

沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭患者室性心律失常影响的研究进展

杨锐雪 叶强

(西南医科大学附属医院心血管内科, 四川 泸州 646000)

【摘要】心力衰竭(心衰)是所有心血管疾病的终末阶段。心力衰竭可导致室性心律失常增加从而增加死亡率。沙库巴曲缬沙坦是治疗心力衰竭的新药,它能够改善心力衰竭的症状,降低住院率及死亡率。研究也发现相比于血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂,沙库巴曲缬沙坦表现出抗室性心律失常的作用。现就沙库巴曲缬沙坦对心力衰竭患者室性心律失常影响的研究进展进行综述。

【关键词】沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;室性心律失常

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.006

Effects of Sacubitril/Valsartan on Ventricular Arrhythmia in Patients with Heart Failure

YANG Ruixue, YE Qiang

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

【Abstract】Heart failure is the end-stage manifestation of all cardiovascular diseases. Heart failure could lead to increasement of ventricular arrhythmias and mortality. Sacubitril/valsartan is a new drug for the treatment of heart failure. It can improve the symptoms of heart failure, reduce hospitalization and mortality. Studies have also found that sacubitril/valsartan exhibit anti-ventricular arrhythmia effects compared to angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin Ⅱ receptor blockers. This article reviews the research progress of the effects of sacubitril/valsartan on ventricular arrhythmia in patients with heart failure.

【Key words】Sacubitril/valsartan; Hear failure; Ventricular arrhythmia

近年,心力衰竭(心衰)在药物和器械治疗方面取得巨大进展,但仍有较高死亡率。心衰患者心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)发生率高,SCD 约占射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者中的 40%~45%,约占射血分数正常的心力衰竭患者的 20%^[1]。SCD 多系室性心律失常(ventricular arrhythmia, VA)如心室颤动、室性心动过速所致。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitors, ARNI)沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)在临床试验中已被证实能显著降低心衰患者 SCD 发生率^[2-5],治疗效果优于单用血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ACEI/ARB)。最近研究发现 ARNI 降低 SCD 发生率可能与其抗 VA 的作用有关。现通过综述 ARNI 治疗心衰患者中 VA 的研究进展,为临床提供参考。

1 ARNI 的作用机制

沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂 AHU377 和

ARB 缬沙坦以 1:1 合成的盐复合物,可同时作用于心衰激活的两种途径:阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和对利钠肽系统正性效应^[6]。利钠肽系统要由心房钠尿肽、脑利尿钠肽和 C 型利尿钠肽组成。心房钠尿肽和脑利尿钠肽由心肌细胞分泌,主要与利尿钠肽受体 A 特异性结合,通过环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G 信号通路介导各种下游信号级联反应,具有提高肾小球滤过率,抑制肾素及醛固酮分泌、扩张血管和利尿排钠作用,有助于减少容量负荷和降低动脉血压,抑制心脏交感神经兴奋,并且具有抗心肌成纤维细胞增殖和抗心肌纤维化的作用。在生理条件下,各型利尿钠肽与利尿钠肽受体 C 结合,大部分通过利尿钠肽受体 C 介导的内化作用被清除,少部分通过脑啡肽酶水解作用而迅速降解。在心衰患者中,各型利尿钠肽经利尿钠肽受体 C 介导的清除途径饱和,经脑啡肽酶降解成为利尿钠肽的主要清除途径,组成 ARNI 的脑啡肽酶抑制剂 AHU377 通过抑制脑啡肽酶可增加

循环中的利尿钠肽,此时促进利尿钠肽系统的正性效应,起到提高肾小球滤过率,抑制肾素及醛固酮分泌,扩张血管和利尿排钠作用,有助于减少容量负荷和降低动脉血压,抑制心脏的交感神经兴奋,降低血压并抑制心脏重构^[7]。

ARB 类代表药物缬沙坦通过阻断血管紧张素 II (Ang II) 1 型受体抑制 Ang II 介导的血管收缩和肾小管的水钠重吸收,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统对压力感受性反射的调控,降低交感神经兴奋性,从而发挥降低血压、抗炎、抗纤维化和抗心肌肥厚的作用。脑啡肽酶抑制剂作为抑肽酶可增加 Ang II 以及缓激肽的水平,减弱利尿钠肽的正性效应。但由于与 ARB 类药物协同作用,可抑制 Ang II 以及缓激肽,从而对心衰治疗起到 1+1>2 的治疗效果。

2 ARNI 改善心衰症状及降低 SCD

ARNI 可改善 HFrEF 患者症状及减少 SCD。PARADIGM-HF 研究表明,与依那普利相比,ARNI 在降低全因死亡率、心血管死亡率、SCD 发生率、心衰死亡率和住院率以及改善心衰症状的严重程度方面有明显的优势^[4]。近期更新的全球各地区心衰治疗指南中,均建议使用沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB,为 I 级推荐。PARADIGM-HF 的亚组分析还显示,与依那普利相比,ARNI 组心衰患者 SCD 发生率下降 20%,这在有或没有植入植入型心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 的患者中无差异^[2]。Rohde 等^[3]通过对 PARADIGM-HF 研究中 88 399 例 HFrEF 患者进行评估,将其分为 ICD 组和无 ICD 组,采用特异性 Cox 模型和竞争性风险分析方法,结果显示 ARNI 能降低装有 ICD 心衰患者的 SCD 风险 ($HR = 0.49$, 95% CI 0.25 ~ 0.99)。Xie 等^[5]的一项网络荟萃分析纳入了 69 229 例 HFrEF 患者的共 21 项临床随机对照研究显示,与安慰剂组相比,ARNI 能降低心衰患者住院率及全因死亡率 ($OR = 0.67$, 95% CI 0.48 ~ 0.86), 其次是 ACEI/ARB ($OR = 0.80$, 95% CI 0.71 ~ 0.89)。

3 ARNI 对心衰患者中 VA 的影响

ARNI 可减少心衰患者中包括持续性室性心动过速、非持续性室性心动过速 (non-sustained ventricular tachycardia, NSVT)、心室颤动和高室性期前收缩负荷的发生率。de Diego 等^[8]对 150 例安装有 ICD 的 HFrEF 患者的前瞻性研究表明,与 ACEI/ARB 类药物前 6 个月用药期间对比,患者使用 ARNI 治疗了后 6 个月,可观察到恰当的 ICD 电击减少 (0.8% vs 6.7%, $P < 0.02$)、NSVT 减少 (5.4 ± 5.0 vs 15.0 ± 1.7 , $P < 0.002$) 和每小时的室性期前收缩数减少 (33 ± 12 vs 78 ± 15 , $P < 0.0003$)。Martens 等^[9]的一项回顾性研究表明在 151 例装有 ICD 或心脏再同步化治疗的 HFrEF 患者

中,ARNI 治疗后患者的室性心动过速/心室颤动负荷下降 (个体次数: 19 vs 10, 总次数: 51 vs 14, P 均 < 0.001), 恰当的 ICD 电击次数减少 (16 vs 6, $P < 0.001$), NSVT 负荷降低 (7.7 ± 11.8 vs 3.7 ± 5.4 , $P < 0.001$)。然而,也有研究表明 ARNI 可能不能减少心衰患者 VA。El-Battrawy 等^[10]对 59 例装有 ICD 或心脏再同步化治疗的 HFrEF 患者的一项 12 个月前瞻性研究表明,VA 持续增加 (心室颤动从 27.6% 增加到 29.3%, 室性心动过速从 12% 增加到 13.8%, NSVT 从 26.6% 增加到 33.3%), 其认为 ARNI 不能降低 HFrEF 患者快速性 VA 的风险。

