

沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病临床应用研究进展

成绩 胡豪畅 林少沂 苏嘉 陈晓敏

【摘要】 心血管疾病具有较高的患病率及死亡率,其发生、发展与神经内分泌系统调控密切相关。沙库巴曲缬沙坦作为世界上首个血管紧张素受体及脑啡肽酶双重抑制剂对于心力衰竭、原发性高血压的疗效已经得到了肯定并已广泛应用于临床。多项研究表明沙库巴曲缬沙坦在冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常等其他心血管疾病中同样存在显著疗效并且具有良好的安全性及耐受性,显示出其在心血管疾病中广阔的临床应用前景。本文就沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病临床应用研究现状及进展作一综述。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦 心血管疾病 心力衰竭 高血压 心律失常

心血管疾病主要包括心力衰竭(heart failure, HF)、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等,是危害全球卫生健康的首要因素。据统计,2019 年我国约有 3.3 亿人患有心血管疾病,而在人口老龄化、吸烟以及高脂饮食流行等因素的影响下,心血管疾病的患病率以及患病人群的死亡率呈持续增长趋势^[1]。心血管疾病的发生、发展与肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS)、交感神经系统和利钠肽系统等神经内分泌系统失衡密切相关。虽然目前已经有许多药物用于心血管疾病的治疗,但多为单一的神经内分泌系统抑制剂,治疗效果仍不理想。因此,开发不同作用机制的新药物对于改善患者症状及预后至关重要。沙库巴曲缬沙坦具有独特的双重神经内分泌系统调节机制,具有里程碑式意义的 PARADIGM-HF 研究^[2]结果表明,其较传统 HF 药物依那普利能显著改善患者预后。随后多项研究也表明沙库巴曲缬沙坦在治疗高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常等心血管疾病中有着巨大的前景^[3-7]。本研究主要就沙库巴曲缬沙坦的作用机制及其治疗心血管疾病的临床应用最新研究进展作一综述。

1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

沙库巴曲缬沙坦作为世界上首个血管紧张素受体及脑啡肽酶双重抑制剂,是由沙库巴曲与缬沙坦按摩尔比 1:1 构成的新型单一共晶体^[8]。沙库巴曲作为前体药物本身并无活性,经过机体代谢后可以转化为活性物质 LBQ657,抑制脑啡肽酶对内源性利钠肽的降解,从而起到舒张血管、促进机体排尿排钠、降低交感神经张力等作用^[9]。但是脑啡肽酶降解过程并不特异,在增加利钠肽的同时提高了包括缓激肽、内皮素、血管紧张素、肾上腺髓质素、神经降压素在内的多种血管活性肽水平,导致 RAAS 的过度激活,使外周血管阻力增加,促进水钠潴留、心肌细胞及成纤维细胞增殖分化,最终导致心室重构^[10]。缬沙坦能够选择性作用于血管紧张素 II 的 I 型受体,抑制血管紧张素和醛固酮的释放,减少 RAAS 引起的心脏损伤。因此,沙库巴曲缬沙坦作为脑啡肽酶抑制剂与血管紧张素受体抑制剂的复合药物能够同时调控利钠肽系统和 RAAS,起到双重心血管保护作用。

2 沙库巴曲缬沙坦在 HF 治疗中的应用

HF 是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室功能发生障碍,从而引起的一组复杂临床综合征,是各种心血管疾病的严重表现和终末阶段^[11]。根据左心室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)将 HF 分为射血分数下降的 HF(HF with reduced EF, HFrEF): $LVEF < 40\%$,射血分数中间值的 HF(HF with mid-range EF, HfmrEF): $40\% \leq LVEF \leq 49\%$,射血

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.4.2021-2570

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY312);宁波市自然科学基金项目(2021J265);宁波市社会公益重大项目(2021S109)

作者单位:315000 宁波大学医学院(成绩);宁波市第一医院心内科(胡豪畅、林少沂、苏嘉、陈晓敏)

