

# 沙库巴曲缬沙坦在射血分数保留心力衰竭患者中的临床研究进展

王红, 娄奇, 李为民

作者单位: 150001 黑龙江, 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科五科

作者简介: 王红(1995-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 心力衰竭的发生机制及诊治。E-mail: 13263682973@163.com

通讯作者: 李为民(1949-), 男, 硕士, 主任医师, 二级教授, 博士研究生导师, 研究方向: 冠心病的介入治疗、高血压病及心力衰竭的诊治。E-mail: liweimin\_2009@163.com



李为民, 主任医师, 二级教授, 博士研究生导师。哈尔滨医科大学心血管疾病研究所所长, 哈尔滨医科大学附属第一医院心血管病医院名誉院长, 哈尔滨医科大学附属第一医院终身教授。在冠心病介入治疗、高血压病及心力衰竭诊治方面有较深造诣, 被评为中国冠心病介入治疗前十名专家和中国心血管内科最具有影响力名医。获卫生部及黑龙江省有突出贡献专家称号, 享受国务院特殊津贴, 省级重点学科带头人。曾担任多个国家级学会副会长、副主委、常委。黑龙江省医学会副会长及心血管内科分会主委, 黑龙江省医师协会心血管内科分会主委, 美国心脏病学院专家会员(FACC), 中华医学会专家会员。获得中华医学会心血管

分会杰出贡献奖。主持国家自然科学基金多项, 并获多项省部级科技进步奖。出版专著多部, 发表SCI收录论文和国家期刊论文近200篇。

**[摘要]** 目前我国心力衰竭(简称心衰)患病率高达1.3%, 约1370万例, 心衰5年生存率不足50%, 与恶性肿瘤相当, 给我国心血管疾病防治工作带来沉重负担。沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)类药物, 2017年在我国上市, 2018年即被写入中国心衰指南, 推荐用于射血分数降低心衰(HFrEF)患者。然而射血分数保留心衰(HFpEF)约占心衰人群一半, 目前尚缺乏可以真正改善HFpEF患者预后的药物。这一局面被2021年2月16日美国食品药品监督管理局(FDA)批准的“沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心衰的扩展适应证”所打破。该文就近年来沙库巴曲缬沙坦在心衰领域重大研究进展进行解读和总结, 并着重分析其在HFpEF患者中的证据支持。

**[关键词]** 沙库巴曲缬沙坦; 射血分数保留心力衰竭; 心力衰竭; 心血管死亡风险; 心衰住院风险

**[中图分类号]** R 541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)06-0545-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.06.04

**Clinical research progress of sacubitril/valsartan in patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction** WANG Hong, LOU Qi, LI Wei-min. The Fifth Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

**[Abstract]** At present, the prevalence rate of heart failure (HF) in China is as high as 1.3%, about 13.7 million cases, and the 5-year survival rate of HF is less than 50%, which is equivalent to that of malignant tumors, bringing a heavy burden to the prevention and treatment of cardiovascular diseases in China. Sacubitril/valsartan is the first angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) drug in the world. In 2017, sacubitril/valsartan was marketed in China. In 2018, sacubitril/valsartan was included in the Chinese Heart Failure Guidelines and recommended for patients suffering from heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). However, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for about half of the HF population, and there is still a lack of drugs that can truly improve the prognoses of HFpEF patients. This situation was broken by the “Expanded Indications for the Treatment of Chronic

Heart Failure with Sacubitril/Valsartan” approved by the United States Food and Drug Administration(FDA) on February 16, 2021. This paper interprets and summarizes the major research progress of sacubitril/valsartan in the field of HF in recent years, and focuses on the analysis of its evidence support in patients with HFpEF.

