

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂专栏

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭治疗中的研究进展及展望

李小荣, 郑旭辉, 李新立

摘要 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)是最新研发出的心力衰竭治疗药物。多项临床研究显示 ARNI 可以改善症状、改善预后,降低心力衰竭死亡率,最新欧美心力衰竭指南也均推荐其用于射血分数降低的心力衰竭(HFREF)的治疗。本文就 ARNI 在心力衰竭治疗中的作用机制、研究历程及展望做一简要阐述。

关键词 心力衰竭;血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;沙库巴曲缬沙坦

心力衰竭指由于心脏结构和(或)功能异常,引起静息或负荷时心输出量减少和(或)心腔内压力增高,从而导致的一种临床综合征^[1,2],是各种心血管疾病的严重和终末阶段,致残致死性高,严重威胁人类的健康。心力衰竭的治疗目标不仅仅是改善症状、提高生活质量,更重要的是拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统,防止和延缓心肌重构的发展,从而降低心力衰竭的住院率和死亡率^[1]。在心力衰竭的治疗中,药物治疗是基础。过去 30 多年来心力衰竭的药物治疗取得了较大的进展,伊伐布雷定、左西孟旦、重组人脑利钠肽、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)等新型药物相继应用于临床,取得了较好的疗效并获得了各国指南的认可、推荐^[2-4]。本文就 ARNI 在治疗心力衰竭中的作用机制、研究历程及展望进行阐述。

1 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂的作用机制

沙库巴曲缬沙坦是首个 ARNI 类药物,也是其代表药物,它是血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂(NEPI)沙库巴曲两种成分以 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物,同时具有 ARB 和 NEPI 的作用,可以通过同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,起到利钠利尿、舒张血管以及预防和逆转心肌重构的作用(图 1)^[5]。

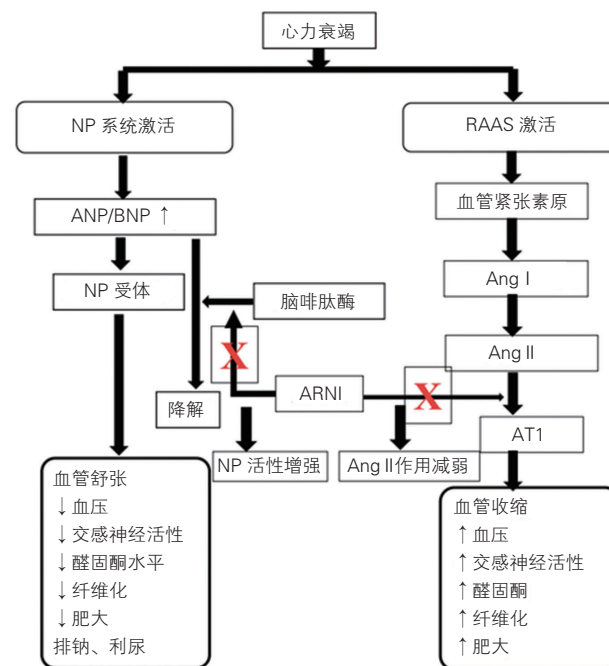
1.1 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统

心力衰竭时心排血量降低,肾血流量随之减低,RAAS 即被激活,血管紧张素 II 和醛固酮分泌增加,从而导致全身水钠潴留,同时也启动了心肌细胞和组织的重塑,加速了心功能的恶化。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和 ARB 抑制循环 RAAS 可达到扩张血管,抑制交感神经兴奋的作用,进而改善心力衰竭时的血流动力学、减轻淤血症状;而抑制心脏组织中 RAAS,则可改善和延缓心室重构,延缓心力衰竭进展,降低心力衰竭远期死亡率,改善预后^[6]。

1.2 抑制脑啡肽酶

利钠肽主要包括心房钠尿肽(ANP)、脑啡肽酶(NEP)和 C 型利钠肽(CNP)^[7]。ANP 主要存在于心房组织中;B 型利钠肽(BNP)主要存在于脑组织、心房间室组织中,心肌肥厚时,心