通信作者:陈晓敏, E-mail: chxmin@hotmail.com

分数保留的 HF (HF with preserved EF, HFpEF): LVEF $\geq$ 50%^[12]。由于人口老龄化、HF 相关危险因素的不断增长, HF 仍具有高患病率及死亡率。最新关于 HF 的流行病学调查结果显示, 我国 >35 岁成人 HF 患病率为 1.3%, 较 15 年前增长了 44%^[13]。“金三角”治疗方案[血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体抑制剂(angiotensin receptor blocker, ARB)+ β -受体阻滞剂+醛固酮受体拮抗剂]通过拮抗交感神经系统和 RAAS 发挥作用, 是目前世界范围内公认的治疗 HF 的基础用药, 但这些药物对 HF 治疗效果不够理想。而沙库巴曲缬沙坦的出现使 HF 治疗进入了新的篇章。

2.1 HFrEF PARADIGM-HF 研究是首个评估沙库巴曲缬沙坦对 HFrEF 患者疗效的多中心随机双盲前瞻性研究, 在 HFrEF 治疗中有着里程碑式意义^[2]。该大型试验入组了来自 47 个国家 1 043 个研究中心的 8 442 例纽约心脏协会 (New York heart association, NYHA) 心功能分级 II~IV 级、LVEF $\leq$ 40%, 同时满足 B 型利尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) $\geq$ 150 pg/ml 或氨基末端 B 型脑钠肽前体 (N-terminal proBNP, NT-proBNP) $\geq$ 600 pg/ml (若在 12 个月内曾因 HF 住院则需 BNP $\geq$ 100 pg/ml 或 NT-proBNP $\geq$ 400 pg/ml) 的 HFrEF 患者。研究分为 3 个阶段: (1) 筛选期: 筛选符合纳入标准的患者; (2) 单盲导入期: 所有患者序贯接受最大靶剂量的沙库巴曲缬沙坦或依那普利; (3) 双盲期: 按照 1:1 比例将患者随机分配至两组接受药物治疗。研究结果表明, 中位随访 27 个月后, 沙库巴曲缬沙坦较依那普利进一步降低患者 20% 的心血管死亡或因 HF 住院的主要复合终点发生风险 (21.8% 比 26.5%, $HR=0.80$, 95%CI: 0.73~0.87, $P<0.01$), 其中心血管死亡风险降低 20% (13.3% 比 16.5%, $HR=0.80$, 95%CI: 0.71~0.89, $P<0.01$), 因 HF 住院率降低 21% (12.8% 比 15.6%, $HR=0.79$, 95%CI: 0.71~0.89, $P<0.01$), 同时沙库巴曲缬沙坦还可以降低患者 16% 全因死亡率并且改善患者症状和生活质量。在安全性方面, 虽然沙库巴曲缬沙坦症状性低血压发生率较依那普利高, 但两组患者新发房颤、进展为终末期肾病及高钾血症等不良事件发生率比较差异均无统计学意义。

NT-proBNP 是心脏受到压力负荷或室壁张力增大时由心肌细胞合成分泌的产物, 是对于 HF 的诊断、评估病情严重程度及判断预后具有重要价值的血清标志物。PARADIGM-HF 的进一步研究结果显示, 沙库巴曲缬沙坦能在早期显著降低患者 NT-proBNP

水平, 并在 4~8 周内持续发挥疗效^[14]。不仅是慢性 HF 患者, 住院后血流动力学稳定的急性失代偿性 HFrEF 患者在接受沙库巴曲缬沙坦治疗后也同样能获得显著效果。2018 年美国心脏学会科学会议上公布的 PIONEER-HF^[15] 研究纳入 881 例有体液潴留症状或体征、仍在住院且病情稳定的急性失代偿性 HF 患者, 评估沙库巴曲缬沙坦对这类患者的疗效性及安全性。该研究结果显示: 用药治疗 8 周时, 沙库巴曲缬沙坦组平均 NT-proBNP 水平相对基线下降 47%, 而依那普利治疗组仅降低 25%。值得一提的是, 在启动治疗后的 1 周内就观察到沙库巴曲缬沙坦治疗组患者 NT-proBNP 较基线显著降低。该研究的开放标签扩展研究在原研究人群中继续进行了为期 4 周的沙库巴曲缬沙坦延长期治疗。该试验结果显示沙库巴曲缬沙坦组在 4 周延长期后 NT-proBNP 可较前进一步降低 17.2%, 并且连续使用沙库巴曲缬沙坦治疗 12 周患者的 HF 再住院率及死亡率较治疗 8 周患者降低。该结果进一步表明, 沙库巴曲缬沙坦用于治疗急性失代偿性 HF 患者能在兼顾安全性与耐受性的同时, 产生快速且持久的获益。