[Key words] Sacubitril/valsartan; Heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF); Heart failure(HF); Risk of cardiovascular death; Risk of hospitalization for heart failure

心力衰竭(简称心衰)是指在多种致病因素作用下,心脏泵功能发生异常变化,导致心输出量相对减少或绝对不足,以致不能满足机体组织细胞代谢需要。按左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),心衰可分为射血分数降低心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF; LVEF < 40%)、射血分数中间值心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF; 40% ≤ LVEF < 50%)以及射血分数保留心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF; LVEF ≥ 50%)。以往报告认为 HFpEF 的患病率和 HFrEF 相当,但随着人口老龄化,特别是高血压、糖尿病、肥胖患者的增加, HFpEF 患病率有逐年增长的趋势。沙库巴曲缬沙坦具有独特的双重调节机制,一方面通过沙库巴曲来增强利钠肽系统,起到排钠利尿、舒张血管等作用;另一方面,通过缬沙坦来抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的作用,起到改善水钠潴留、减轻心脏负荷等作用。目前沙库巴曲缬沙坦在心衰中的应用数据链已日趋成熟,此次扩展适应证的获批,也使沙库巴曲缬沙坦成为首个,也是目前唯一一个获批用于全射血分数心衰的治疗药物。

### 1 PARAMOUNT-HF 研究: HFpEF 患者中首次取得阳性结果的 II 期临床试验

2012 年开展的 PARAMOUNT-HF 研究<sup>[1]</sup> 是一项前瞻性随机、双盲、多中心、II 期临床试验,共纳入 274 例纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)分级为 II ~ III 级、射血分数 > 45%、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) > 400 ng/L 的 HFpEF 患者。研究结果显示,12 周后沙库巴曲缬沙坦治疗组患者 NT-proBNP 水平较缬沙坦组(对照组)明显降低,治疗 36 周后治疗组患者左心房容积较对照组明显减小,心功能较对照组明显改善,美国堪萨斯城心肌病患者生存质量量表(the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)评分较对照组明显降低,证实沙库巴曲缬沙坦对 HFpEF 患者有一定治疗作用,有利于抑制心室重构,且其对 HFpEF 患者 NYHA 分级、NT-proBNP、左心房容积的改善作用均独立于降压作用之外,但

仍需进一步研究证实这一结果。

### 2 PARADIGM-HF 研究: 沙库巴曲缬沙坦领衔心衰药物治疗“新三角”时代

PARADIGM-HF 研究<sup>[2]</sup> 是首个评估沙库巴曲缬沙坦改善 HFrEF 患者发病率及死亡率的研究,纳入人群是 NYHA II ~ IV 级的 HFrEF 患者。研究结果显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦能够显著降低心血管死亡风险 20%,降低首次心衰住院风险 21%,降低全因死亡风险 16%。PARADIGM-HF 研究对照组为依那普利 10 mg/次,2 次/d,其主要原因是依那普利是目前唯一在 HFrEF 患者人群中被证明能降低死亡率的 ACEI 类药物,并且 20 世纪 80 年代经典的 CONSENSUS 研究<sup>[3]</sup> 和 SOLVD 研究<sup>[4]</sup> 显示,依那普利 10 mg/次,2 次/d 是治疗“金标准”。沙库巴曲缬沙坦选择 200 mg/次,2 次/d 的依据是,200 mg/次,2 次/d 的沙库巴曲缬沙坦所提供的缬沙坦暴露量与单独用缬沙坦 160 mg/次,2 次/d 相似,而后者是治疗心衰和心梗的推荐剂量。此外,PARADIGM-HF 研究入组人群“金三角”药物使用率较高[血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、β-受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂],特别是 β-受体阻滞剂的使用率在 90% 以上。因此,此次研究打破了传统心衰治疗药物“金三角”格局,沙库巴曲缬沙坦领衔“新三角”时代。

