

综述

沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的研究与应用

宣城市人民医院 方存明*,宣城 242000

关键词 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂;沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;利钠肽

中图分类号 R541.6⁺1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210117

心力衰竭(heart failure, HF)是指各种心脏疾患导致心脏负荷增加和心输出量下降,诱发肺水肿、体循环淤血、水钠潴留,临床表现为呼吸困难、下肢浮肿、纳差乏力等症状体征。延缓HF进程、提高生活质量是临床对慢性心力衰竭患者的治疗目标。神经体液机制是慢性心力衰竭的主要代偿机制,涉及交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system RASS)和利钠肽系统等。目前用于治疗HF的药物主要为利尿剂、扩血管药物、强心剂、β受体阻滞剂、伊伐布雷定、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)、醛固酮拮抗剂等。但即使给予了最优化治疗,HF的病死率仍很高。

利钠肽具有扩张血管和排钠利尿作用,急性左心衰竭患者静脉应用“冻干重组人脑利钠肽”效果显著,但仅适合短期静脉用药。沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂缬沙坦按1:1的比例以分子形式合成的新型口服药物,为治疗慢性心力衰竭提供了新的思路,本文阐述如下。

作用机制

脑啡肽酶能催化利钠肽的降解,因此通过脑啡肽酶抑制剂减少利钠肽的降解是治疗HF的可行方法^[1~3]。但脑啡肽酶抑制剂也可同时抑制血管紧张素、缓激肽等多种肽类降解,而使其含量升高。其中血管紧张素可抵消利钠肽的血管舒张作用,减少HF治疗获益,联合血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂可抑制血管紧张素生成。ACEI和脑啡肽酶抑制剂都减少缓激肽降解,二者联用导致缓激肽水平显著升高,增加血管神经性水肿的发生率,而ARB对缓激肽代谢无明显影响,见表1。血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin recep-

tor-neprilysin inhibitor,ARNI)^[4,5]沙库巴曲缬沙坦钠片具有利钠排尿、舒张血管、抑制心肌重塑、降压等作用。2015年7月美国食品药物监督局(Food and Drug Administration,FDA)批准沙库巴曲缬沙坦钠片用于纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心衰功能分级Ⅱ~Ⅳ级射血分数减退的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者。

表1 ARNI、ACEI、ARB 作用机制比较

	利钠肽	血管紧张素	缓激肽
脑啡肽酶抑制剂	↑	↑	↑
ACEI	-	↓	↑
ARB	-	↓	影响小

相关临床研究

IMPRESS研究是首个比较血管紧张素转化酶-脑啡肽酶抑制剂奥马曲拉和赖诺普利治疗慢性心力衰竭的临床研究,2000年公布的研究结果显示奥马曲拉对射血分数减退的慢性心力衰竭治疗效果显著优于赖诺普利^[6]。然而,2002年的OVERTURE研究结果显示,血管紧张素转化酶-脑啡肽酶抑制剂诱发严重血管性水肿几率增加^[7]。这与ACEI、脑啡肽酶抑制剂双重抑制缓激肽降解相关。因此,奥马曲拉在HF治疗安全领域未获得认可,但为后来的沙库巴曲缬沙坦研发做了铺垫。

PARADIGM-HF试验是一项多中心、随机、双盲、大型Ⅲ期临床试验,研究主要终点为心血管死亡和HF住院发生率^[8~10]。2014年欧洲心脏病协会(The European Society of Cardiology,ESC)年会上公布了相关研究结果。8442例NYHAⅡ~Ⅳ级成年HFrEF患者入选,LVEF≤40%,平均LVEF 29%,其中70%为NYHAⅡ级患者,24%为NYHAⅢ级患者,0.7%为NYHAⅣ级患者。患有症状性低血压或收缩压<100 mmHg、有严重肝损害、估算肾小球滤过率(estimated glo-

*通信作者:方存明,E-mail:sshfang@126.com

merular filtration rate,eGFR) <30 mL/(min · 1.73 mm²) 或血清钾>5.2 mmol/L、既往有血管性水肿病史者均被排除在外,在入组前患者需服用目标剂量的 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂。入选者随机接受沙库巴曲缬沙坦 97/103 mg,2 次/d 或依那普利 10 mg 2 次/d,2 组患者均接受包括利尿剂(82%)、β 受体阻滞剂(94%)、醛固酮受体拮抗剂(52%)在内的循证治疗。随访 27 个月,与依那普利组相比,沙库巴曲缬沙坦组的心血管死亡风险降低 20%,HF 首次住院风险降低 21%,全因死亡风险降低 16%。安全终点方面,沙库巴曲缬沙坦组肾功能损害、高血钾、咳嗽、血管性水肿等不良反应发生率也较低。353 名中国区患者的亚组分析结果与整体研究结果基本一致^[11]。该项研究改变了心衰治疗指南,是迄今针对 ARNI 治疗 HFrEF 样本量最大、证据最充分的临床试验。基于 PARADIGM-HF 研究的阳性结果,2016 年 ESC 发布的急慢性心力衰竭诊治指南^[12]、2017 年美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心力衰竭协会(ACC/AHA/HFSA)共同发布的心力衰竭管理指南^[13,14]、《2018 中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[15]先后建议对于 NYHA 心功能Ⅱ~Ⅲ 级的 HFrEF 患者,如果能耐受 ACEI/ARB,推荐以 ARNI 替代 ACEI/ARB,以延缓心功能恶化、降低心血管死亡率。

PIONEER-HF 是一项多中心、随机、双盲、对照研究,评估急性失代偿性 HF 血液动力学稳定后早期服用沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比是否获益更明显^[16]。共入选 881 例急性左心衰患者,射血分数均≤40%。血液动力学稳定后即被随机纳入沙库巴曲缬沙坦组(目标剂量 200 mg,2 次/d)或依那普利组(目标剂量 10 mg,2 次/d)。主要疗效终点是 NT-proBNP 从基线到第 4 周和第 8 周的比例变化。结果显示急性失代偿性 HF 患者 NT-proBNP 浓度在沙库巴曲缬沙坦组降低更明显。在第 8 周时评估严重临床事件的二级复合终点,例如心功能恶化再次入院、左心室辅助装置植入、拟行心脏移植和死亡等,沙库巴曲缬沙坦组相比依那普利组的严重复合终点降幅达 46%。相关亚组分析显示,在症状性低血压、肾功能恶化、高钾血症和血管性水肿的不良反应发生率方面,两组无明显差异。研究表明,急性失代偿性心衰患者血液动力学稳定后早期服用沙库巴曲缬沙坦治疗较 ACEI 制剂可能受益更大。

TRANSITION 研究是一项随机、平行对照、多中心研究,纳入 1002 名急剧心功能恶化的 HFrEF 患

者(包括新发 HF 患者、未曾使用 ACEI/ARB 患者),这些患者在血液动力学稳定、收缩压≥110 mmHg、24 h 内未静脉用利尿剂后分为出院前组和出院后组,所有患者尽早予以沙库巴曲缬沙坦,主要终点是 10 周时达到沙库巴曲缬沙坦 200 mg 2 次/d 的患者比例,次要终点是 10 周前至少 2 周维持沙库巴曲缬沙坦 100 mg 2 次/d 或 200 mg 2 次/d 的患者比例^[17]。2018 年 ESC 发布最终结果显示,10 周时 86% 的患者接受≥2 周的沙库巴曲缬沙坦治疗,达到主要终点分别为 45%(出院前组)和 50.4%(出院后组),2 组达到主要终点和次要终点的患者比例相差不大。该项研究显示,在急性 HF 事件发生后早期,沙库巴曲缬沙坦用于治疗住院和门诊的在血液动力学稳定的患者相对安全,其中包括未曾使用 ACEI/ARB 的患者。

PARAMOUNT 研究是一项随机、双盲、多中心、平行对照试验。该研究共入选 301 例射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFP EF)患者,LVEF 均≥45%,所有患者随机分为沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组,沙库巴曲缬沙坦组予以标准剂量 200 mg 2 次/d,缬沙坦组予以标准剂量 160 mg 2 次/d^[18~21]。36 周后,2 组 NT-proBNP 水平和超敏肌钙蛋白水平均明显下降,左心房体积缩小,沙库巴曲缬沙坦组的 NT-proBNP 水平较缬沙坦组低 23%(P=0.005),2 组不良反应发生率无显著差异,提示 HFP EF 患者服用沙库巴曲缬沙坦后同样获益。但该研究样本量相对较少,有待后续选取大样本进行更深入的研究。

PARAGON-HF 研究是评价沙库巴曲缬沙坦对 HFP EF 患者的影响,心血管病死亡率和因心功能恶化住院率是此次主要研究终点事件^[22]。该研究计划入选 4 600 例 HFP EF 患者,所有患者均经超声心动图提示心脏结构性损伤,LVEF≥45%。首先接受缬沙坦及沙库巴曲缬沙坦的耐受性实验治疗,然后随机分为 2 组,实验组予以沙库巴曲缬沙坦 200 mg 2 次/d,对照组予以缬沙坦 160 mg 2 次/d,拟随访 57 个月。研究结果显示沙库巴曲缬沙坦和单用缬沙坦两组在主要研究终点方面无显著差异,但亚组结果显示女性和射血分数中间值的患者使用沙库巴曲缬沙坦获益更多^[23]。

药物相互作用、不良反应及禁忌

由于沙库巴曲和缬沙坦的代谢基本不受 CYP450 酶介导,因此可与华法令、氨氯地平、卡维

地洛、呋塞米、氢氯噻嗪、地高辛、阿托伐他汀、二甲双胍、奥美拉唑等受 CYP450 酶介导的药物联用。联合服用保钾利尿剂(如螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利)、含钾制剂可能导致高钾血症。老年患者容量减少(包括利尿剂治疗)或肾功能受损,同时使用非甾体药物可能导致肾功能恶化。这些影响通常是可逆的,应定期监测肾功能。同时服用含锂制剂可能导致血清锂浓度升高和锂中毒^[13]。临床显著的药物不良反应包括低血压(18%)、高钾血症(12%)、咳嗽(9%)、头晕(6%)、体位性低血压(2.1%)、血管水肿(<1%)、肾功能受损(可逆)等,另外理论上由于脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲减少了细胞外淀粉样β蛋白的降解,从而导致痴呆风险增加^[4]。

相关禁忌:妊娠期;严重肾功能($eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$)或肝功能损害(Child-Pugh 分级 B、C 级,>7 分)患者;对该药物任何成分过敏的患者;既往有与 ACEI/ARB 相关的血管性水肿史患者。为避免增加血管性水肿风险,血管紧张素转化酶抑制剂与沙库巴曲缬沙坦相互转换均需间隔 36 h^[24]。

总结及展望

目前,血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦对 HFrEF 治疗证据明确,对 HFpEF 的有效性也在进一步证实中,对合并高血压患者的血压控制疗效理想,既往研究结果多显示良性预后,然而大多数相关研究来源于国外Ⅲ期临床药物试验,NYHA 心功能 IV 患者、亚裔研究对象人数相对较少。针对沙库巴曲缬沙坦长期服用安全性、适应证是否能进一步拓宽、对肾功能保护是否优于 ACEI 制剂、不同人种是否有用药差异等诸多问题仍需要进一步探索;未来是否能研发出效果更好、安全性更高的同类产品同样值得期待。

