

• 综述 •

LCZ696 在慢性心力衰竭中的研究进展*

王辉波¹ 杨俊¹ 彭娟²

[摘要] 慢性心力衰竭(CHF)是大多数心血管疾病的最终归宿,且因具有高发病率、高死亡率而引起人们的关注。LCZ696 具有抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)和脑啡肽酶的双重作用,成为 CHF 的一种新治疗方法。本文总结归纳了 LCZ696 在治疗 CHF 中的作用及相关机制,并对 LCZ696 作为一种治疗 CHF 的新药在前期临床试验中的结果进行简单介绍。

[关键词] LCZ696;慢性心力衰竭;机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.002

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

Research progress of LCZ696 in chronic heart failure

WANG Huibo¹ YANG Jun¹ PENG Juan²

(¹Institute of Cardiovascular Disease, China Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443003, China; ²Medical Science College of China Three Gorges University)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@medmail.com.cn

Summary Chronic heart failure (CHF) is the end result of various cardiovascular diseases. It has caused much concern because of its high morbidity and mortality. LCZ696 has dual effect on inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RASS) and the neprilysin, and becomes a new drug for the treatment of CHF. The present review primarily focuses on the related mechanisms of LCZ696 in the treatment of CHF, and makes a brief summary of LCZ696 on its outcomes in preclinical trials as a new drug for CHF.

Key words LCZ696; chronic heart failure; mechanism

慢性心力衰竭(CHF)仍然是全球发病率和死亡率较高的一类疾病,目前统计结果表明,其在全球45岁以上人群中的发病率为3%~5%,而现实可能比这一数值更高,并且随着人类寿命的延长,CHF的发病率还在增加^[1]。目前治疗CHF最有效的方法之一是抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)^[2]。RASS系统抑制剂包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)、醛固酮受体阻滞剂^[3]。最近又研制出一种新药——LCZ696,其不仅能够抑制RASS,而且可以抑制脑啡肽酶(NEP),在CHF中的临床应用价值与前景逐渐受到关注^[4]。

1 LCZ696的简介

LCZ696是第1个试验成功的血管紧张素受体-NEP抑制剂(ARNI),是一种复合制剂,其化学结构为ARB缬沙坦部分及NEP抑制剂前体AHU377两种成分1:1结合,即具有两个作用靶

点,前者可阻断RAAS,后者代谢为LBQ657,可抑制NEP的作用^[5]。

2 LCZ696在CHF中的作用及机制

LCZ696对CHF的治疗主要通过抑制RASS中的血管紧张素Ⅱ受体和NEP,发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和尿钠排泄等作用。

2.1 抑制RASS的血管紧张素Ⅱ受体

RASS是人体内重要的体液调节系统,既存在于循环系统中,也存在于血管壁、心脏、中枢、肾脏、肾上腺等组织中,共同参与对靶器官的调节。一系列基础及临床研究证实,神经内分泌激活,特别是RASS和交感神经系统的激活在心力衰竭发生发展中起了关键作用^[2]。

ARB可以阻断RASS,发挥舒张血管、降血压、保护血管内皮细胞、抑制交感神经递质的释放、抗动脉粥样硬化、预防和逆转心血管重构等作用,ARB用于治疗CHF,并可持续改善血流动力学并预防CHF的加重,其中缬沙坦是ARB的代表,也是目前临床上最常用的治疗高血压、CHF等疾病的药物之一^[6-7]。

2.2 抑制NEP

NEP又名中性内肽酶,是一种可以调节一系列生理效应的含锌金属肽酶,是位于细胞表面的Ⅱ型膜蛋白,由750个氨基酸组成,包含一个信号

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170133, 81200088, 81470387);宜昌市科技研究与开发项目(No: A12301-01);湖北省首届医学领军人才基金(No:鄂卫生计生发[2013]4号)

¹三峡大学心血管病研究所 三峡大学第一临床医学院内科(湖北宜昌,443003)

²三峡大学医学院

通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@medmail.com.cn

肽和两个亲水结构域。细胞外片段有 700 个氨基酸,细胞内含有 26 个氨基酸,24 个氨基酸组成跨膜区^[8]。其广泛分布于内皮细胞、上皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞等细胞表面^[9]。

NEP 参与了各种内源性血管活性多肽的分解,如心房利钠肽因子(ANP)、脑利钠肽因子(BNP)、C 型脑利钠肽(CNP),ANP 主要在心房组织分泌,BNP 主要在心房和心室组织分泌,CNP 主要在血管内皮细胞分泌,其中以 ANP 的功能最为重要,正常时其分泌量较少,当血液中钠离子含量升高或心房压力增高时,心房分泌大量 ANP。这些利钠因子发挥着扩张血管、降低外周血管阻力、排钠利尿、抑制心脏肥厚、抑制交感神经活性的作用^[10]。同时 NEP 还参与血管紧张素 I、缓激肽、内皮素-1 的分解,影响血流动力学的效应^[11]。