心脏受到损伤后纤维化瘢痕组织代替正常心肌细胞, 使得心室壁应力降低。左心室通过扩大心室容量、促进心肌肥厚等代偿机制以保证心脏泵血量不受影响, 是 HF 发生、发展的重要病理基础^[16], 也是影响患者生活质量与死亡率的重要因素。超声心动图是目前最常用、最简便的评估心脏重构指标的方法^[17]。相关参数包括左室舒张末期容积指数 (left ventricular end-diastolic volume index, LVEDVi)、左室收缩末期容积指数 (left ventricular end-systolic volume index, LVESVi)、左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMi)、左房容积指数 (left atrial volume index, LAVi)、二尖瓣口舒张早期血流速度峰值与二尖瓣环舒张早期运动速度之比 (ratio of mitral peak velocity of early filling/lateral early diastolic mitral annular velocity, E/e')。PROVE-HF 研究^[18]首次将 HF 患者 NT-proBNP 与心脏重构相关联。该研究将 NYHA I~IV 级的 HFrEF 患者随机分为两组, 分别接受沙库巴曲缬沙坦或依那普利治疗, 结果发现治疗 14 d 时, 沙库巴曲缬沙坦组较依那普利组 NT-proBNP 显著降低 30%, 并在随访 12 个月期间患者心功能存在持续改善的现象。除此之外, 与心室重构相关的超声参数均得到显著改善, 其中 LVEF 在 6、12 个月分别增加 5.2% 和 9.4%, 其中 25% 的患者在 12 个月时 LVEF 较基线增加 $\geq$ 13%。另外该研究还证明 NT-proBNP 浓

度变化与心脏重构参数之间存在显著相关性,患者早期 NT-proBNP 下降愈多,后期心室逆向重构效果愈显著。另一项随机对照研究 EVALUATE-HF^[19]结果表明,沙库巴曲缬沙坦在短期(12 周内)就能让包括 LVEDVi、LVESVi、LAVi 和 E/e' 等心室重构相关指标得到改善。由此可见,沙库巴曲缬沙坦不仅可以明显改善 HFrEF 患者 HF 症状及预后,更重要的是还能提高 LVEF 并在短期内逆转心室重构。

基于沙库巴曲缬沙坦相关临床研究的突破性成果,中国及欧美指南均将沙库巴曲缬沙坦作为 HFrEF 的 I 类推荐,NYHA II~IV 级的患者可以使用沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB 成为 HF 治疗的一线用药^[12,20-21]。2020 年美国心脏病学会发布的 CHAMP-HF^[22]对于真实世界中 HF 药物治疗情况进行了探讨。该研究对 4 365 例 HFrEF 患者进行了 1 年的随访,结果显示与无 HF 住院患者相比,HFrEF 住院患者从 ACEI/ARB 转用沙库巴曲缬沙坦的比例提升 49%(9.3%比 13.4%),并且沙库巴曲缬沙坦对于背景药物的影响作用很小,甚至还可以促进指南推荐 HF 药物的持续使用。一项最新的 PARADIGM-HF 亚组研究^[23]发现在 12 个月随访期间,依那普利组及沙库巴曲缬沙坦组患者在治疗期间使用 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂的药物剂量水平并无差异,但与依那普利组相比,沙库巴曲缬沙坦组患者醛固酮受体拮抗剂因高血钾停药风险更低(6.2%比 9.0%)。

HF 患者对于沙库巴曲缬沙坦的疗效反应性具有异质性,基于 CHAMP-HF 数据的子研究^[24]数据表明大约 50% 的门诊随访 HFrEF 患者 LVEF 改善率 $\geq 5\%$,且 34% 的患者 LVEF 提高率 $\geq 10\%$,这可能与较低的基础 LVEF 值、更短的 HF 持续时间、非缺血性心肌病、无冠心病、无植入性心脏转复除颤器有关。这些真实世界中的数据为临床上 HF 的治疗提供了更好的决策依据,是未来完善 HF 治疗策略的基础。