参 考 文 献

- Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan [J]. Heart, 2016, 102(17):1342-1347.
- King JB, Bress AP, Reese AD, et al. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review [J]. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther, 2015, 35(9):823-837.
- Mangiafico S, Costello-Boerriger LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics [J]. Eur Heart J, 2013, 34(12):886-893.
- 邱爽,杨波,平海芹,等.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的研究进展 [J].中国循环杂志,2015,30(11): 1131-1133.
- 刘岳,汪芳.沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J].中国循环杂志,2018,33(2):198-200.
- Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasoconstrictor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial [J]. Lancet, 2000, 356 (9230): 615-620.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) [J]. Circulation, 2002, 106 (8): 920-926.
- 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.
- Jhund P, Fu M, Bayram E, Chen C, et al. Efficacy and safety of LC (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF [J]. Eur Heart J, 2015, 36 (38):2576-2584.
- Packer M, McMurray J, Desai A, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. Circulation, 2014, 131(1):54-61.
- 崔晓通,周京敏,葛均波. PARADIGM-HF 研究结果解读 [J]. 中国循环杂志 2018,33(2):203-205.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart-failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37(27):2129-2200.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. Circulation, 2017, 136(6): e137-e161.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. Circulation, 2016, 134(13):e282-293.
- 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,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,2018,46:760-789.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure [J]. N Engl J Med, 2019, 380(11):1090.
- Kieran F, Docherty, John JV. McMurray. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: A new paradigm in heart failure with reduced ejection fraction [J]. Int J Cardiol, 2019, 281(2):179-185.
- 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.
- 19 Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, et al. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(6): 953-959.
- 20 Zile M, Gottdiener J, Hetzel S, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function inpatients with heart failure and a preserved ejection fraction [J]. Circulation, 2011, 124(23): 2491-2501.
- 21 Kraigher-Krainer E, Shah A, Gupta D, et al. Impaired systolic func-
- tion by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction [J]. J Am Coll Cardiol. 2014, 63(5): 447-456.
- 22 Solomon S, Rizkala A, Gong J, et al. Angiotensin receptorneprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. JACC: Heart Fail, 2017; 5(7): 471-482.
- 23 J Tridetti, M L Nguyen Trung, A Ancion, et al. The PARAGON-HF trial [J]. Rev Med Liege, 2020, 75(2): 130-135.
- 24 Kang G, Banerjee D. Neprilysin inhibitors in cardiovascular disease [J]. CurrCardiol Rep, 2017, 19 (2): 16.

(2019-05-04 收稿 2021-01-25 修回)

(上接第 18 页)

响胃肠道, 同时严重影响其他如肝、肾、肺等脏器^[10,11]。IAH 能降低呼吸系统顺应性、心输出量, 增加心率、外周血管阻力^[12]。IAH 一旦发展为腹腔间室综合征, 病死率明显增加, IAP 越高对人体各脏器的损害就越大。

IAP 监测属于无创性操作, 简单易行, 患者容易接受, 可以作为综合判断病情的指标, 能较好地预测 AGI 患者的预后; 还可以评估胃肠功能, 根据 IAP 结果早期调整患者的肠内营养量, 选择肠外营养的最佳时机和指导促胃肠动力药的使用。

Napolitano^[13]认为 ICU 医生应该重视 IAH, 常规监测 IAP, 早期识别 IAH, 尤其关注胃肠功能障碍, 对于 IAH 的危险因素及时发现并干预, 减少 IAH 的发生及进展。

参考文献

- 1 Reintam Blaser A, Regli A, De Keulenaer B, et al. Incidence Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Study (IROI Study) [J]. Crit Care Med, 2019, 47(4): 535-542.
- 2 Santa-Teresa P, Munoz J, Montero I, et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients; a prospective epidemiological study [J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(1): S3.
- 3 Varela JE, Cohn SM, Giannotti GD, et al. Near-infrared spectroscopy reflects change in mesenteric and systemic perfusion during abdominal compartment syndrome [J]. Surgery, 2001, 129(3): 363-370.
- 4 Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394.
- 5 Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment syndrome [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(7): 1190-1206.
- 6 Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The nutritional and metabolic working group of the Spanish society of intensive care medicine and coronary units [J]. Crit Care Med, 1999, 27(8): 1447-1453.
- 7 Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive Care patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(3): 320-321.
- 8 Starkopf J. Risk factors for intraabdominal hypertension in mechanically ventilated patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2011, 55 (5): 607-614.
- 9 Dalfino L, Tullo L, Donadio I, et al. Intraabdominal hypertension and acute renal failure in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(4): 707-713.
- 10 Juntao Cheng, Zhiyi Wei, Xia Liu, et al. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome [J]. Critical Care, 2013, 17(6): R283.
- 11 王宏业, 尉继伟. 腹腔间隔室综合征模型兔肺脏病理学改变的实验研究 [J]. 中华危重病急救医学杂志, 2019, 31(1): 112-114.
- 12 李涛, 段军, 张庆, 等. 腹腔高压对呼吸力学及血流动力学的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(3): 192-194.
- 13 Napolitano LM. Intra-Abdominal Hypertension in the ICU: Who to Measure? How to Prevent? [J]. Crit Care Med, 2019, 47(4): 608-609.

(2019-09-06 收稿 2020-09-17 修回)