

沙库巴曲缬沙坦应用于心力衰竭的研究进展

尚小童¹ 刘晓堃²

1 华北理工大学 2 唐山市工人医院心内三科

DOI:10.12238/bmtr.v2i4.2640

[摘要] 心力衰竭是各类心血管疾病的终末阶段,尽管应用临床指南推荐疗法,但患者预后仍较差。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦是心力衰竭治疗领域的一种新型药物,因其使用在治疗中的卓越疗效,受到人们的广泛关注。现就沙库巴曲缬沙坦作用机制、临床研究结果、临床指南推荐等作一综述。

[关键词] 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 脑啡肽酶; 综述

中图分类号: R692.5 **文献标识码:** A

Research Progress of Sacubitril and Valsartan in Heart Failure

Xiaotong Shang¹ Xiaokun Liu²

1 North China University of Science and Technology

2 The Third Cardiovascular Internal Medicine, Tangshan Gongren Hospital

[Abstract] Heart failure is the terminal stage of various cardiovascular diseases. Although clinical guidelines recommend therapies are used, the prognosis of patients is still poor. The angiotensin receptor enkephalinase inhibitor sacubitril and valsartan is a new type of drug in the field of heart failure treatment. It has received widespread attention because of its excellent efficacy in the treatment. This article reviews the mechanism of sacubitril and valsartan, clinical research results, and clinical guidelines recommendations.

[Key words] heart failure; sacubitril and valsartan; neprilysin; review

心力衰竭(heart failure, HF)是一种以呼吸困难、易疲劳和液体潴留为特征的临床综合征。它源于结构、功能和神经体液因素之间的稳态失衡,在病理损伤后导致的心室充盈或射血受损。HF作为各种心血管疾病的终末阶段,死亡率高于部分恶性肿瘤,已经成为21世纪心血管学科面临的最严峻挑战之一,成为难以攻克的难题。尽管应用临床指南推荐疗法,在治疗方面取得了进展,但仍然保持较高的发病率、死亡率及医疗费用。因此,在一个具有里程碑式意义的临床试验PARADIGM-HF中,研究证实血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)沙库巴曲缬沙坦(sacubitril valsartan)与依那普利组相比,可显著改善射血分数降低心力衰竭(HFrEF)病人的预后^[1],于2017年7月在我国获批上市,主要用于HF的治疗。本研究对沙库巴曲缬沙坦的作

用机制、临床研究结果、临床指南推荐作一综述。

1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

1.1 抑制脑啡肽酶(NEP)

随着研究的不断深入,人们发现利钠肽系统失衡是HF发病的一个重要机制。利钠肽系统被激活后可舒张血管和减轻心室重构及纤维化,通过改善血管内皮功能及逆转血管的重塑用于治疗及预防HF的进展^[2]。利钠肽系统包括心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和C型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)。ANP主要储存于心房,可舒张血管、利钠利尿,对抗肾上腺素、肾素-血管紧张素及利钠肽系统的水钠储留效应。BNP主要储存于心室肌内,其分泌量的高低与心室肌的充盈有关,HF时心室壁张力增加,ANP及BNP的分泌量明显增加,其

增高程度与HF的严重程度呈正相关,可用来评定HF进程,作为判断预后的指标,其生理作用与ANP类似但较弱。ANP及BNP能发挥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)、排钠、利尿、扩血管等一系列保护心脏的有益作用^[3]。利钠肽主要通过NEP和利钠肽C型受体途径代谢,其中ANP和CNP主要通过C型受体代谢,而BNP主要经过NEP的途径代谢。当发生HF时,降解利钠肽的主要途径为NEP途径^[4]。沙库巴曲(AHU377)是一种前药,摄入人体后代谢成为有活性的NEP抑制剂即LBQ657^[5],因其作用为抑制NEP,降低利钠肽的降解,从而降低血压、扩张血管、降低心脏前后负荷、抑制肾素和醛固酮的释放、改善心肌重塑^[6]。

1.2 抑制RAAS

RAAS系统激活作为HF发病的重要机

制, RAAS系统激活后使血管紧张素 II 及醛固酮分泌增加, 使心肌、血管内皮细胞、血管平滑肌发挥一系列的变化, 即组织和细胞的重塑。血管紧张素 II 促进新的收缩蛋白合成, 醛固酮增加胶原纤维的合成, 使心肌间质纤维化。血管内皮细胞分泌一氧化氮的能力降低, 影响血管舒张, 平滑肌细胞增生使管腔狭窄, 这些因素会不断加重心肌损伤, 同时激活神经体液机制而形成恶性循环。血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 能抑制肾素-血管紧张素系统 (RAS), 改善和延缓心室重塑, 同时抑制缓激肽的降解, 减少 HF 患者代偿性神经体液的不利因素, 延缓 HF 的进展, 降低远期死亡率^[7]。ARB 抑制 RAS 效应与 ACEI 相关, 但缺少抑制缓激肽的作用, 避免如干咳、血管性水肿等副作用, 因此, ARB 效果不完全类似于 ACEI。