2.2 HFrEF 据统计,约有 50% 的 HF 患者为 HFrEF^[25],但遗憾的是 HFrEF 发生机制至今仍不明确,且在沙库巴曲缬沙坦出现前没有任何药物能够改善这类患者症状,降低患者的住院率和死亡率。PARAMOUNT-HF 是针对 HFrEF 的 II 期临床试验^[26],该研究证实,沙库巴曲缬沙坦在治疗第 12 周时降低了 NT-proBNP 水平,减小了左心房容积,并且在 36 周时可以改善 NYHA 分级。基于此,探讨沙库巴曲缬沙坦对于 HFrEF 疗效性及安全性的 III 期全球多中心、随机、双盲、平行、对照试验 PARAGON-HF^[27]在 2014 年启动。该试验

纳入了 43 个国家 848 个中心 4 822 例 NYHA II~IV 级且 LVEF $\geq 45\%$ 的慢性 HF 患者,随机分为两组,分别接受沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦治疗,中位随访时间为 34 个月。该试验的主要复合终点事件是心血管死亡和总(首次和复发)HF 住院率。该研究数据显示:与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦可以降低 13% 主要复合终点事件风险($P > 0.05$)。虽然以微弱的差距并未达到统计学差异,但该试验的结果仍然提示沙库巴曲缬沙坦对于 HFrEF 患者存在临床获益:(1)LVEF 越接近 40% 的患者,使用沙库巴曲缬沙坦治疗获益越大。(2)沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦治疗相比具有良好的安全性,可以显著降低患者肾功能不全及高血钾发生风险。(3)沙库巴曲缬沙坦治疗可能存在疗效异质性,LVEF 低于中位数 57% 和女性患者主要复合终点事件分别降低 22% ($HR=0.78, 95\% CI: 0.64 \sim 0.95$) 和 28% ($HR=0.73, 95\% CI: 0.59 \sim 0.90$)。表明沙库巴曲缬沙坦对于特定患者群体可能有着更大的受益。PARAGON-HF 还对不同年龄、不同收缩压、不同肾功能的 HFrEF 患者进行了亚组分析,结果表明:(1)沙库巴曲缬沙坦对各年龄段的 HFrEF 患者均有获益,其中 65~75 岁患者的获益更明显;(2)沙库巴曲缬沙坦对于不同收缩压水平患者的降压作用无统计学差异,并且患者的心脏获益并不依赖于其直接降压作用;(3)无论患者肾功能情况如何,沙库巴曲缬沙坦均可降低其肾脏复合终点。

基于以上大型研究中所观察到沙库巴曲缬沙坦对于 HFrEF 患者显著疗效及良好安全性的证据,FDA 已于 2021 年 2 月批准沙库巴曲缬沙坦用于 HFrEF 患者的治疗。

3 沙库巴曲缬沙坦在高血压治疗中的应用

根据 2012 年至 2015 年高血压流行病学调查数据显示,我国 18 岁以上人群高血压患病率为 27.9%,老年人群患病率约为 50%^[28]。作为我国最常见的心血管疾病,高血压是心血管事件发生和预后不良的独立危险因素,因此高血压的防治工作也需引起高度重视,急需得到优化与强化^[29]。目前治疗高血压的一线药物主要包括 5 大类:利尿剂、ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂、 α 受体阻滞剂及钙通道阻滞剂。这些药物降低血压的机制均为抑制升压,而利钠肽除此之外还可以通过增强降压起到治疗高血压作用。利钠肽不仅可以降低交感活性,还可以扩张入球小动脉并收缩出球小动脉,使肾小球毛细血管压增加,促进肾脏排钠排尿起到降压作用。但脑啡肽酶抑

制剂在增加循环中利钠肽的浓度的同时还会增加升压物质的浓度。沙库巴曲缬沙坦作为脑啡肽酶抑制剂与 ARB 的复合药物可以抵消前者对高血压的不利作用,从而最大程度发挥利钠肽的降压效应。