房和心室中表达增加。ANP 和 BNP 可结合并激活利钠肽受体,使环磷酸鸟苷(cGMP)生成增多而发挥血管舒张、尿钠排泄和利尿的生理作用,另外还可抑制肾素的分泌和醛固酮的产生,减少心肌血管重构、细胞凋亡、心室肥厚和纤维化,减少肾脏纤维化,改善肾脏血流动力学^[7,8]。心房及心室扩张、心室功能障碍和心力衰竭时 ANP 和 BNP 表达显著增加,作用于心脏、脉管系统、脑、肾脏和肾上腺等组织即可发挥相应作用^[8]。重组人 BNP 具有扩张静脉和动脉(包括冠状动脉),促进钠排泄和利尿、抑制 RAAS 和交感神经系统等多重作用,静脉应用可改善血液动力学,我国指南推荐用于急性失代偿性心力衰竭^[4]。



注:RAAS:肾素-血管紧张素-醛固酮系统;ANP:心房钠尿肽;BNP:B 型利钠肽;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;NP:利钠肽;AT:血管紧张素受体;Ang:血管紧张素

图 1 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂作用机制示意图

作者单位:210029 江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院 心内科

通讯作者:李新立 Email:xinli3267@yeah.net

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2018)02-0195-04 DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2018.02.021

NEP 属于一种中性肽链内切酶,可降解包括 ANP、BNP、CNP、缓激肽、血管紧张素 I 和 II、内皮素-1 在内的多种肽类^[9]。阻断 NEP 则可防止内源性利钠肽的降解^[10]。Sybertz 等发现抑制 NEP 可升高 ANP 水平,并提高 ANP 促尿钠排泄和利尿的作用^[11]。动物实验亦证明 NEPI 可引起利尿,并抑制醛固酮的激活^[12]。NEPI 可使利钠肽降解最小化,从而使利钠肽、缓激肽浓度升高而舒张血管,但同时也使得血管紧张素 I、II 和内皮素-1 浓度升高^[13],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^[14]。ARNI 有 ARB 和 NEPI 的双重作用,可以同时抑制血管紧张素的不利作用,发挥利钠肽的有利作用。

2 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂用于心力衰竭治疗的研究历程

外源性重组人 BNP 用于急性失代偿性心力衰竭可改善呼吸困难,降低肺动脉楔压,但外源性重组人 BNP 多为静脉制剂。为增强内源性 BNP 作用,人们研发出抑制利钠肽分解的 NEPI,但研究表明使用 NEPI 单药治疗或对心力衰竭几乎没有影响^[14]。随后人们将药物研发转向双重抑制,即同时抑制 RAAS 及 NEP。

2000 年,首个 ACE-NEP 抑制剂奥马曲拉在慢性心力衰竭患者的初步临床研究中显示出疗效。IMPRESS 研究为前瞻性、随机、双盲的临床试验,共纳入 573 例充血性心力衰竭患者,受试者纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级,左心室射血分数(LVEF)≤40%且目前接受 ACEI 治疗;所有患者随机接受赖诺普利(20 mg, $n=284$)和奥马曲拉(40 mg, $n=289$)治疗,随访 24 周。结果显示,奥马曲拉组心血管不良事件率低于赖诺普利组(7% vs 12%, $P=0.04$),奥马曲拉组死亡、因心力衰竭住院,或中断治疗等终点事件明显降低($P=0.035$)^[15]。

然而,2002 年的 OVERTURE 研究显示,ACE-NEP 抑制剂也可带来严重的安全性问题^[16]。OVERTURE 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照试验,纳入 5 770 例 NYHA 心功能 II~IV 级心力衰竭患者,分别给予奥马曲拉 40 mg ($n=2 886$)或依那普利 10 mg bid ($n=2 884$)治疗,平均随访 14.5 个月。研究显示,两组间因心力衰竭死亡或住院的时间无明显差异($P=0.187$),但奥马曲拉组出现严重血管性水肿(0.8% vs 0.5%),这可能与 ACE-NEP 抑制剂同时抑制 NEP 和 ACE 导致缓激肽水平升高相关。

