

## 沙库巴曲缬沙坦在高血压治疗中的研究进展

王晓旭 羊镇宇

(南京医科大学附属无锡人民医院心内科, 江苏 无锡 214000)

**【摘要】**沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂类药物,国内外早已有其应用于慢性心力衰竭患者的指南,在2020年国际高血压学会(ISH)发布的最新版全球高血压实践指南中明确提出,血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂可替代血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂用于高血压人群中射血分数降低性心力衰竭的治疗。在中国,心脑血管死亡人数占总死亡人数的40%,而高血压是第一危险因素。在对心力衰竭患者的随访中也发现,高血压是导致心力衰竭患者住院的首位原因。在中国因为人口老龄化,60岁以上的老年人中,高血压患病率有可能达到60%。现就其在高血压治疗方面的研究进行阐述。

**【关键词】**高血压;沙库巴曲缬沙坦;脑啡肽酶抑制剂;血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.02.011

## Study of LCZ696 in Hypertension

WANG Xiaoxu, YANG Zhenyu

(Department of Cardiology, Wuxi People's Hospital, Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

**【Abstract】**LCZ696 is an angiotensin receptor enkephalin inhibitor (ARNI), which has been used in the guidance of chronic heart failure patients at home and abroad, and it was clearly proposed in the latest edition of Global Hypertension Practice Guidelines published by the International Society of Hypertension (ISH) in 2020 that ARNI can replace angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in hypertensive patients. Cardiovascular and cerebrovascular deaths account for 40% of the total number of deaths in China, and hypertension is the first risk factor. In the follow-up of patients with heart failure, it was also found that hypertension was the first cause of hospitalization of patients with heart failure. In China, because of the aging population, the prevalence of hypertension may reach 60% in the elderly over 60 years old. This article will review its research on the treatment of hypertension.

**【Key words】**Hypertension; LCZ696; Enkephalin inhibitor; Angiotensin II receptor blocker

在中国高血压人群已超过3亿,高血压可导致心、脑、肾等多种靶器官损害。尽管高血压治疗药物种类繁多,但中国高血压患者的治疗现状仍不乐观,血压达标率低;部分难治性高血压患者血压难以得到有效控制,加上中国高龄化问题,一部分地区习惯高盐饮食,长期血压控制不佳导致靶器官损害,使得对高血压治疗的难度加大。沙库巴曲缬沙坦作为一种应用于射血分数降低性心力衰竭(心衰)(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的药物,在各国慢性心衰的指南中得到了推荐,但在高血压患者的治疗中仍有争议。随着越来越多的研究证实其在高血压治疗领域的应用,这为难治性高血压患者提供了一种新的治疗策略和选择。

### 1 沙库巴曲缬沙坦的双重作用机制

利尿钠肽(natriuretic peptide, NP)、肾素-血管紧张

素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统对于心血管稳态的调节至关重要。肾小球入球小动脉球旁细胞分泌肾素,肾素可作用于血管紧张素原,使其分泌血管紧张素(angiotensin, Ang)I, AngI在血管紧张素转换酶的作用下产生 AngII, AngII与受体结合可使醛固酮分泌增加,小动脉平滑肌收缩,去甲肾上腺素浓度增加,水钠潴留,最终引起血压升高。而缬沙坦可直接阻止 AngII与受体结合,从而达到降压的作用。NP在体内的代谢途径之一为脑啡肽酶(enkephalinase, NEP)对其的降解。NEP抑制剂(AHU377)在体内分解为LBQ657(沙库巴曲缬沙坦活性形式),其作用于NEP,抑制其对NP的降解,使NP含量增加<sup>[1]</sup>。NP主要通过作用于NP受体发挥扩张血管、利尿排钠、抗有丝分裂和抗交感神经兴奋等生理作用。

