

# Entresto 治疗慢性心力衰竭的进展

曾振宇 白元 赵仙先

**【摘要】** 该文介绍 Entresto 治疗心力衰竭的作用机制、临床实验研究、安全性及临床应用等方面的进展, 以期为相关工作者提供参考, 提高心力衰竭的临床治疗效果。

**【关键词】** 脑啡肽酶抑制剂; 心力衰竭; 临床实验; 安全性

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.03.001

每年全世界超过 100 万人被诊断为心力衰竭(心衰), 且 5 年生存率仅为 50%<sup>[1-2]</sup>。目前治疗心衰的主要药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂, 其中 ACEI/ARB 和  $\beta$ 受体阻滞剂可有效降低患者死亡率<sup>[3-4]</sup>。本文主要介绍新药 Entresto 治疗心衰的作用机制、临床实验研究、安全性及临床应用等。

## 1 Entresto 治疗心衰的作用机制

Entresto(sacubitril/valsartan, LCZ696)由缬沙坦与脑啡肽酶抑制剂前体药物 AHU377 的基因组成, 是第 1 个试验成功的血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNi)类药物。抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)已是治疗心衰的基石, 抑制脑啡肽酶提高利钠肽水平同样能有效抑制神经内分泌系统激活, 且两者联合能更好地发挥协同作用<sup>[5]</sup>。与单一 ARB 类药物相比, ARNi 对心肌细胞有更强的抗增生和抗纤维化作用<sup>[6]</sup>。

## 2 Entresto 治疗心衰的临床研究

Gu 等<sup>[7]</sup>研究了 LCZ696 的药物动力学, 缬沙坦与 AHU377 分别于 1.6~4.9 h、0.5~1.1 h 时在血液达到峰浓度, 而 AHU377 的活性产物 LBQ657 达到峰浓度的时间为 1.8~3.5 h。与安慰剂相比, 活性产物 LBQ657 能使受试者肾素、血管紧张素 II 与 cGMP 水平升高, 服药 4 h 后, 平均 cGMP 水平最大升高 40%。Solomon 等<sup>[8]</sup>进行了 Entresto 治疗心衰的 II 期临床试验, 发现 Entresto 组患者的心功能分级、左房容积及容积指数均有明显改善。另

外, 经 LCZ696 治疗的心衰患者其超敏肌钙蛋白水平明显下降<sup>[9]</sup>, 这提示 LCZ696 还具有心肌保护作用。在射血分数保留的心衰(HFpEF)患者中, LCZ696 可改善左房容积、心功能分级和肾小球滤过率(eGFR), 均独立于其降压作用。Senni 等<sup>[10]</sup>进行随机、双盲、多通道的平行对照试验, 所观察的主要不良事件为低血压、高血钾、肾功能损害及血管神经性水肿, 结果显示 76% 的患者能逐步从 50 mg 2 次/d 加量至 200 mg 2 次/d, 中间不需要减量或中断用药。

PARADIM-HF 是平均随访时间长达 27 个月的大型 III 期临床试验, 共纳入 8 442 例 NYHA 分级为 II~IV 级的慢性心力衰竭患者<sup>[11-12]</sup>。纳入标准为: 左心射血分数(LVEF)  $\leq$  35%, 且脑钠肽(BNP)  $>$  150 pg/mL, 患者被随机分至 LCZ696 组(200 mg 2 次/d)或者依那普利组(10 mg 2 次/d), 进行随机、双盲、对照试验, 主要比较心血管相关病死率、心衰相关的再住院率, 结果显示在患者已经使用盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)和  $\beta$ 受体阻滞剂的前提下, LCZ696 组全因死亡率为 13.3%, 而依那普利组为 16.5%, 在症状及活动耐量方面 LCZ696 组均较依那普利组明显改善, 远期预后 LCZ696 组也优于依那普利。LCZ696 能极大改善心肌梗死患者心室重构与心功能不全<sup>[13]</sup>。不同年龄和风险的心衰患者均可从 LCZ696 中获益<sup>[14-15]</sup>。正是由于 Entresto 疗效优越, 该研究被提前终止, 美国食品和药品管理局(FDA)批准 Entresto 用于慢性心衰治疗。

LCZ696 比单用 ACEI 或 ARB 能更有效地保护慢性心衰患者的肾功能<sup>[16]</sup>, 该作用可能与脑啡肽酶抑制剂能舒张肾小球入球小动脉, 促进利尿利钠有关。Desai 等<sup>[17]</sup>的研究显示, 使用 Entresto 标准治疗的患者, 其 30 d 和 60 d 再住院率显著低于依那

普利组。因医学伦理约束,不宜在射血分数下降的心衰(HFrEF)患者中停用 ACEI/ARB 类药物,故有研究者通过统计学方法将 LCZ696 与假想安慰剂组做了非直接比较,发现 LCZ696 能显著降低心血管全因死亡率和心衰再住院率<sup>[18]</sup>。另一项比较 ARNi 与 ARB 对 HFpEF 作用的前瞻性研究正在进行中,该研究纳入 43 000 例 HFpEF 患者,主要比较 LCZ696 与缬沙坦的心血管死亡及心衰再入院的复合终点事件,这将为 LCZ696 的适应证提供更多的可靠证据<sup>[19]</sup>。