鉴于 ACE-NEP 抑制剂的不良反应,人们推测,ARB 不会抑制缓激肽的降解,若以一种 ARB 取代奥马曲拉中的 ACEI 是否可以降低血管性水肿的发生风险? 2003 年,诺华制药公司申请了第一种 ARNI 的专利。2006 年,首个 ARNI 类药物沙库巴曲缬沙坦问世。2012 年公布的 PARAMOUNT 研究^[17]及其后续分析显示^[18],沙库巴曲缬沙坦在射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者中显示出获益。PARAMOUNT 研究是一项随机、双盲、多中心、平行对照的试验,共纳入 149 例 NYHA 心功能 II~III 级的心力衰竭患者,受试者 LVEF ≥ 45%,N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP) > 400 pg/ml;所有患者随机接受沙库巴曲缬沙坦 200 mg bid 或缬沙坦 160 mg bid 进行治疗。随访 36 周后发现,沙库巴曲缬沙坦治疗后 NT-proBNP 水平、高敏肌钙蛋白 T(hs-TnT)水平均有显著下降,而沙库巴曲缬沙坦组严重不良事件发生率较缬沙坦还低(15% vs 20%)。

同时,对于射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者,沙

库巴曲缬沙坦亦能使其获益显著。PARADIGM-HF 试验^[19]是一项多中心、随机、双盲试验,共纳入 8 442 例 NYHA 心功能 II~IV 级的 BNP 水平升高的 HFrEF 患者(LVEF ≤ 40%),所有患者随机接受沙库巴曲缬沙坦 200 mg bid 或依那普利 10 mg bid 进行治疗。随访 27 个月后发现,沙库巴曲缬沙坦组心血管死亡、因心力衰竭住院、全因死亡均显著下降,心力衰竭症状和体力限制得到了明显改善。同时 ARNI 避免了奥马曲拉引起的严重血管性水肿这一致命性不良反应,肾功能损害、高血钾、咳嗽等不良反应发生率也较低,极大地提高了患者的耐受性。

3 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的应用

2016 年欧洲心脏病学会(ESC)急性心力衰竭诊治指南^[2]和 2017 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心力衰竭协会(HFSA)联合发布的心力衰竭管理指南均对 ARNI 的使用作了推荐^[3,20]。2016 年 ESC 指南建议对于 ACEI、β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂优化治疗后仍有症状的 HFrEF 非卧床患者,推荐使用 ARNI 替代 ACEI,以进一步降低心力衰竭住院和死亡风险(I, B)。2017 年 ACC/AHA/HFSA 心力衰竭管理指南推荐 LVEF ≤ 35% 的 HFrEF 患者可以使用 ARNI 治疗(I, B),推荐所有 NYHA 心功能 II~III 级、可以耐受 ACEI/ARB 治疗的慢性症状性 HFrEF 患者更换为 ARNI(I, A)。

结合当前各国指南和相关临床试验,推荐符合下列条件的患者可考虑使用 ARNI:(1) LVEF ≤ 40%;(2) NYHA 心功能 II~IV 级;(3) 既往无因 ACEI/ARB 治疗导致的血管性水肿或不可接受的副作用^[21],推荐采用 100 mg bid 的起始剂量,当患者耐受,2~4 周后加倍至目标维持剂量 200 mg。对于部分血压低或未使用过 ACEI/ARB 的患者,推荐采用 50 mg bid 的起始剂量;由于在估算肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml/(min·1.73 m²)的重度肾功能损害患者中用药经验非常有限,因此这类患者应慎用,推荐采用 50 mg bid 的起始剂量;中度肝功能损害(Child-Pugh B 级)患者,也推荐采用 50 mg bid 的起始剂量。对于收缩压在 100~110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的患者,应考虑推荐采用 50 mg bid 的起始剂量。收缩压 < 100 mmHg 的患者,开始治疗时需慎重,注意监测血压变化。血钾水平 > 5.4 mmol/L 的患者不可启动治疗。

PARADIGM-HF 研究^[19]显示沙库巴曲缬沙坦比依那普利更容易导致症状性低血压,但两组因低血压导致的停药率相仿。沙库巴曲缬沙坦组患者发生血管性水肿(无呼吸道狭窄)的数量较依那普利组有增加的趋势,但无统计学意义($P=0.13$)。在 PARADIGM-HF 研究双盲阶段,12% 的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和 14% 的依那普利治疗患者报告了高钾血症不良事件。PARAMETER 显示,在老年高血压高危患者中,沙库巴曲缬沙坦比奥美沙坦降压效果更强^[22]。因此,在使用沙库巴曲缬沙坦时,应密切监测血钾、血压情况,根据血压、症状及检查结果及时调整用量;此外为减少血管性水肿的发生,使用时禁止合用 ACEI,也不建议在使用 ACEI 最后一剂 36 小时之内使用,因两者皆会影响缓激肽系统,合用会明显增加血管性水肿发生的风险。有使用 ACEI/ARB 导致血管性水肿病史的患者亦不可使用。