此外, NP 还可对抗 RAAS 产生的缩血管效应和血管加压素系统的水钠潴留效应。总之, 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI) 既可抑制 RAAS 又可通过抑制 NEP 提高 NP 水平, 这种双重神经内分泌系统抑制作用机制为沙库巴曲缬沙坦在临床的应用提供了理论支持。

## 2 沙库巴曲缬沙坦用于治疗原发性高血压安全、有效

Cheung 等<sup>[2]</sup> 为期 8 周的随机、双盲的研究中发现, 与奥美沙坦 (一种血管紧张素受体抑制剂) 相比, 沙库巴曲缬沙坦在降低动态血压和诊室血压值方面更有效, 且安全性相当。Huo 等<sup>[3]</sup> 为期 8 周的试验证实, 沙库巴曲缬沙坦 200 mg/d 或 400 mg/d 比奥美沙坦 20 mg/d 能有效降低轻中度高血压患者的血压值, 且安全性、耐受性良好。Supasyndh 等<sup>[4]</sup> 为期 52 周的安全性、有效性研究中表明, 长期的沙库巴曲缬沙坦治疗是安全有效可耐受的。最常见的不良事件是鼻咽炎, 血管水肿为 1 例而且持续 2.5 h 后即缓解, 无死亡的病例报告。鼻咽炎发生率与 Huo 等<sup>[3]</sup> 的研究结果相近, 但眩晕发生率更高, 无因为不良事件终止研究的病例报告。与单独应用氨氯地平相比, 沙库巴曲缬沙坦与/不与氨氯地平合用都显示出了更强的降压效果, 降低收缩压的有效性为 90.6%。Schmieder 等<sup>[5]</sup> 为期 12 周和 52 周的研究都表明沙库巴曲缬沙坦安全性、耐受性良好, 且能持续降压。长期的高血压会导致心肌肥厚和左心室重塑。ARNI 可通过中断 Ang II 受体信号通路, 减少细胞外基质重构, 减轻内皮功能紊乱和炎症, 对于长期高血压心肌重构有益。这都表明了沙库巴曲缬沙坦对于高血压的治疗是安全有效的。

## 3 沙库巴曲缬沙坦降低收缩压更有效

SPRINT 研究<sup>[6]</sup> (由美国国立卫生研究院等机构发起的大样本量独立研究) 强调收缩压降低至 120 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa) 可降低死亡风险和减少轻中度高血压患者非死亡心血管事件。PARAGON-HF 研究<sup>[7]</sup> 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 亚组中发现: 基线及平均值 SBP 120~129 mm Hg 组主要终点事件及心肌梗死或卒中的风险均最低, 且停药风险也最低。可见收缩压的降低对于心衰及其他并发症发生和发展至关重要。PARAGON-HF 研究<sup>[7]</sup> 中对 4 795 例患者进行分析, 随机化 4 周后与缬沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦即可使 SBP 较基线明显降低, 幅度达 5.2 mm Hg。这表明沙库巴曲缬沙坦相比单药缬沙坦治疗高血压在降低 SBP 方面更有优越性。多变量分析矫正后发现 SBP 的变化可能与 N 末端脑钠肽前体的变化相关。

