li L, Wang F, et al. Effect and safety of LCZ696 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of 9 RCT studies[J]. Medicine, 2019, 98(28): e16093.
- [10] Ye L, Yang X, Hu J, et al. Impact of antihypertensive agents on arterial stiffness in hypertensive patients[J]. Int J Cardiol, 2018, 273: 207-212.
- [11] 廖梦阳, 袁璟, 廖玉华. 开启心力衰竭治疗的新纪元——3类神经激素拮抗剂的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(7): 583-585.
- [12] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of

- occlusion[J]. JACC Cardiovasc Interv,2017,10(21):2198-2206.

[18] Yang YC,Aung TT,Khan S,et al. Utility of intracardiac echocardiography to diagnose infective endocarditis[J]. J Investig Med High Impact Case Rep,2019,7:2324709618822075.

[19] Takashima A,Ogata T,Yamada H,et al. Intracardiac echocardiography-guided biopsy of a lipomatous cardiac tumor arising from the interatrial septum[J]. Circ J,2017,81(10):1553-1555.

[20] Zanolini M,Dello Russo A,Saccocci M,et al. Endomyocardial biopsy guided by intracardiac echocardiography as a key step in intracardiac mass diagnosis[J]. BMC Cardiovasc Disord,2018,18(1):15.

收稿日期: 2020-03-17

(上接第 916 页)

- patients in 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*,2014,16(7):817-825.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Januzzi JL,Prescott MF,Butler J,et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JAMA*,2019,322(11):1-11.
- [16] Tan NY,Sangaralingham LR,Sangaralingham SJ,et al. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*,2020,8(1):43-54.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Eckardt L,Haverkamp W,Johna R,et al. Arrhythmias in heart failure:current concepts of mechanisms and therapy[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000,11(1):106-117.
- [20] 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*, 2019,108(10):1074-1082.
- [21] de Diego C,González-Torres L,Núñez JM,et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition 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.
- [22] Madrid AH,Marín IM,Escobar Cervantes C,et al. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*,2004,5(3):114-120.
- [23] Yin Y,Dalal D,Liu Z,et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*,2006,27(15):1841-1846.
- [24] 张舒珊. 心房颤动与钠尿酸家族最新研究进展[J].*心血管病学进展*, 2018,39(3):442-445.
- [25] Hobbs AJ,Moyes AJ,Baliga RS,et al. Neprilysin inhibition for pulmonary arterial hypertension:a randomized,double-blind,placebo-controlled, proof-of-concept trial[J]. *Br J Pharmacol*,2019,176(9):1251-1267.
- [26] Clements RT,Vang A,Fernandez-Nicolas A,et al. Treatment of pulmonary hypertension with angiotensin II receptor blocker and neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan[J]. *Circ Heart Fail*,2019,12(1):e005819.
- [27] de Simone V,Guarise P,Zanotto G,et al. Reduction in pulmonary artery pressures with use of sacubitril/valsartan[J]. *J Cardiol Cases*,2019,20(5):187-190.
- [28] Corazza F,Ceccarelli A,Vitale G,et al. Changes in hemodynamic profile in patients with severe systolic dysfunction treated with sacubitril-valsartan[J]. *Eur J Heart Fail*,2019,21(suppl 1):422.
- 收稿日期: 2020-02-13

收稿日期: 2020-02-13