4 思考与展望

沙库巴曲缬沙坦是近年来心力衰竭药物治疗中的一个突

破性进展,并有望成为治疗慢性心力衰竭的基石药物。目前,这种药物已在美国、欧盟通过审批^[23],并获得了欧美指南一致推荐,中国也于 2017-07-26 获批上市。但需要注意的是,目前大多数沙库巴曲缬沙坦相关研究来源于国外Ⅲ期临床药物试验,国内研究对象人数较少,仍有诸多问题需要注意、思考。

第一,就 ARNI 对于 HFpEF 的作用,基于小样本 PARAMOUNT 研究的阳性研究结果,目前已经启动了 PARAGON 试验(NCT01920711)。该试验计划入组 4 300 例 LVEF > 45% 的患者^[24],沙库巴曲缬沙坦是否可以改善 HFpEF 的预后,改变 HFpEF 目前药物治疗的困境,值得期待。

其次,发生心力衰竭时会导致肾脏功能的进行性恶化,临床上通常会使用 RAAS 阻滞剂来保护肾脏,沙库巴曲缬沙坦保护肾脏功能是否会优于 RAAS 阻滞剂,有待相关研究进一步证实。

第三,对于沙库巴曲缬沙坦使用时机,目前 ESC 指南建议在采用“金三角”药物治疗后仍有症状的 HFrEF 患者,推荐使用 ARNI 替代 ACEI。而 ACC/AHA/HFSA 心力衰竭管理指南指出对于 NYHA 心功能Ⅱ或Ⅲ级,能够耐受 ACEI 或 ARB 的慢性有症状的 HFrEF 患者,推荐以 ARNI 替代 ACEI 或 ARB。但是否所有慢性心力衰竭患者,只要无禁忌证,就可以使用沙库巴曲缬沙坦取代传统的 ACEI/ARB,或直接起始就使用沙库巴曲缬沙坦,尚待进一步研究。

最后,使用沙库巴曲缬沙坦后,体内内源性利钠肽升高,血清 BNP 水平升高,目前所用的检测 BNP 的方法均会受到一定影响^[25],那么在解释 BNP 水平时就需要考虑到 ARNI 的影响。

参考文献

- [1] 李小荣,李新立.强调多学科合作以优化药物和器械管理——2016 年欧洲心脏病学会急性慢性心力衰竭诊断治疗指南解读[J].中国循环杂志,2016,31(z2):129-133. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.增刊.034.
- [2] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [3] 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. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- [4] 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.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [5] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.11.024.
- [6] Ghazi L, Drawz P. Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal

- trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy[J]. F1000Res. 2017, (F1000 Faculty Rev): 297. DOI: 10.12688/f1000research.9692.1.
- [7] Diez 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. DOI: 10.1002/ehf.656.
- [8] Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: an update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases[J]. Am J Hypertens, 2008, 21(7): 733-741. DOI: 10.1038/ajh.2008.174.
- [9] Liu Y, Studzinski C, Beckett T, et al. Circulating neprilysin clears brain amyloid[J]. Mol Cell Neurosci, 2010, 45(2): 101-107. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.05.014.
- [10] Erdős EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones[J]. FASEB J, 1989, 3(2): 145-151.
- [11] Sybertz EJ, Chiu PJ, Vemulapalli S, et al. SCH 39370, a neutral metalloendopeptidase inhibitor, potentiates biological responses to atrial natriuretic factor and lowers blood pressure in desoxycorticosterone acetate-sodium hypertensive rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1989, 250(2): 624-631.
- [12] Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure[J]. Kidney Int, 2005, 67(5): 1723-1730. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00269.x.
- [13] Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, et al. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo[J]. Circulation, 1998, 97(23): 2323-2330.
- [14] Cleland JG, Swedberg K. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecdotril in heart failure. The international ecdotril multi-centre dose-ranging study investigators[J]. Lancet, 1998, 351(9116): 1657-1658.
- [15] Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial[J]. Lancet, 2000, 356(9230): 615-620.
- [16] 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.
- [17] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- [18] 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. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001427.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [20] 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: