

沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中的多效性研究进展

王勉¹, 胡静静¹, 蔡兆斌^{2*} (1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.杭州市西溪医院, 杭州 310023)

摘要: 沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 它在拮抗血管紧张素 II 受体的同时抑制脑啡肽酶的降解, 大量临床试验资料表明它有潜力用于多种心血管疾病的治疗。熟悉沙库巴曲缬沙坦的临床应用, 对更好地开发沙库巴曲缬沙坦具有深远意义。本文检索近年来国内外相关的文献报道, 对沙库巴曲缬沙坦的药理作用及用于慢性射血分数降低的心力衰竭、慢性射血分数保留的心力衰竭的治疗以及其他方面如高血压、慢性肾功能不全、心肌梗死后的临床治疗及动物试验的相关进展进行综述。

关键词: 沙库巴曲缬沙坦; 药理机制; 心力衰竭; 高血压; 慢性肾功能不全

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)17-2236-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.17.024

引用本文: 王勉, 胡静静, 蔡兆斌. 沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中的多效性研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(17): 2236-2239.

Advances Research of Sacubitril-valsartan's Pleiotropic Effects on Cardiovascular Diseases

WANG Mian¹, HU Jingjing¹, CAI Zhaobin^{2*} (1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.Xixi Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310023, China)

ABSTRACT: Sacubitril-valsartan is the first-in-class angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, with dual action mechanism that is antagonistic angiotensin II receptor while inhibiting neprilysin. Datas from clinical studies of Sacubitril-valsartan suggest it has potential for the treatment of a variety of cardiovascular diseases. Familiar with the clinical application of Sacubitril-valsartan, has profound significance for the better development of it. According to the correlative reports in recent years, this paper reviewed it's pharmacologica mechanism and clinical or animal trials of the heart failure with reduced ejection fraction and heart failure with preserved ejection fraction and other aspects such as hypertension, chronic renal impairment, and following myocardial infarction.

KEYWORDS: Sacubitril-valsartan; pharmacological mechanism; ejection fraction; hypertension; chronic renal impairment

在中国, 随着人口老龄化加剧, 心衰患病率及死亡率呈明显升高趋势^[1]。目前我国心衰患病率为 0.9%, 约有 1 000 万的心衰患者^[2]。2014 年《中国心力衰竭诊断和治疗指南》指出, 在血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂黄金搭档基础上加用醛固酮受体拮抗剂, 成为治疗慢性射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)“金三角”药物^[3]。虽然这 3 类药物的联合应用可改善慢性心衰患者的预后, 但并未完全解决慢性心衰的治疗问题。根据 2011 年英国国家心血管预后研究所心衰审计报告, 心衰患者出院后 1 年全因病死率高达 33%, 即使应用优化的“金三角”治疗后, 1 年全因病死率仍>20%。心衰患者预后很差, 慢性心衰患者 5 年病死率>50%^[4]。2018 年 10 月新出版的《中国心力衰竭

诊断和治疗指南》中, 将血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)推荐为 I 类用药, 给心衰治疗开辟了一条新的途径^[2]。

1 沙库巴曲缬沙坦的药理机制

沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)是由诺华公司研发的全球首个 ARNI^[5], 由沙库巴曲和缬沙坦 2 种成分以 1:1 摩尔比例结合而成的钠盐复合物^[6]。它在拮抗血管紧张素 II 受体的同时抑制脑啡肽酶的降解: 缬沙坦抑制肾素血管紧张素醛固酮系统(the renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)^[7], 而沙库巴曲进入体内后在肝脏羧酸酯酶(CES-1)作用下分解为有活性的脑啡肽酶(neprilysin, NEPI)抑制剂 LBQ657, 具有抑制 NEPI 的作用^[8]。从而发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和促尿钠排泄等作用^[9]。

作者简介: 王勉, 女, 硕士生 Tel: 15757193745 E-mail: 837416390@qq.com
13958199333 E-mail: czbys@sina.com

*通信作者: 蔡兆斌, 男, 硕士, 主任医师 Tel:

1.1 抑制 RAAS 的血管紧张素 II 受体

心力衰竭时心排血量降低, 肾血流量也会随之减低, RAAS 即被激活。RAAS 的长期激活在心力衰竭发生、发展的病理生理学机制中发挥着十分重要的作用, 导致炎症反应和氧化应激反应活性增加, 从而促使心肌肥厚、间质纤维化, 心肌细胞凋亡, 最终导致心室重构^[10]。