### 3 PARAGON-HF 研究: 美国食品药品监督管理局(the United States Food and Drugs Administration, FDA) 批准沙库巴曲缬沙坦适应证扩展的基石

2019 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)会议公布了心衰领域具有里程碑式的研究成果——PARAGON-HF 研究<sup>[5]</sup>。这是迄今为止 HFpEF 领域规模最大,且唯一一项与活动药物对照的 III 期临床研究,研究共纳入 43 个国家 4 822 例 LVEF ≥ 45% 的心衰患者。患者随机接受沙库巴曲缬沙坦(目标剂量 200 mg/次,2 次/d)或缬沙坦(目标剂量 160 mg/次,2 次/d)治疗,中位随访时间 35 个月。研究结果虽以微小差距未达到统计学显著差异,但仍揭示了令人振奋的数据:与缬沙坦相比,沙库巴曲

缬沙坦可降低主要终点(心血管死亡和总心衰住院)风险13%。主要终点的敏感性分析表明,包括紧急心衰就诊在内的主要终点事件及研究者报告的主要终点事件均显著降低。在次要终点方面,沙库巴曲缬沙坦较缬沙坦显著改善NYHA分级45%,改善KCCQ评分30%,复合肾脏终点发生率显著降低。此外,研究亚组分析显示,女性和LVEF $\leq$ 57%两大预先设定的亚组观察到显著获益:女性风险降低27%,低LVEF组风险降低22%。这一结果提示,沙库巴曲缬沙坦可能对于75%以上的HFpEF患者获益,这对于HFpEF患者来说,是前所未有的突破。PARAGON-HF后继分析发现HFpEF患者基线NT-proBNP水平是心衰住院和心血管死亡强而有力的预测指标,而与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦显著降低NT-proBNP达19%,且在射血分数及性别亚组中,NT-proBNP降低效果一致。更重要的是PARAGON-HF的另一项事后分析评估了入选时间对于患者获益程度的影响。结果证实,对于之前有过住院经历的患者中,沙库巴曲缬沙坦对于心衰住院总次数和心血管死亡的获益,在住院期间或住院后30d筛选入组的患者中最为明显。与从未住院的患者相比,住院后30d内入组的患者使用沙库巴曲缬沙坦治疗可使主要终点风险显著降低。该结果提示,风险越大的HFpEF患者,使用时间越早,从沙库巴曲缬沙坦治疗中获益越大。

#### 4 PROVE-HF及EVALUATE-HF研究:为沙库巴曲缬沙坦逆转心脏重构再添力证

2019年ESC会议上重磅发布了沙库巴曲缬沙坦逆转心脏重构的两项研究——PROVE-HF<sup>[6]</sup>及EVALUATE-HF研究<sup>[7]</sup>。PROVE-HF研究是一项多中心、开放标签、单臂研究,在美国78个门诊中心入选794例HFrEF患者。研究结果显示,HFrEF患者起始沙库巴曲缬沙坦治疗后14d NT-proBNP降低幅度达30%,且在随访1年内呈持续改善趋势,NT-proBNP的降低与心脏逆转重构呈显著相关性。同时,沙库巴曲缬沙坦治疗可显著降低左心室舒张末期容积指数(left ventricular end-diastolic volume index, LVEDVi)等心功能指标,NT-proBNP和LVEDVi降幅最大的患者,6个月死亡率或12个月时住院率最低。EVALUATE-HF研究是一项前瞻性、随机、多中心、双盲双模拟的临床试验。结果显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦进一步改善了患者12周时心脏结构和功能的超声心动图指标,包括LVEDVi、左心房容积指数(left atrial volume index, LAVi)、二尖瓣E/e'比率(与左室纤维化及僵硬度有关)。同时,在心脏损伤标志物

方面,沙库巴曲缬沙坦治疗12周可较依那普利大幅度降低NT-proBNP、可溶性ST2和超敏肌钙蛋白的水平,升高尿环磷酸鸟苷/肌酐比值。在患者生活质量方面,沙库巴曲缬沙坦组较依那普利组KCCQ评分显著改善。上述两项研究相互补充、相互验证,进一步证实了沙库巴曲缬沙坦在HFrEF患者中逆转心脏重构中的巨大优势,我们有理由相信今后同样的结果在HFpEF患者中也会得到证实。