虽然这些利钠肽对治疗高血压和 CHF 有利,但由于价格高和半衰期短等原因,无法直接应用于临床。但研究发现,利钠肽通过分解抑制 NEP 来减慢利钠肽的代谢,从而发挥治疗高血压、CHF 等心血管疾病的作用。LCZ696 中的成分之一是 NEP 抑制剂前体 AHU377,AHU377 在其特异性酶的作用下裂解为 NEP 抑制剂 LBQ657, LBQ657 通过抑制 NEP 发挥舒张血管、促进尿钠排泄等作用^[12-13]。

3 LCZ696 的临床研究

为进一步验证评估 LCZ696 在 CHF 中的作用,科研人员还为此进行了大量临床研究,到目前为止已进行了 3 期临床研究,现将其 2 期及 3 期研究总结归纳如下。

3.1 LCZ696 的 2 期临床研究

为期 36 周的 PARAMOUNT^[14] 是一项 13 个国家的 65 个研究中心参与的合作性随机、双盲、多中心、平行组的活性对照研究,该研究于 2012 年 1 月 24 日完成,目的是对 LCZ696 及缬沙坦用于左心室射血分数正常的 CHF 患者的药效、安全性以及耐受性等方面进行比较。

PARAMOUNT 由一项为期 12 周的核心研究以及一项为期 24 周的拓展期组成,共从 685 例 CHF 患者中选出 301 例纽约心脏病学会分级 II ~ III 级患者参与,其平均年龄约 71 岁、左心室射血分数 $\geq 45\%$ 、NT-proBNP 均出现升高 (> 400 pg/ml),并至少有以下症状中的一种:劳累性气促、平躺时气促、夜间发作性气促以及踝部肿胀。停止 ACEI、ARB 治疗后,患者被随机分配成两组,一组(149 例)接受 LCZ696(50 mg,每日两次),另一组(152 例)接受 ARB 药物缬沙坦(40 mg,每日两次),治疗 1 周后加倍两种药物剂量,并在更下一周再次加倍剂量并达到最高剂量,分别为每日两次给药 200 mg 的 LCZ696 以及 160 mg 的缬沙坦。经

过为期 12 周的治疗后,LCZ696 组的 NT-proBNP 从第 4 周开始较缬沙坦降低明显($P=0.063$,差异存在但不显著);到 12 周时,LCZ696 组 NT-proBNP 较之基线的变化(从 783 pg/ml 降至 605 pg/ml)显著大于缬沙坦组(从 862 pg/ml 降至 835 pg/ml),两个治疗组的变化比为 0.77($P=0.05$),差异有统计学意义。此外,在为期 36 周的 LCZ696 治疗研究结束时,LCZ696 组 NT-proBNP 较之基线的变化(从 763 pg/ml 降至 496 pg/ml)大于缬沙坦组(从 822 pg/ml 降至 607 pg/ml),两个治疗组的变化比为 0.85($P=0.20$),此时两组在 NT-proBNP 上的差异不再具有统计学意义,但 LCZ696 组患者的左心房体积、左心房厚度等心脏重构指标较缬沙坦组出现大幅缩小(左心房体积减少较基线水平:4.6 ml : 0.37 ml, $P=0.003$;左心房厚度减少较基线水平:0.15 cm : 0.08 cm, $P=0.03$),差异有统计学意义。这表明,LCZ696 可作为左心室射血正常 CHF 患者的一种有效治疗药物。研究同时表明,LCZ696 的安全性处于可接受范围内,并且患者对其耐受性良好。根据初步研究结果,研究者认为可进行更大规模的临床研究,即进行 LCZ696 的 3 期临床研究。