沙库巴曲缬沙坦的成分缬沙坦可阻断血管紧张素 II 与受体结合, 抑制血管紧张素 II 的作用, 可达到扩张血管、排钠利尿、抑制交感神经兴奋的作用, 进而改善血流动力学^[11]; 也可改善心室重构、延缓心衰的进展, 改善预后^[10-11]。

1.2 抑制 NEPI

利钠肽是维持体内水钠平衡的神经内分泌激素家族, 包括心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 C 型利钠肽(C-type natriuretic peptide, CNP)^[12], 它们可以抗细胞增殖, 抑制 RAAS、减弱交感神经运动和降低血压。ANP 和 BNP 主要是在心室壁压力增强时由左心室释放, 作用于心脏、脉管系统、脑、肾脏和肾上腺等组织, 具有排钠利尿和舒张血管作用^[13]。CNP 存在于血管内皮细胞, 起到局部扩张血管和抗增殖作用。另外 P 物质和缓激肽也有减少心肌损伤, 保护心脏的功能^[14]。

NEPI 是一种能够降解包括利钠肽、肾上腺髓质素缓激肽、P 物质、降钙素基因相关肽等多种内源性血管活性肽的蛋白酶^[15]。心衰发生发展的主要机制是神经内分泌系统过度激活, 其中, 利钠肽被认为在心力衰竭发生发展中发挥重要作用^[16], 那么抑制 NEPI 提高利钠肽水平可能成为治疗心力衰竭的新靶点^[17]。但是 NEPI 使利钠肽降解最小化的同时, 也使得血管紧张素 I、II 和内皮素-1 浓度升高, 二者作用相互抵消, 故单独使用 NEPI 或对心力衰竭没有太大影响^[18]。而 ARNI 同时具有血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)和 NEPI 双重作用, 可以抑制血管紧张素的不利作用, 发挥利钠肽的有利作用^[19]。

2 沙库巴曲缬沙坦的临床应用

2.1 在 HFrEF 中的应用

PARADIGM-HF^[20]研究是一项随机、双盲、多中心的 III 期临床试验, 平均随访时间为 27 个月, 纳入 47 个国家和地区 8 400 多例 NYHA 分级为 II~IV 级的左室 HFrEF 患者, 纳入患者的标准为左

心室射血分数(LVEF)≤35%、利钠肽水平升高以及之前至少接受 4 周的依那普利(10 mg·d⁻¹)或同等剂量的 ACEI/ARB 类药物治疗, 观察的终点指标是因心力衰竭住院或因心血管疾病死亡。纳入患者被随机分到沙库巴曲缬沙坦组(200 mg, bid)和依那普利组(10 mg, bid)^[21]。结果显示, 沙库巴曲缬沙坦组出现心血管死亡或因心衰住院的人数较依那普利组减少[HR=0.8, 95%CI (0.73~0.87), P<0.001], 且在死亡患者中死于心血管疾病的比例较依那普利组降低[HR=0.8, 95%CI (0.71~0.89), P<0.001]。与依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦能降低 20%心血管死亡风险, 减少 21%因心衰住院风险(P<0.001), 还能减少心衰症状和活动限制(P=0.001)。接受沙库巴曲缬沙坦治疗的患者因心力衰竭恶化而住院的住院率降低 23%(P<0.001), 且较少需要植入心力衰竭装置或心脏移植。并且沙库巴曲缬沙坦通常耐受性良好, 与依那普利组的不良反应对比: 血清肌酐>2.5 mg·dL⁻¹(3.3% vs 4.5%)、血清钾>6.0 mmol·L⁻¹(4.3% vs 5.6%)、咳嗽(11.3% vs 14.3%), 都比依那普利组少。沙库巴曲缬沙坦组患者有更多的血管性水肿发作(19 例 vs 10 例), 但无统计学意义。该研究证实了 NEP、RAS 双通道调节是 HFrEF 治疗的新途径, 沙库巴曲缬沙坦对 HFrEF 患者的治疗效果明显优于依那普利, 以及良好的安全性和耐受性。2017 年 ACC/AHA/HFSA 和 2018 年中国心力衰竭指南更新均建议: 对于慢性 HFrEF 患者, 该药可替代 ACEI 或 ARB, 以进一步降低心力衰竭患者的住院率和死亡率, 并获得 I 类推荐。