## 4 沙库巴曲缬沙坦治疗重度高血压

2010 年 *Lancet* 中发表的一项随机、双盲、安慰剂对照

试验, 纳入 1 328 例 18~75 岁轻中度高血压患者的研究结果表明: 在轻中度高血压患者中, 沙库巴曲缬沙坦的降压效果优于缬沙坦<sup>[8]</sup>。沙库巴曲缬沙坦呈剂量依赖性, 降低血压值效果相比缬沙坦更明显, 且在第 1 周即开始显著。在一项为期 8 周的多中心开放试验中<sup>[9]</sup>, 纳入高血压患者 35 例 (纳入标准 180 mm Hg 和/或舒张压  $\geq$  110 mm Hg)。从基线开始接受沙库巴曲缬沙坦 200 mg, 1 次/d 治疗, 如果血压未得到良好控制, 2 周后将剂量上调至 400 mg, 或 4 周后血压达标 (收缩压 <140 mm Hg 和/或舒张压 <90 mm Hg) 且无任何安全问题时将沙库巴曲缬沙坦上调至 400 mg。使用沙库巴曲缬沙坦 400 mg 4 周后未实现收缩压 <140 mm Hg 和/或舒张压 <90 mm Hg 的受试者可加用除血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/Ang II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 和包含 ACEI/ARB 固定剂量外的抗高血压药。评估第 8 周收缩压与舒张压变化及因不良事件停药的发生率。结果发现在安全性方面 48.7% (17 例) 的患者出现至少 1 种不良事件, 包括鼻咽炎、低磷酸肌酸和高尿酸血症。眩晕、高血压或其他低血压相关的症状未见, 无血管性水肿 (ACEI 类药物常见不良反应)、无死亡或因不良反应停药事件病例报告。有效性方面: 沙库巴曲缬沙坦在治疗期间效果持续, 即从第 1 周开始即有血压降低 (第 1 周末收缩压降低 18.7 mm Hg, 舒张压降低 10.3 mm Hg), 第 8 周末最为显著 (第 8 周末收缩压降低 35.3 mm Hg, 舒张压降低 22.1 mm Hg)。由此得出结论: 沙库巴曲缬沙坦总体耐受性良好, 尤其适用于降低严重高血压患者的收缩压和脉压。

## 5 沙库巴曲缬沙坦治疗老年人高血压

老年人由于动脉管壁硬化及调节机制的衰退其血压呈“收缩压高、脉压差大和血压变异大”等特点。在一项为期 14 周的随机、双盲研究中<sup>[10]</sup>, 受试者首先接受 1 次/d 的沙库巴曲缬沙坦 100 mg 或奥美沙坦 10 mg 治疗, 在第 4 周时增加剂量至沙库巴曲缬沙坦 200 mg 或奥美沙坦 20 mg。第 10 周时对于血压值仍 >140/90 mm Hg 的受试者上调剂量为沙库巴曲缬沙坦 400 mg 或奥美沙坦 40 mg。沙库巴曲缬沙坦表现出平均坐位收缩压和脉压比奥美沙坦降低更为显著, 而且两组安全性及耐受性相当。另外一项为期 52 周的多中心、双盲、随机试验纳入年龄  $\geq$  60 岁、收缩压高压和脉压 >60 mm Hg 的人群, 随机接受 1 次/d 的沙库巴曲缬沙坦 200 mg 或奥美沙坦 20 mg 治疗, 4 周后强制滴定至双倍剂量, 对于此后血压值未达标的患者使用氨氯地平及氢氯噻嗪治疗。结果表明从基线至第 12 周, 与奥美沙坦相比, 沙库巴曲缬沙坦组收缩压和脉压的降幅更加明显, 平均动态血压的降幅更明显, 且夜间血压降幅更大, 两组耐受性均良好。Williams 等<sup>[11]</sup> 的研究表明: 在改善中心主动脉血流动

力学和功能方面,沙库巴曲缬沙坦更加有助于改善收缩压高的老年患者的血流动力学,并且提供的获益超过 RAAS 抑制剂单药的治疗效果。

## 6 沙库巴曲缬沙坦治疗盐敏感性高血压

盐敏感性高血压 (salt-sensitive hypertension, SSH) 人群在中国高血压患者中不是少数,有研究显示中国大部分地区人均每天盐摄入量在 12 ~ 15 g 及以上,高钠膳食是这部分高血压人群的特点。在 Wang 等<sup>[12]</sup>的研究中,72 例 SSH 患者分别接受 1 次/d,为期 4 周的沙库巴曲缬沙坦 400 mg 与缬沙坦 320 mg 的治疗。结果发现在短期内沙库巴曲缬沙坦相比缬沙坦在利尿排钠方面更为显著,这可能与改变 SSH 患者 N 末端脑钠肽前体水平有关。从而得出结论:沙库巴曲缬沙坦在降低 SSH 患者的诊室或动态血压方面更有优越性。