2010 年,首个沙库巴曲缬沙坦治疗高血压的临床随机对照试验^[30]在《柳叶刀》发表,该试验纳入 1 328 例无其他合并症的轻中度原发性高血压患者,根据用药(沙库巴曲缬沙坦或缬沙坦)及剂量随机分为 8 组,比较 8 周内各组治疗情况。该研究发现,与相当剂量的缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦可以在相当剂量缬沙坦降压的基础上再平均降低血压 2.17 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且在用药后第 1 周就表现出显著疗效。沙库巴曲缬沙坦治疗重度高血压的研究结果在随后的第 2 年发表^[30],该研究患者起始服用沙库巴曲缬沙坦 200 mg,若 2 周或 4 周后血压不达标则加量至 400 mg,若仍没有达到收缩压<140 mmHg 和舒张压<90 mmHg 再增加其他降压药物剂量或加用除 ACEI/ARB 的降压药。研究结果表明沙库巴曲缬沙坦可以安全且有效地降低重度高血压患者的收缩压和舒张压,且在 8 周时降幅最大,较基线相比下降 35.3/22.1 mmHg。另一项多中心、随机、双盲、阳性对照的 III 期临床研究^[6]共纳入 1 438 例亚洲轻中度高血压患者(85%为中国患者),随机分为 3 组,分别予沙库巴曲缬沙坦 200 mg、沙库巴曲缬沙坦 400 mg 及奥美沙坦 20 mg。治疗 8 周后,使用沙库巴曲缬沙坦的两组患者降压效果均优于奥美沙坦组,患者的舒张压应答率得到极大幅度的改善且大部分患者收缩压和舒张压均得到良好控制。该研究对于老龄患者(年龄≥65 岁)、中国患者、单纯收缩期高血压患者的亚组分析也得出了相同的结论,这些患者对于沙库巴曲缬沙坦的安全性及耐受性均良好。

由此可见,无论是轻度、中度或重度高血压患者,沙库巴曲缬沙坦相比传统降压药物均可显著降低并控制血压情况,同时可减少患者其他器官并发症的发生率及患者死亡风险。中国作为全球高血压患者最多的国家,在 2020 年 4 月递交了世界首份沙库巴曲缬沙坦用于原发性高血压治疗的申请,在 2021 年 6 月 1 日国家药品监督管理局批准了该申请。

4 沙库巴曲缬沙坦在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的应用

一项对于 PARADIGM-HF 的事后分析研究^[4]显示,沙库巴曲缬沙坦不仅降低了心血管死亡率和 HF 住院率,还降低了包括心血管死亡、非致命性心肌梗死、需住

院治疗的不稳定型心绞痛、需要住院治疗的其他类型心绞痛或行冠状动脉血运重建在内的冠状动脉复合事件风险。关于急性心肌梗死临床相关动物模型的研究^[3]发现:(1)与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦能显著减少心肌梗死面积和降低心肌梗死急性期肌钙蛋白浓度水平;(2)沙库巴曲缬沙坦能改善缺血性心肌病所致 HFrEF 患者的左心室功能且能减少心肌梗死后瘢痕面积;(3)急性心肌梗死后长时间给予沙库巴曲缬沙坦可预防缺血性心肌病所致 HFrEF。PARADISE-MI^[31]是一项用来评估沙库巴曲缬沙坦对于心肌梗死治疗的安全性和有效性的多中心的随机双盲 I~II 期研究。该研究共纳入 41 个国家 495 个中心的 5 669 例急性心肌梗死后 12 h~7 d, LVEF≤40%和(或)有肺充血症状并且合并一项高危因素(年龄≥70 岁、eGFR<60、糖尿病、有心肌梗死病史、房颤、LVEF<40%、Killip 分级 III~IV 级、未进行血运重建的 ST 段抬高型心肌梗死)的患者,随机分组后分别给予靶剂量沙库巴曲缬沙坦或靶剂量雷米普利治疗。该研究的主要终点是心血管死亡、首次 HF 住院和发展为门诊 HF 的复合终点,次要终点是心血管死亡和首次 HF 住院。经过中位时间 20 个月的随访后发现,与雷米普利治疗相比,沙库巴曲缬沙坦治疗组的主要终点事件发生率降低 10%,令人遗憾的无统计学差异($P>0.05$)。但值得一提的是,两组主要终点事件发生率差异随着随访时间的增加而增加,表明沙库巴曲缬沙坦对于急性心肌梗死后合并心功能不全的患者预后具有渐进性的改善。并且对于总事件发生率而言,沙库巴曲缬沙坦组显著优于替米普利组($P<0.05$)。在安全性方面,两组不良反应发生率无统计学差异。PARADISE-MI 研究提示,沙库巴曲缬沙坦对于急性心肌梗死合并心功能不全的患者获益短期内并不显著,但随着时间的延长日益明显,并且具有良好的安全性和耐受性。