2.2 在 HFpEF 中的应用

PARAMOUNT^[22]研究是 1 项随机、双盲、多中心、平行的 II 期临床试验^[23], 该研究纳入 300 例 NYHA 分级为 II~III 级的患者, 纳入标准为 LVEF≥45%, NT-proBNP>400 pg·mL⁻¹。研究目的是将沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦进行对比来评估 HFpEF 患者使用沙库巴曲缬沙坦的疗效、安全性和耐受性^[24]。这些患者被随机分配到沙库巴曲缬沙坦组(200 mg, bid)和缬沙坦组(160 mg, bid)。治疗 12 周结果显示: 沙库巴曲缬沙坦组 NT-proBNP 较基线的变化显著大于缬沙坦组(P=0.005)。而 36 周研究结束时, 沙库巴曲缬沙坦组 NT-proBNP 较基线的变化仍大于缬沙坦组(P=0.20), 但差异不具有统计学意义^[25]。但是试验

发现,沙库巴曲缬沙坦组患者的左房体积、左房内径等心脏重构指标较缬沙坦组显著缩小。这表明,沙库巴曲缬沙坦可作为 HFpEF 的有效治疗药物,并且可能逆转心力衰竭患者的心室重构。

2.3 在其他方面的应用

2.3.1 高血压 Ruilope^[26]等纳入 1 300 例轻、中度高血压患者,进行为期 8 周的临床研究。试验组按照不同剂量(100, 200, 400 mg·d⁻¹)给予沙库巴曲缬沙坦治疗,与对照组(80, 160, 320 mg·d⁻¹)给予缬沙坦治疗进行比较。血压监测表明,在 8 周的治疗中,3 个试验组与对照组相比,200 mg 试验组的收缩压和舒张压比 160 mg 对照组明显下降(-11.00/-6.14 vs -5.69/-3.17 mmHg; 收缩压 $P=0.000\ 6$, 舒张压 $P=0.002\ 3$)。400 mg 试验组的收缩压和舒张压比 320 mg 对照组显著下降(-12.50/-6.85 vs -6.44/-4.15 mmHg; 收缩压 $P<0.000\ 1$, 舒张压 $P=0.005\ 5$)。而 100 mg 实验组和 80 mg 对照组血压下降值相比没有明显变化。在 24 h 动态血压测量中也发现了以上效应^[26]。结果表明,沙库巴曲缬沙坦降低收缩压和舒张压的作用均优于缬沙坦,且其对收缩压水平的降低作用尤为明显。最近,日本研究人员也证实了沙库巴曲缬沙坦作为亚洲人群抗高血压药物的安全性和有效性^[27]。

2.3.2 肾功能衰竭 大量研究表明,慢性肾脏病患者随着肾小球滤过率的降低发生心血管并发症的风险将随之增大^[28]。用 ARNI 治疗的患者不仅降低了心血管事件发生的风险,而且或可推迟肾脏替代治疗的时间^[29]。在动物实验中,奥马曲拉、艾尔帕曲^[30-31]等血管肽酶抑制剂已经被证实可逆转蛋白尿、阻止肾小球硬化和肾小管间质纤维化,因此可以推断 ARNI 存在肾脏保护的作用^[32]。PARAMOUNT 试验显示,36 周时,沙库巴曲缬沙坦组肾小球滤过率下降程度较缬沙坦组低 $[-1.6\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m})^{-2}\text{ vs }-5.2\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m})^{-2}, P=0.007]$ 。为了进一步探索这一潜在益处,英国设计了前瞻性大型临床试验(ISRCTN: 11958993),招募 360 例肾小球过滤率(GFR)在 20~60 mL·min⁻¹·(1.73 m)⁻²或尿白蛋白肌酐比 $\geq 30\text{ mg}\cdot\text{mol}^{-1}$ 慢性肾脏病患者,比较沙库巴曲缬沙坦和厄贝沙坦的疗效和安全性,结果最终显示,2 组中的 eGFR 没有显著差异,并且尿白蛋白肌酐比没有明显差异。

2.3.3 心肌梗死 心肌梗死后,致命及非致命性

缺血事件的风险仍在持续增加^[32]。Von Lueder 等^[33]一直在进行临床前研究,探讨 ARNI 对诱发心肌梗死大鼠心脏重塑的益处。在最近 Von Lueder 等^[33]已经证实沙库巴曲缬沙坦组与安慰剂组比较之下,治疗组的大鼠心脏质量较轻,梗死周围和远端心肌纤维化减少。4 周后治疗组的大鼠左心室功能较安慰剂好转,如:左室舒张末期直径较小,LVEF 更高等。通过细胞培养,他们还发现沙库巴曲缬沙坦的 LBQ 657 成分抑制细胞肥大但不抑制纤维化,而缬沙坦成分既可抑制肥大又可抑制纤维化,并且缬沙坦单药治疗的抑制作用因沙库巴曲缬沙坦的双重抑制而增强。尽管这是项动物研究,但其结果提示沙库巴曲缬沙坦可能从根本上针对缺血性心脏病的病理生理机制进行治疗,包括促进梗死后心肌早期血管生成、改善心肌灌注、抑制心肌重构等。