## 7 沙库巴曲缬沙坦治疗高血压合并肾功能不全的患者

NP、RAAS 和交感神经系统对心血管和肾脏都有重要作用。当药物作用使血压降低时,肾髓质血流随之减少,使尿钠重吸收增加,这无疑会使药物降压作用减弱。而沙库巴曲缬沙坦可直接作用于平滑肌细胞使血管舒张,作用于肾小管增加肾髓质血流量,使尿钠增加。Ito 等<sup>[13]</sup>发现,沙库巴曲缬沙坦在第 8 周的时候可显著降低高血压合并慢性肾脏病患者的收缩压和舒张压,且治疗前后肾脏相关指标无明显差异。另一项研究中,在治疗组与对照组肾小球滤过率相似的前提下,沙库巴曲缬沙坦组在应用 8 周后相关指标均明显降低,相比对照组再入院率更低。在 PARADIGM-HF 试验中也证实了与依那普利治疗的患者相比,使用沙库巴曲缬沙坦治疗的患者肾小球滤过率下降速度更慢,水钠潴留、交感神经系统兴奋和 RAAS 的激活是治疗高血压合并慢性肾脏病的关键<sup>[14-15]</sup>。沙库巴曲缬沙坦通过肾脏调节利尿排钠,促进水、电解质的平衡,降低肾小球内压力,使蛋白尿降低,使肾小球滤过率衰退减缓。这既保护了肾脏同时又起到良好的降压效果。

## 8 讨论

基于循证医学证据,2019 年欧洲最新心衰共识推荐:沙库巴曲缬沙坦可替代 ACEI/ARB 作为起始治疗。但沙库巴曲缬沙坦能否代替某种抗高血压药作为高血压起始治疗仍有争议。鉴于目前中国高血压患者的达标率低,大部分患者需 2 ~ 3 个药物的联合治疗,所以单片复方制剂已成为很多高血压治疗指南或专家共识的首选推荐,沙库巴曲缬沙坦作为一种 ARB 和 NEP 抑制剂的共晶化合物,起到了两种药物作用机制的协同效应。沙库巴曲缬沙坦有望在顽固性高血压、难治性收缩期高血压的治疗中占有其一席之地,在高血压合并心衰的治疗中可作为首选推荐。当然,沙库巴曲缬沙坦能否列入高血压的一线用药还需积累更多

的研究证据,相信随着医改的深入,关于价格等因素将会得到有效的解决。沙库巴曲缬沙坦在高血压领域的应用一定会给临床医师提供一种新的选择。

## 参考文献

- [1] Ye L, Wang J, Chen Q, et al. LCZ696, a promising novel agent in treating hypertension (a meta-analysis of randomized controlled trials) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64):107991-108005.
- [2] Cheung DG, 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.
- [3] Huo Y, Li W, Webb R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension; a randomized, double-blind, 8-week study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(1):67-76.
- [4] Supasundh 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.
- [5] Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension; the results of a randomized, double-blind, active-controlled study [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44):3308-3317.
- [6] Chang AR, Holly K, Wei G, et al. Effects of intensive blood pressure control in patients with and without albuminuria: post hoc analyses from SPRINT [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(8):1121-1128.
- [7] Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial [J]. *Circ Heart Fail*, 2018, 11(7):e004962.
- [8] 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.
- [9] Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor: the first clinical experience in patients with severe hypertension [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18(4):308-314.
- [10] Supasundh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly Asian patients ( $\geq 65$  years) with systolic hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(12):1163-1169.
- [11] Williams B, Cockcroft JR, 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.
- [12] Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 69(1):32-41.
- [13] Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction [J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(4):269-275.
- [14] Kaplinsky E. After having changed the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: what are the latest evidences with sacubitril valsartan? [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(2):151-155.
- [15] Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7):547-554.

收稿日期:2020-07-16