3.1 ARNI 对 VA 影响的作用机制

3.1.1 ARNI 改善心衰患者心脏重构及机制

ARNI 通过逆转心衰患者心脏重构从而减少 VA 的发生。Martens 等^[9]的一项回顾性研究统计结果发现,在接受 ARNI 治疗的安装了 ICD 或心脏再同步化治疗除颤仪的心衰患者中,NSVT 和室性期前收缩负荷越低,心衰患者逆转重构程度 (表现为左室射血分数改善程度) 越高 (二者 P 均 < 0.05), 提示 ARNI 减少 VA 的作用可能与心室逆重构有关。Peng 等^[11]在对主动脉狭窄的心衰小鼠模型的研究中表明,ARNI 通过调节去乙酰化酶 3/锰超氧化物歧化酶途径改善氧化应激和压力超负荷引起的病理性心脏重构。Iborra-Egea 等^[12]利用计算机系统生物学技术探寻出 ARNI 通过协同作用于细胞内 8 个主要位点 (FAK1、P85K、PK3CD、PK3CA、AKT1、THRA、G3K3 β 和 AKT3) 从而起到抗心肌细胞死亡和改善心室重塑的作用。Burke 等^[13]对小鼠左心室压力超负荷心衰模型的研究表明,ARNI 可通过使心肌细胞患者中蛋白激酶 G 信号的恢复,抑制与成纤维细胞转化相关的 Rho 信号激活,阻断心脏成纤维细胞的激活和增殖而减少心肌纤维化,起到改善心室重塑的作用。

3.1.2 ARNI 对心肌电生理的影响

ARNI 可通过对心肌细胞电生理作用从而减少患者 VA 的发生。Valentim Gonçalves 等^[14]在对 35 例心衰患者的一项前瞻性研究表明,ARNI 治疗 6 个月后发现 QTc 间期缩短 (451.9 ms vs 426.0 ms, $P < 0.001$), QRS 波群时限缩短 (125.1 ms vs 120.8 ms, $P = 0.033$), 机械离散指数显著降低 (88.4 ms vs 78.1 ms, $P = 0.036$) (被定义为每个左室节段的 16 个时间间隔的标准差)。Okutucu 等^[15]对 48 例心衰患者的回顾性研究表明,与雷米普利相比,ARNI 治疗 1 个月后的心衰患者 QTc [(415.2 ± 19.7) ms vs (408.5 ± 20.8) ms, $P = 0.022$]、Tp-e [(100.7 ± 13.8) ms vs (92.9 ± 12.1) ms, $P < 0.001$]、Tp-e/QTc (0.242 ± 0.028 vs 0.227 ± 0.029 , $P = 0.003$) 均有明显改善。Chang 等^[16]对心肌梗死后心

衰大鼠模型的研究,通过电生理学研究方法,与依那普利治疗的心肌梗死后心衰的大鼠组相比较,ARNI 的治疗组显著降低了 VA 诱导率[11% ($n=9$) vs 100% ($n=6$), $P=0.001$],并通过蛋白质印迹法发现 ARNI 治疗的心衰小鼠中 ERG、KCNE1 和 KCNE2 等钾通道蛋白表达的上调,表明 ARNI 通过对钾通道蛋白上调从而起到抗 VA 作用。Chang 等^[17]对心肌梗死后心衰家兔模型的另一研究显示,通过电生理学及双电压钙光学标测研究方法,发现与缬沙坦组和安慰剂组相比,ARNI 组诱导 VA 交替的动作电位持续时间明显较短,细胞内钙 τ 常数较短,导致室性心动过速/心室颤动诱发率降低,蛋白质分析表明与安慰剂组相比,ARNI 治疗降低了磷酸化钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的表达(0.30 ± 0.25 vs 1.00 ± 0.23 , $P<0.001$),该研究表明 ARNI 可能通过对钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 调节起到抗 VA 的作用。

