

治疗慢性心衰的突破性创新药物沙库必曲/缬沙坦的研究概述

陈曾宇 于娅

(成都市郫都区中医医院)

摘要 诺华公司开发的沙库必曲/缬沙坦是首个血管紧张素受体-脑啡肽酶 (ARNI) 抑制剂, 通过作用于血管紧张素受体 (angiotensin receptors) 和脑啡肽酶 (NEP) 发挥治疗心力衰竭的作用。它是近二十年来心衰治疗领域的突破性创新药物, 与标准治疗药物依那普菲比较具有更显著的临床疗效, 更高的安全性和耐受性, 为治疗心脏衰竭的理想药物。

关键词 沙库必曲/缬沙坦; 心脏衰竭; 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂

中图分类号 R972+.6; R541.6 文献标志码 A

沙库必曲/缬沙坦是诺华研发的首个血管紧张素受体-脑啡肽酶 (ARNI) 抑制剂, 其通过对血管紧张素受体 (angiotensin receptors) 和脑啡肽酶 (NEP) 的双重抑制作用发挥治疗心力衰竭的作用^[1]。

1. 作用机制

沙库必曲/缬沙坦的分子靶点有两个: 其一, 沙库必曲的活性成分通过对脑啡肽酶的抑制作用发挥治疗心力衰竭的作用; 其二, 缬沙坦通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 系统发挥作用。

1.1 沙库必曲抑制脑啡肽酶

脑啡肽酶的作用是降解利钠肽, 其为利钠肽降解的关键酶, 后者是维持人体内水钠平衡的重要激素。慢性心力衰竭患者的心脏充盈压力和心室壁的压力增大, 会促进利钠肽激素的释放从而达到利钠、排尿并最终减轻心脏负担的作用。

1.2 缬沙坦抑制 (RAAS) 系统

RAAS 系统是人体内重要的心血管调节系统, RAAS 系统的长期过度激活可导致心肌细胞炎症和氧化应激反应的发生, 并最终导致心肌细胞凋亡、心肌肥厚和间质的纤维化并最终导致心室的重建。因此, RAAS 系统在心力衰竭的发生、发展中起到至关重要的作用, 抑制 RAAS 系统成为是治疗心力衰竭的重要靶点。缬沙坦可通过阻断血管紧张素与其受体的特异性结合, 阻断 RAAS 通路, 发挥扩张血管、改善血流动力学、延缓心室重建并最终达到延缓心力衰竭的作用。

2. 药效动力学和药代动力学特点

2.1 药效动力学特点

在一项以缬沙坦为基础对照的 7 天临床观察中, 以射血分数减低的心衰患者为研究对象, 服用沙库必曲/缬沙坦的患者尿钠浓度未显著减少、尿中环磷酸鸟苷 (cGMP) 浓度增加、血浆中心房钠尿肽前体中肽段 (MR-proANP) 和 N 末端脑钠肽 (NT-proBNP) 浓度降低。

2.2 药代动力学特点

沙库必曲/缬沙坦片口服后, 在体内水解为沙库必曲和缬沙坦, 前者经肝脏代谢成为唯一的活性成分 LBQ657。Gu J 等^[2]以白种人为研究对象, 进行了一项沙库必曲/缬沙坦的剂量递增的单次给药试验, 发现沙库必曲、LBQ657 血药浓度随剂量的增大而增大, 缬沙坦的血药浓度与给药剂量呈现线性关系。沙库必曲、缬沙坦和 LBQ657 的血浆结合率均在 94%~97% 之间。沙库必曲的代谢的肝脏中进行, 其被脂酶代谢为最终活性成分 LBQ657, 缬沙坦的代谢程度很低, 仅有约 20% 被代谢。放射性核素示踪研究显示^[3], 口服沙库必曲/缬沙坦片后, 沙库必曲的主要排泄途径为尿液, 而缬沙坦主要排泄途径为粪便。

3. 临床研究

PARAMOUNT 研究^[4]是一项随机、平行、双盲、对照的Ⅱ期临床试验，以缬沙坦为对照，研究沙库必曲/缬沙坦片治疗射血分数保留的心衰（HFpEF）患者的有效性、安全性和耐受性。该研究收入了 301 名心功能分级为Ⅱ～Ⅲ级、左心室射血分数 $\geq 45\%$ 且 N 末端脑钠肽前体 $>400\text{pg/mL}$ 的患者。结果显示，沙库必曲/缬沙坦组患者的左房内径和左房容积均小于缬沙坦组，且不良反应无差异，且安全性良好。

在一项 FDA 批准的基于多国、随机、双盲的 PARADIGM-HF 研究中（Ⅲ期试验），收纳了 8442 名 NTHA 分级Ⅱ-Ⅳ的慢性心脏衰竭和左心室射血分数 $\leq 40\%$ 的心脏收缩功能障碍患者的研究^[5]，对照组服用依那普菲，观察组服用沙库必曲/缬沙坦片，主要观察目的是确定沙库必曲/缬沙坦片是否在降低心血管死亡率和治疗心力衰竭的风险是否优于依那普菲单用。后续数据分析结果提示，沙库必曲/缬沙坦片针对于不同年龄组、不同射血分数亚组均表现出一致的有效性和安全性、急诊就诊率和心脏辅助装置植入率分别减少了 16%、34%和 22%。基于此，2016 年欧洲版心力衰竭指南^[6]和 2017 年 ACC/AHA/HFSA 心力衰竭指南^[7]中均建议对 HFrEF 患者，Ⅰ类推荐使用沙库必曲/缬沙坦来降低心力衰竭患者的住院率和死亡率。

4.小结与展望

沙库必曲/缬沙坦作为一种首创的双效治疗心力衰竭的药物，它是近二十年来全球慢性心衰治疗领域的突破性创新药物，有可能成为慢性心力衰竭的基石药物。目前 ESC 和 ACC/AHA/HFSA 指南推荐使用本品的条件均是在启用 ACEI 治疗后仍有临床症状的 HFrEF 患者，值得思考的是这是否意味着沙库必曲/缬沙坦对 HFrEF 患者的治疗效果需在 ACEI 方案治疗之后才有效，其是否在直接使用本品的患者中有效果还需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Yandrapalli S, Andries G, Biswas M, et al. Profile of sacubitril /valsartan in the treatment of heart failure: patient selection and perspectives [J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13: 369-382.
- [2] 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. DOI: 10.1177/0091270009343932.