5 沙库巴曲缬沙坦在心律失常治疗中的应用

泵衰竭或心脏性猝死或是引起 HF 患者死亡的主要原因,其中心脏性猝死多是由于快速性心律失常所致,室性心律失常更是占 70%~80%。室性早搏(包括频发室早、室速)可引起血流动力学紊乱,加速 HF 患者病情恶化,进一步出现的室性扑动和心室颤动等是引起 HF 患者死亡的主要原因^[32],但包括 ACEI/ARB、袢利尿剂在内的抗 HF 药物并不能降低患者的猝死风险^[33]。de Diego 等^[34]发表的一项研究纳入了 120 例植入植入式心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)/植入式再同步治疗心律转复除颤器的 HF 患者,随机分

为 ACEI/ARB 或沙库巴曲缬沙坦组,观察期为使用药物前后各连续 9 个月,结果显示与 ACEI/ARB 组比较,沙库巴曲缬沙坦组 ICD 电击次数减少,持续性或非持续性室性心动过速、室性期前收缩发生率均降低,双心室起搏的比例增加(均 $P < 0.05$)。比利时的一项研究^[35]也同样证明沙库巴曲缬沙坦可以减少室性心动过速风险,该研究纳入了 151 例装有心脏起搏器并且 LVEF (29 ± 9)% 的 HFrEF 患者,将 ACEI/ARB 换成沙库巴曲缬沙坦治疗并进行了平均 1 年的远程心电检测。结果显示,用药后患者心室颤动/心室扑动负荷的总发生率较前大幅降低(14% 比 51%, $P < 0.01$),并且降低程度与患者心室重构改善情况呈正相关,另外,患者的非持续性室性心动过速、室性期前收缩复合也显著降低,但对于房颤复合无明显影响。沙库巴曲缬沙坦减少心律失常的机制仍不清楚,有研究提示可能与改善心室逆向重构有关^[35],沙库巴曲缬沙坦在改善患者 LVEF 的同时促进钾离子通道蛋白的恢复,减少室性心律失常风暴的发生。一项实验室研究^[5]将自发性高血压伴左心室肥厚及舒张功能障碍的小鼠随机分为 3 组,分别予 0.9% 氯化钠溶液、缬沙坦(160 mg/kg)及沙库巴曲缬沙坦(98/102 mg/kg),结果表明沙库巴曲缬沙坦治疗组小鼠相对室壁厚度和左心室等容舒张时间降低至(0.68 ± 0.11)和(59.4 ± 3.2) ms,较别组室性心律失常发作次数显著较少且持续时间更短。研究者继续进行了发生机制的探究,发现编码与心律失常高度相关的 SK2 蛋白的 KCNN2 基因在沙库巴曲缬沙坦治疗组小鼠中低表达。该研究表明沙库巴曲缬沙坦可能可以通过降低 KCNN2 基因表达从而有效逆转 HFpEF 心室肥厚并降低室性心律失常的易感性。

6 小结与展望

沙库巴曲缬沙坦具有独特的血管紧张素和脑啡肽酶双重抑制作用,多项大型临床试验已经证明沙库巴曲缬沙坦可以显著改善慢性 HF 包括 HFrEF 及 HFpEF 患者的症状及预后,且安全性与其他药物相当。然而对于 HFmrEF 患者,仍然缺乏相关研究证明沙库巴曲缬沙坦对该类患者的有效性。除此之外,不论中重度高血压,沙库巴曲缬沙坦均可以安全有效地降低收缩压及舒张压,目前已被批准临床应用于原发性高血压患者。在其他心血管疾病例如冠心病和心律失常等方面,沙库巴曲缬沙坦也表现出巨大的治疗前景。随着多项大规模临床研究的开展,沙库巴曲缬沙坦在心血管领域的适应证正在逐步扩展,将有望使更多的患者获益。