3.2 LCZ696 的 3 期临床研究

PARADIGM-HF^[15] 是一项随机双盲 3 期研究,与 PARAMOUNT 相比,PARADIGM-HF 也是关于心力衰竭治疗的大型试验,旨在评估 LCZ696 对射血分数降低的 CHF 患者的作用,并通过 LCZ696 与依那普利(一种广泛使用的 ACEI 药物)进行对比,判断 LCZ696 的疗效和安全。该研究分 4 步实施:第 1 步为研究对象选取:PARADIGM-HF 选择了 8 436 例纽约心脏病学会分级 II ~ IV 级的成年 CHF 患者,其 BNP 或者 NT-proBNP 升高($BNP \geq 150$ pg/ml 或 $NT-proBNP \geq 600$ pg/ml),左心室射血分数下降($\leq 35\%$),之前至少接受 4 周的依那普利(10 mg/d)或同等剂量的 ARB 类药物治疗,患者可能仍需使用 β 受体阻滞剂或醛固酮抑制剂;第 2 步为依那普利治疗阶段:满足上述条件的 CHF 患者接受为期两周的依那普利(一般为 10 mg bid)单盲治疗;第 3 步为 LCZ696 治疗阶段:完成第 2 步的 CHF 患者再接受 LCZ696(100 mg bid)治疗 1~2 周后,再将治疗剂量翻倍(200 mg bid)治疗 2~4 周;第 4 步为随机双盲对照治疗阶段:将完成第 3 步的 CHF 患者采用随机双盲的方法分为两组,一组接受 LCZ696(200 mg bid)治疗,另一组接受依那普利(10 mg bid)治疗,随访 27 个月,与依那普利相比,使用 LCZ696 的 CHF 患者因心力衰竭而住院的次数减少(住院率比为 0.79, $P < 0.001$),其心血管病死率(病死率之比为 0.80, $P < 0.001$)和全因死亡率(比值为 0.84,

$P < 0.001$) 均显著下降。以上数据充分说明, LCZ696 对 CHF 治疗效果明显优于依那普利,因此数据监测委员会(DMC)一致推荐提前结束试验。

4 小结与展望

CHF 是一种严重的进展性疾病,患者的心脏不能泵出足够的血液以供给全身,呼吸困难、乏力和体液潴留等症状可缓慢出现,并逐渐加重,明显影响生活质量^[16]。LCZ696 是新药物类别 ARNI 的首种药物,通过对 RASS 的血管紧张素 II 受体的阻滞和 NEP 的抑制,发挥舒张血管、预防和逆转心血管重构和尿酸排泄等作用。大量研究表明, LCZ696 治疗 CHF 患者的疗效(包括降低血压、降低 NT-proBNP、患病率和病死率)明显优于目前最常用的药物缬沙坦和依那普利^[14]。但是目前, LCZ696 大量应用于临床还有一些疑问,比如, LCZ696 症状性低血压这一不良反应出现比例较依那普利高(14.0% : 9.2%, $P < 0.001$),且两种药物在各种程度的血管神经水肿的发生率方面并无显著差异($P = 0.13$)^[17]。这些问题都需要进一步的深入研究解决。

参考文献

- [1] GASIOROWSKI A, DUTKIEWICZ J. Comprehensive rehabilitation in chronic heart failure [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2013, 20: 606–612.
- [2] ZUCKER I H, XIAO L, HAACK K K V, et al. The central RAS and sympathetic nerve activity in chronic heart failure [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 126:695–706.
- [3] MCMURRAY J J V. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 929–936.
- [4] VARDENY O, TACHENY T, SOLOMON S D. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94: 445–448.
- [5] ORLY VARDENY P, MILLER R, SOLOMON S D. Combined Neprilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 6: 663–670.
- [6] KOMUKAI K, YAGI H, OGAWA T, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system prevents re-hospitalization of heart failure patients with preserved ejection fraction [J]. *Circ J*, 2008, 72: 2004–2008.
- [7] FERRARIO C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5:301–314.
- [8] LI C, BOOZE R M, HERSH L B. Tissue-specific expression of rat neutral endopeptidase (neprilysin) mRNAs [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270: 5723–5728.
- [9] STANDEVEN K F, HESS K, CARTER A M, et al. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome [J]. *Intern J Obes*, 2010, 35: 1031–1040.
- [10] NISHIKIMI T, KUWAHARA K, NAKAO K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides [J]. *J Cardiol*, 2011, 57: 131–140.
- [11] MANGIAFICO S, COSTELLO-BOERRIGTER L C, ANDERSEN I A, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34:886–893.
- [12] KOSTOVA E, JOVANOSKA E, ZAFIROV D, et al. Dual inhibition of angiotensin converting enzyme and neutral endopeptidase produces effective blood pressure control in spontaneously hypertensive rats [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2005, 106: 407–411.
- [13] VOORS A A, DORHOUT B, VAN DER MEER P. The potential role of valsartan + AHU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22:1041–1047.
- [14] SOLOMON S D, 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: 1387–1395.
- [15] MURRAY J J V, PACKER M, DESAI A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin - converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the 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*, 2013, 15: 1062–1073.
- [16] RAMANI G V, UBER P A, MEHRA M R. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management [C]. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2010, 85: 180–195.
- [17] MCMURRAY J J V, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 993–1004.

(收稿日期:2014-11-11)