2 关于 HF 的临床研究

2.1 射血分数保留性慢性心力衰竭

关于沙库巴曲缬沙坦在 HF 治疗中安全性和有效性的最早临床数据来自 PARAMOUNT 试验^[8], PARAMOUNT 研究共选取 301 例 NYHA 心功能分级 II ~ IV 级、N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平升高的射血分数保留性心力衰竭病人, 这项随机双盲试验, 研究对象分为服用沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦组, 治疗 12 周时研究结果显示沙库巴曲缬沙坦组 NT-proBNP 水平下降更明显, 而两组不良事件相似。治疗 36 周时, 沙库巴曲缬沙坦组患者左房大小及心功能分级较缬沙坦组显著改善^[9], 证明了沙库巴曲缬沙坦的安全性及对心肌损伤、左房重构的有益作用。PARAGON-HF 研究是一项随机、双盲、III 期临床试验, 共纳入 4829 例射血分数保留性心力衰竭病人, 分为沙库巴曲缬沙坦组及缬沙坦组, 旨在探究沙库巴曲缬沙坦是否可用于射血分数保留性慢性心力衰竭病人的治疗。其终点事件主要为心血管死亡和总心衰住院率^[10]。次要终点事件为 NYHA 心功能分级、KCCQ 分数的变化, 首次出现复合肾脏终点事件的时间, 全因死亡的时间^[11]。PARAGON-HF 研究表明, 在射血分数保留的心力衰竭病人中, 沙库巴曲缬沙坦组与缬沙坦组治

疗在主要终点事件方面差异无统计学意义^[12], 在次要终点时间方面沙库巴曲缬沙坦组比缬沙坦组临床获益更大。此外, 使用沙库巴曲缬沙坦治疗的女性亚组获益更多, 且女性获益主要来自心衰住院减少^[13]。

2.2 射血分数降低性慢性心力衰竭

PARADIGM-HF 研究是一项多中心、随机、双盲 III 期临床试验, 共纳入 8442 例 NYHA 心功能分级 II ~ IV 级、射血分数下降 (左室射血分数 $\leq 40\%$, 后期变更为 $\leq 35\%$)、BNP 或 NT-proBNP 升高。经筛选期、单盲导入期后随机分为沙库巴曲缬沙坦 200mg 每日 2 次组或依那普利 10mg 每日 2 次组。研究的主要终点事件是心血管死亡或因心力衰竭再住院的复合终点。在 27 个月的随访后, 沙库巴曲缬沙坦组与依那普利组相比, 任何心源性死亡、因心力衰竭恶化而住院、全因死亡均显著降低, 并防止心力衰竭恶化, 提高活动耐力改善生活质量^[14]。越来越多的分析表明, 无论年龄、左室射血分数、收缩压、血糖状况、基线心力衰竭风险评分如何, 沙库巴曲缬沙坦均优于依那普利^[15], 且沙库巴曲缬沙坦在治疗中的临床益处不受性别、年龄、地理差异和心力衰竭病因 (缺血性和非缺血性) 的影响^[16]。

2.3 在急性心力衰竭的研究

PIONEER-HF 研究是一项多中心、随机、双盲 IV 期试验, 选取 884 例因急性失代偿性心力衰竭 (ADHF) 住院的射血分数降低性心力衰竭 (HFrEF) 病人 (LVEF $\leq 40\%$), 待血流动力学稳定后, 被随机分配为沙库巴曲缬沙坦组和依那普利组。研究的主要终点为观察病人 NT-proBNP 浓度的变化。次要终点为症状性低血压、高钾血症、血管性水肿的发生率的变化。结果显示: 在 HFrEF 病人中, 在开始治疗一周时, 发现沙库巴曲缬沙坦较依那普利能更大程度地降低 NT-proBNP。此外, 在次要终点指标中高钾血症、肾功能恶化、血管性水肿和症状性低血压的发生率, 两组之间无显著差异^[17]。

TRANSITION 研究是一项多中心、随机、单盲 IV 期试验, 选取 1002 例因 ADHF 住院的 HFrEF 病人, 讨论 ADHF 后血流动力

学稳定的 HFrEF 病人使用沙库巴曲缬沙坦治疗的起始时间点和耐受性。待血流动力学稳定后, 根据沙库巴曲缬沙坦的给药时间被分为出院前组和出院后组。研究结果显示, 在 ADHF 后稳定的住院或出院后不久的病人使用沙库巴曲缬沙坦耐受性良好, 是可行的^[18]。

3 指南推荐

在 2016 年集中更新的 HF 指南中, 欧洲心脏病学会 (ESC) HF 指南推荐使用沙库巴曲缬沙坦作为 ACEI 的替代治疗 (I B 类推荐)^[19]。2017 年加拿大心血管学会 HF 管理指南推荐在 HFrEF 病人中使用沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB。2018 年中国 HF 诊断和治疗指南也建议对沙库巴曲缬沙坦作 (I B 类推荐), 推荐将沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB^[20]。

4 结论

沙库巴曲缬沙坦作为一种新的神经内分泌系统不同靶点的双重抑制药, 在心力衰竭方面已获得治疗进展。但研究的焦点主要在心力衰竭方面, 为治疗心力衰竭提供了循证医学依据, 大量实验已证实其可显著降低慢性心力衰竭患者住院率及全因死亡率, 目前正在进行的各项临床研究不断完善, 沙库巴曲缬沙坦将在心血管等疾病的治疗方面占据更重要地位。

[参考文献]

- [1] McMurray J J V, Packer M, Desai A S, et al. The PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(11).
- [2] Srikanth Y, Aronow W S, Pratik M, et al. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/Valsartan[J]. Archives of Medical Science, 2017, 13: 1207-1216.
- [3] Buggey J, Mentz R J, Devore A D, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure: Mechanistic Action and Clinical Impact[J]. Journal of Cardiac Failure, 2015, 21(9): 741-750.

- [4]Fu S , Ping P , Wang F , et al. Synthesis,secretion,function,metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure[J].Journal of Biological Engineering,2018,12(1):2.
- [5]Senni M,Mcmurray J J V, Wachter R,et al.Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION,a double - blind, randomized comparison of two uptitration regimens [J].European Journal of Heart Failure,2016.
- [6] Hegde L G , 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 Pharmacology, 2011,11(1):1-2.
- [7]陆再英,钟南山.内科学.第7版[M].人民卫生出版社,2008:167-175.
- [8]Solomon S D , 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.
- [9]Solomon S D , Rizkala A R , Gong J,et al.Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Jacc Heart Failure,2017,5(7):471.
- [10]Scott D. Solomon, Adel R. Rizkala, Jianjian Gong,等.Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction:Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial[J].Jacc Heart Failure, 2017,5(7):471.
- [11]Yandrapalli S , Khan M H , Rochlani Y , et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy[J]. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease,2018,12(8).
- [12]Solomon S D , Mcmurray J J V , Anand I S,et al.Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. New England Journal of Medicine,2019,381(17):1609-1620.
- [13]Mcmurray J J V , Jackson A M,Lam C S P,et al.Effects of Sacubitril -Valsartan Versus Valsartan in Women Compared with Men with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction:Insights fromPARAGON-HF[J].Circulation,2019,141(5).
- [14]Srikanth Y, Gabriela A, Medha B,et al. Profile of sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives[J]. Vascular Health & Risk Management, 2017,13:369-382.
- [15]Srikanth Y, Aronow W S, Pratik M , et al. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan[J].Archives of Medical Science,2017,13:1207-1216.
- [16]Yandrapalli S , Khan M H , Rochlani Y , et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy[J].Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2018,12(8):217-231.
- [17]Kaplinsky E.After having changed the treatment of heart failure with reduced ejection fraction:what are the latest evidences with sacubitril valsartan?[J]. J Geriatric Cardiology, 2019,16(2):151-155.
- [18]Senni Michele,Wachter Rolf,Witte Klaus K et al.Initiation of sacubitril/ valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed(de novo)heart failure:a subgroup analysis of the TRANSITION study.[J].Eur.J.HeartFail,2020,22:303-312.
- [19]Ponikowski P , Voors A A , Anker S D , et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J].European Journal of Heart Failure,2016,18(8):891-975.
- [20]中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,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].中华心力衰竭和心肌病杂志,2018,2(4):196-225.

作者简介:

尚小童(1993--),女,汉族,天津市南开区人,硕士研究生,研究方向:心血管内科。