### 3 Entresto 的安全性

药物相关不良反应如血肌酐升高(>25 mg/L)、血钾升高(>6.0 mmol/L)、咳嗽等,LCZ696 组均低于依那普利组;在血管神经水肿方面,两组发生率无明显差异;虽然 LCZ696 组症状性低血压较依那普利组稍高,但并不影响患者继续用药<sup>[20]</sup>。Ruilope 等<sup>[21]</sup>的研究纳入 1 328 例轻中度高血压患者,比较不同剂量 LCZ696 与缬沙坦的降压效果,疗程为 8 周,发现 LCZ696 组平均舒张压降低更显著,且耐受性良好,这与 PARADIM-HF 研究的结果相吻合,说明 LCZ696 也适用于治疗高血压。LCZ696 未发生治疗相关的神经源性水肿,这可能因为 ARB 对缓激肽的影响较小。此外,脑内  $\beta$  样淀粉酶沉积是阿尔茨海默病的主要病理学特征之一,长期使用脑啡肽酶抑制剂可能会影响脑内  $\beta$  淀粉酶的降解,增加阿尔茨海默病的风险<sup>[22-23]</sup>。总体来说,目前的临床研究表明 LCZ696 是较为安全的。

### 4 Entresto 应用

在坚持使用 ACEI/ARB +  $\beta$  受体阻滞剂 + 醛固酮受体拮抗剂后,对纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级仍为 II ~ IV 级的患者,LCZ696 可替代 ACEI/ARB 类药物以进一步降低死亡率和再住院率<sup>[20]</sup>。2016 年发布的美国心脏病协会推荐 LCZ696 可在能耐受 ACEI/ARB 类药物、心功能 II ~ III 级的患者中替代 ACEI/ARB 类药物,但是并没有明确要求联用  $\beta$  受体阻滞剂或者醛固酮受体拮抗剂,且没有推荐心功能为 IV 级的患者使用<sup>[24]</sup>。LCZ696 推荐的初始使用剂量是 100 mg 2 次/d,而靶剂量则为 200 mg 2 次/d。这也是在 PARADIGM-HF 试验中使用的剂量。根据该实验的设计<sup>[15]</sup>,如果患者正在服用 ACEI 类药物,那么在使用 LCZ696 之前需要经过 36 h 的洗脱期,以避免增加患者血管性水肿的风险<sup>[11]</sup>。如果患者服用

的是 ARB 类药物,则不需要洗脱期。由于目前尚无 ARB 与 ARNi 类药物的头对头研究,该指南并不推荐 ARNi 类药物用于慢性 HFrEF 且不耐受 ACEI 的患者(出现咳嗽或血管性水肿)。患者在服用 LCZ696 2~4 周后,如果没有发生药物相关不良反应,则应该将剂量上升到靶剂量 200 mg 2 次/d。更为稳妥的治疗方案适用于之前已接受低剂量 ACEI/ARB 类药物(相当于  $\leq 10$  mg 依那普利或者 160 mg 缬沙坦)治疗的患者,治疗方案为 LCZ696 起始 50 mg 2 次/d,2 周后改为 100 mg 2 次/d,持续 3 周后再加量至 200 mg 2 次/d,该方案同样适用于高龄或肝功能不全者(Child-Pugh B 级)<sup>[25]</sup>。需要强调的是,应特别注意老年、合并多器官疾病或心功能 IV 级的患者,在初始用药阶段最好住院观察,因为这些患者对治疗方案的改变可能会特别敏感,不良事件的发生率相对较高。

### 5 展望

Entresto 的疗效明显优于 ACEI/ARB 类药物,但在 PARADIGM-HF 研究中,心功能 IV 级的患者仅占 1%,因此 Entresto 对严重心衰的疗效仍然缺乏令人信服的证据,其长期效果仍不明确。

#### 参 考 文 献

- [1] Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population[J]. JAMA, 2004, 292(3):344-350.
- [2] Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure[J]. N Engl J Med, 2002, 347(18):1397-1402.
- [3] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. Circulation, 2013, 128(16):1810-1852.
- [4] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8):803-869.
- [5] Reed BN, Street SE, Jensen BC. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(4):543-557.
- [6] von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(3):594-605.
- [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] 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.
- [9] 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.
- [10] Senni M, McMurray JJ, 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.
- [11] 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.
- [12] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in 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*, 2014, 16(7):817-825.
- [13] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, 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.
- [14] Simpson J, Jhund PS, Silva Cardoso J, et al. Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(19):2059-2071.
- [15] Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(38): 2576-2584.
- [16] Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 329-330.
- [17] Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3):241-248.
- [18] Filippatos G, Farmakis D, Parissis J, et al. Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM-HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice[J]. *BMC Med*, 2015, 13:35.
- [19] McMurray J, Packer M, Desai A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(7):434-439.
- [20] 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 J Heart Fail*, 2016, 18(8):891-975.
- [21] 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.
- [22] Hersh LB, Rodgers DW. Neprilysin and amyloid beta peptide degradation[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(2):225-231.
- [23] Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split?[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(15):902-905.
- [24] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13):1476-1488.
- [25] Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan [J]. *Heart*, 2016, 102(17):1342-1347.

(收稿:2016-10-30 修回:2017-04-04)

(本文编辑:丁媛媛)