3.2 ARNI 可能潜在的促心律失常作用

Okutucu 等^[18]近期发表的 1 例病例报告提示 1 例 59 岁纽约心功能分级 III 级的射血分数降低的冠心病男性患者,于 4 年前安置 ICD 作为一级预防,在沙库巴曲缬沙坦治疗 1 周后出现恶性心律失常,患者主要症状是反复的晕厥发作(3 次发作 <24 h),ICD 提示 3 次心室颤动和同时发生的 3 次适当 ICD 电击。在过去 3 年中,患者无任何心律失常发作或心衰住院,且近期无电解质失衡。停沙库巴曲缬沙坦治疗,行冠状动脉造影排除可能的心肌缺血。患者未出现任何新的心律失常发作,室性期前收缩消失。而另外 Vicent 等^[19-20]前后报道追踪了 14 例在使用沙库巴曲缬沙坦后发生的 VA,排除其他可能致 VA 的原因后,考虑沙库巴曲缬沙坦后致心律失常的可能。上述临床病例表明在极少数心衰患者,ARNI 使用较短时间具有潜在的致 VA 作用,但无进一步的临床证据证明其因果关系。目前明确了沙库巴曲缬沙坦有减少心衰患者 VA 的作用,但最初开始使用会不会存在致心律失常的副作用,仍值得进一步探索。

4 总结与展望

在 HFrEF 的治疗中,ARNI 被公认为能降低心衰患者的死亡率及住院率,改善患者预后,提高生存质量。目前研究发现 ARNI 长期应用具有抗心律失常的作用,但 ARNI 是因心衰症状的改善、心室逆重构而间接的抗心律失常作用还是本身具有直接抗心律失常作用,仍需进一步探索。

参考文献

[1] Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, et al. Risk stratification of sudden cardiac death in patients with heart failure: an update[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11): 436.

[2] Desai AS, McMurray JJV, 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.

[3] Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/valsartan and sudden cardiac death according to implantable cardioverter-defibrillator use and heart failure cause[J]. *JACC Heart Fail*, 2020, 8(10): 844-855.

[4] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the 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*, 2013, 15(9): 1062-1073.

[5] Xie W, Zheng F, Song X, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers for heart failure with reduced ejection fraction or left ventricular dysfunction: Network meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 205(205): 65-71.

[6] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124.

[7] Ferrari R, Cardoso J, Fonseca MC, et al. ARNIs: balancing “the good and the bad” of neuroendocrine response to HF[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5): 599-610.

[8] de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez 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.

[9] 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.

[10] El-Battrawy I, Pilsinger C, Liebe V, et al. Impact of sacubitril/valsartan on the long-term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1582.

[11] Peng S, Lu XF, Qi YD, et al. LCZ696 ameliorates oxidative stress and pressure overload-induced pathological cardiac remodeling by regulating the Sirt3/MnSOD pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9815039.

[12] Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach[J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2017, 3(1): 12.

[13] Burke RM, Lighthouse JK, Mickelsen DM, et al. Sacubitril/valsartan decreases cardiac fibrosis in left ventricle pressure overload by restoring PKG signaling in cardiac fibroblasts[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(4): e005565.

[14] Valentim Gonçalves A, Pereira-da-Silva T, Galrinho A, et al. Antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement?[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 869.

[15] Okutucu S, Sabanoglu C, Yetis Sayin B, et al. Switching from ramipril to sacubitril/valsartan favorably alters electrocardiographic indices of ventricular repolarization in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Acta Cardiol*, 2020, 75(1): 20-25.

[16] Chang PC, Lin SF, Chu Y, et al. LCZ696 therapy reduces ventricular tachyarrhythmia inducibility in a myocardial infarction-induced heart failure rat model[J]. *Cardiovasc Ther*, 2019, 2019: 6032631.

[17] Chang PC, Wo HT, Lee HL, et al. Sacubitril/valsartan therapy ameliorates ventricular tachyarrhythmia inducibility in a rabbit myocardial infarction model[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(6): 527-537.

[18] Okutucu S, Oto A. A electrical storm after initiating sacubitril/valsartan: arrhythmic paradox[J]. *Cardiology*, 2019, 142(1): 24-25.

[19] Vicent L, Juarez M, Martin I, et al. Ventricular arrhythmic storm after initiating sacubitril/valsartan[J]. *Cardiology*, 2018, 139(2): 119-123.

[20] Vicent L, Juarez M, Bruna V, et al. Clinical profile and ventricular arrhythmias after sacubitril/valsartan initiation[J]. *Cardiology*, 2019, 142(1): 26-27.

收稿日期: 2021-01-17