7 参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(1):833–854. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [2] 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.
- [3] Pfau D, Thorn SL, Zhang J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor attenuates myocardial remodeling and improves infarct perfusion in experimental heart failure[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5791. DOI:10.1038/s41598-019-42113-0.
- [4] Mogensen UM, Kober L, Kristensen SL, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM–HF[J]. *Am Heart J*, 2017, 188:35–41. DOI:10.1016/j.ahj.2017.02.034.
- [5] Sung YL, Lin TT, Syu JY, et al. Reverse electromechanical modelling of diastolic dysfunction in spontaneous hypertensive rat after sacubitril/valsartan therapy[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(6):4040–4050. DOI:10.1002/ehf2.13013.
- [6] Huo Y, Li W, Webb R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens(Greenwich)*, 2019, 21(1): 67–76. DOI:10.1111/jch.13437.
- [7] Li SN, Zhang JR, Zhou L, et al. Sacubitril/valsartan decreases atrial fibrillation susceptibility by inhibiting angiotensin II–induced atrial fibrosis through p–Smad2/3, p–JNK, and p–p38 signaling pathways[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021. DOI:10.1007/s12265-021-10137-5. Online ahead of print.
- [8] Kawanami T, Karki RG, Cody E, et al. Structure–guided design of substituted biphenyl butanoic acid derivatives as neprilysin inhibitors[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 11(2):188–194. DOI:10.1021/acsmchemlett.9b00578.
- [9] 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.
- [10] Singh JSS, Burrell LM, Cherif M, et al. Sacubitril/valsartan: beyond natriuretic peptides[J]. *Heart*, 2017, 103(20):1569–1577. DOI:10.1136/heartjnl-2017-311295.
- [11] Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and therapeutic approaches to acute decompensated heart failure[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1468–1486. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318186.
- [12] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10):1169–1186. DOI:10.1002/ehf.1531.
- [13] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China hypertension

- survey, 2012–2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329–1337. DOI:10.1002/ejhf.1629.
- [14] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):54–61. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
- [15] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6):539–548. DOI:10.1056/NEJMoa1812851.
- [16] Kwong RY, Bax JJ. Unraveling the complex processes of adverse cardiac remodeling[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(5):e009086. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009086.
- [14] Pfister R, Betton Y, Freyhaus HT, et al. Three-dimensional compared to two-dimensional transesophageal echocardiography for diagnosis of infective endocarditis[J]. *Infection*, 2016, 44(6):725–731. DOI:10.1007/s15010-016-0908-9.
- [18] Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril–valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1085–1095. DOI:10.1001/jama.2019.12821.
- [19] Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. Effect of sacubitril–valsartan vs enalapril on aortic stiffness in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(11): 1077–1084. DOI:10.1001/jama.2019.12843
- [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]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [21] Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, Jr., et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6):772–810. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [22] Arnold SV, Yap J, Lam CSP, et al. Management of patients with diabetes and heart failure with reduced ejection fraction: An international comparison[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2):261–266. DOI:10.1111/dom.13511.
- [23] Bhatt A, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs. enalapril on changes in background medical therapy over time in the paradigm–hf trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11). DOI:10.1016/s0735-1097(20)31629-6.
- [24] DeVore AD, Hellkamp AS, Thomas L, et al. Improvement in left ventricular ejection fraction in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: data from CHAMP–HF[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(7):e006833. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006833.
- [25] Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction[J]. *JACC: Heart Failure*, 2018, 6(8):678–685. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
- [26] 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.
- [27] Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609–1620. DOI:10.1056/NEJMoa1908655.
- [28] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China hypertension survey, 2012–2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344–2356. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032380.
- [29] Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10112): 2549–2558. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)32478-9.
- [30] Ruilope LM, 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. DOI:10.1016/s0140-6736(09)61966-8.
- [31] Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor–neprilysin inhibition in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20):1845–1855. DOI:10.1056/NEJMoa2104508.
- [32] Alvarez CK, Cronin E, Baker WL, et al. Heart failure as a substrate and trigger for ventricular tachycardia[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2019, 56(3):229–247. DOI:10.1007/s10840-019-00623-x.
- [33] Davis J, Sapp J. The risk and prevention of sudden death in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35(2):138–144. DOI:10.1097/HCO.0000000000000710.
- [34] de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM, et al. Effects of angiotensin–neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3):395–402. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- [35] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10):1074–1082. DOI:10.1007/s00392-019-01440-y.

(收稿日期:2021-08-23)

(本文编辑:陈丽)