3 小结与展望

ARNI 及其首个代表性药物沙库巴曲缬沙坦在心血管治疗领域展现了巨大的潜力。目前,沙库巴曲缬沙坦因其治疗效果和安全性方面的优越性,已改写了心力衰竭治疗指南。ARNI 取代 ACEI 和 ARB,预示着多系统调节的新时代的到来,将彻底改变传统治疗心血管疾病的方式。但作为一个新药,目前对其认知和经验是远远不够的,相信随着更多研究的开展,更多机制将被挖掘出来,为探索该药的心血管作用提供了新的策略,带来新的思路 and 希望,期待沙库巴曲缬沙坦在心血管方面开创一个新的时代。

REFERENCES

- [1] CHEN M, WANG X Q, XU Y Y, et al. Effect of atorvastatin and coenzyme Q10 on hs-CRP, ET-1 and BNP level in chronic heart failure patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(7): 1042-1045.
- [2] 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]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.
- [4] 黄进宇. 慢性心力衰竭的药物治疗进展[J]. 心电与循环, 2018(2): 83-85, 107.
- [5] JESSUP M. Neprilysin inhibition: A novel therapy for heart failure [J]. N Engl J Med, 2014, 371(11): 1062-1064.
- [6] LANG C C, STRUTHERS A D. Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(3): 125-134.
- [7] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and

- pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4): 401-414.
- [8] VARDENY O, TACHENY T, SOLOMON S D. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(4): 445-448.
 - [9] WESTERMANN D, LINDNER D, KASNER M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(1): 44-52.
 - [10] DíEZ J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2): 167-176.
 - [11] KIZILIRMAK P, ÜRESIN Y, ÖZDEMİR O, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2017, 45(1): 49-66.
 - [12] VOLPE M, RUBATTU S, BURNETT J J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 419-425.
 - [13] POLHEMUS D J, TRIVEDI R K, GAO J, et al. Renal sympathetic denervation protects the failing heart via inhibition of neprilysin activity in the kidney [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(17): 2139-2153.
 - [14] FRANTZ S, KLAIBER M, BABA H A, et al. Stress-dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(16): 1233-1244.
 - [15] SENNI M, MCMURRAY J J, 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.
 - [16] MAN J P, JUGDUTT B I. Systolic heart failure in the elderly: optimizing medical management [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(4/5): 563-571.
 - [17] NALIVAEVA N N, BELYAEV N D, KERRIDGE C, et al. Amyloid-clearing proteins and their epigenetic regulation as a therapeutic target in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014(6): 235.
 - [18] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor(ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4): 401-414.
 - [19] HEGDE L G, YU C, RENNER T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(4): 495-504.
 - [20] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, 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.
 - [21] JESSUP M. Neprilysin inhibition: A novel therapy for heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1062-1064.
 - [22] 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.
 - [23] EDELMANN F, WACHTER R, SCHMIDT A G, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2013, 309(8): 781-791.
 - [24] ZILE M R, GOTTDIENER J S, HETZEL S J, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2011, 124(23): 2491-2501.
 - [25] PITT B, PFEFFER M A, ASSMANN S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383-1392.
 - [26] RUILOPE L M, 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.
 - [27] KARIO K, SUN N L, CHIANG F T, 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.
 - [28] GANSEVOORT R T, CORREA-ROTTER R, HEMMELGARN B R, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention [J]. *Lancet*, 2013, 382(9889): 339-352.
 - [29] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, MATSUSHITA K, VAN DER VELDE M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081.
 - [30] CAO Z, BURRELL L M, TIKKANEN I, et al. Vasopeptidase inhibition attenuates the progression of renal injury in subtotal nephrectomized rats [J]. *Kidney Int*, 2001, 60(2): 715-721.
 - [31] BENIGNI A, ZOJA C, ZATELLI C, et al. Vasopeptidase inhibitor restores the balance of vasoactive hormones in progressive nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2004, 66(5): 1959-1965.
 - [32] BOOYSEN H L, NORTON G R, MASEKO M J, et al. Aortic, but not brachial blood pressure category enhances the ability to identify target organ changes in normotensives [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(6): 1124-1130.
 - [33] VON LUEDER T G, WANG B H, KOMPA A R, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1): 71-78.

收稿日期: 2018-11-20
(本文责编: 李艳芳)