#### 5 PARALLAX研究:为沙库巴曲缬沙坦在HFpEF患者中的治疗再度向前跃进

在PARAGON-HF研究成功的基础上,ESC 2020重磅公布了PARALLAX研究<sup>[8]</sup>。研究结果显示,与个体化治疗组(包括依那普利、缬沙坦以及安慰剂)相比,沙库巴曲缬沙坦治疗第12周时进一步降低NT-proBNP水平达16%,同时也显著降低首次心衰住院风险51%和心衰住院或死亡复合事件风险36%。第4周时,沙库巴曲缬沙坦治疗组NT-proBNP已经出现明显下降,显著低于个体化治疗组,提示心功能在短期内的改善和心衰症状的缓解。而且我们看到24周时,无论是心衰导致的首次住院还是死亡或心衰住院的复合终点,沙库巴曲缬沙坦组都要低于个体化治疗组。但是在24周后6分钟步行距离(6 minutes walking distance, 6MWD)、KCCQ评分以及NYHA心功能分级方面,尽管有改善,但是均未达到统计学差异。可能与患者病情较重,至少1个月前都需要持续使用利尿剂,半年时间尚不足以使改善运动耐量等有关,倘若能延长治疗时间,也许能看到我们期望的结果。在受试对象方面,PARALLAX研究入选了LVEF $>$ 40%的心衰患者,而PARAGON-HF研究则是纳入了LVEF $\geq$ 45%的心衰人群,所以PARALLAX研究结论的适用对象更为广泛,为全射血分数心衰患者的管理带来了诸多有意义的启示。沙库巴曲缬沙坦也成为了首次在大型的HFpEF研究中观察到心衰住院及死亡预后显著改善阳性结果的心衰治疗药物。

#### 6 总结与展望

2021年1月,美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)更新了优化心衰管理决策路径专家共识<sup>[9]</sup>。本次更新基于近年来的证据基础,集中回答了10个关键问题,其中包括HFrEF患者在不使用ACEI/ARB预处理的情况下,可优先使用沙库巴曲缬沙坦,并尽早滴定到最大耐受剂量或目标剂量,即200mg/次,2次/d,启动后和滴定期间密切监测血压、电解质和肾功能。而2021年2月FDA专家委员以12:1高票结果支持沙库巴曲缬沙坦的

扩展适应证审批<sup>[10]</sup>,用于降低成人慢性心衰患者的心血管死亡和心衰住院风险,终结 HFpEF 患者无药可医的局面。我们可以确信中国 HFpEF 患者应用沙库巴曲缬沙坦治疗的适应证也会获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)审批。此外,多项荟萃分析和研究表明,沙库巴曲缬沙坦在高血压的降压治疗中也正崭露头角,期待未来更多证据共同助力沙库巴曲缬沙坦在心血管领域的适应证扩展。

#### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Jessup M, Fox KA, Komajda M, et al. PARADIGM-HF—the experts' discussion[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):e15.
- [3] CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)[J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(23):1429-1435.
- [4] SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5):293-302.
- [5] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620.

- [6] Januzzi JL Jr, 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.
- [7] 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.
- [8] Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX Trial[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(3):856-864.
- [9] Writing Committee, 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.
- [10] Novartis Entresto granted expanded indication in chronic heart failure by FDA[EB/OL]. Retrieved February 16, 2021. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-entresto-granted-expanded-indication-chronic-heart-failure-fda>.

[收稿日期 2021-04-06][本文编辑 吕文娟 余 军]

#### 本文引用格式

王 红, 娄 奇, 李为民. 沙库巴曲缬沙坦在射血分数保留心力衰竭患者中的临床研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(6):545-548.