

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂专栏

PARADIGM-HF 研究结果解读

崔晓通, 周京敏, 葛均波

摘要 心力衰竭的药物治疗虽然取得很多进展, 但慢性心力衰竭患者 5 年死亡率却与恶性肿瘤相似, 寻求新的治疗手段已成必需。沙库巴曲缬沙坦由于其肾素-血管紧张素系统和脑啡肽酶的双重抑制作用而进入人们视野。检验沙库巴曲缬沙坦安全性、有效性的 PARADIGM-HF 研究显示, 沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比可进一步降低心血管死亡或心力衰竭住院风险 20%, 同时其耐受性、安全性也更好。研究人群的代表性、亚组分析与总体获益趋势一致性等特点也保证了该研究的高质量和可推广性。沙库巴曲缬沙坦有望今后惠及更多心力衰竭患者。

关键词 PARADIGM-HF 研究; 沙库巴曲缬沙坦; 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂; 心力衰竭

近 30 年来, 心力衰竭的药物治疗方面取得了令人瞩目的成绩, 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 使心力衰竭患者病死率下降接近 20%^[1-3]; 随后, ACEI 联合 β 受体阻断剂或醛固酮受体拮抗剂被证明可以使患者死亡风险进一步下降 30%~35%^[4-6] 和 22%~30%^[7, 8]。尽管 ACEI/ARB、 β 受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂组成了被指南称为“金三角”的心力衰竭基石治疗方案^[9], 但慢性心力衰竭的 5 年病死率仍在 50% 以上^[10, 11], 堪比恶性肿瘤^[12]。这使得新型心力衰竭治疗药物成为研究和探索的重点, 而沙库巴曲缬沙坦由于其具有肾素-血管紧张素系统和脑啡肽酶的双重抑制作用进入了人们的视线。以之为基础, 全球心力衰竭研究领域的专家、学者联合组织开展了 PARADIGM-HF 研究, 检验沙库巴曲缬沙坦用于射血分数降低的慢性心力衰竭患者, 降低发病率和死亡率的长期效果是否优于依那普利^[13]。

1 沙库巴曲缬沙坦简介

沙库巴曲缬沙坦 (LCZ696) 是一种新型血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 其化学结构包含脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲 (AHU377) 和 ARB 类药物缬沙坦, 一方面可以抑制肾素-血管紧张素系统, 另一方面通过抑制脑啡肽酶, 减少利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质素等内源性血管活性肽的降解, 两条通路均能够产生对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、钠潴留和适应性重构等病理生理学改变的作用^[14], 这也是该药物被寄予心力衰竭治疗新希望的主要原因。

2 研究设计与开展情况

PARADIGM-HF 研究入选的是纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级 II ~ IV 级、左心室射血分数 (LVEF) $\leq 40\%$ (后期变更为 LVEF $\leq 35\%$) 的慢性心力衰竭患者, 同时对患者 B 型利钠肽 (BNP) 或 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平有一定要求, 需要 BNP ≥ 150 pg/ml (或 NT-proBNP ≥ 600 pg/ml), 若 12 个月内曾因心力衰竭住院则需 BNP ≥ 100 pg/ml (或 NT-proBNP ≥ 400 pg/ml)。研究分为三个阶段: 筛选期;

单盲导入期, 所有患者序贯接受依那普利和沙库巴曲缬沙坦; 以及随机后沙库巴曲缬沙坦和依那普利两个研究组双盲治疗期。研究的主要终点是心血管死亡或首次心力衰竭住院的复合终点。

3 主要研究结果

3.1 研究对象概况

研究自 2009-12 至 2012-11 从包括中国在内的全球 47 个国家的 1 043 个中心筛选 10 521 例患者, 因不满足随机化标准等原因排除部分患者后, 8 399 例患者进入了最终的意向分析, 其中沙库巴曲缬沙坦组 4 187 例, 依那普利组 4 212 例。中国共有 353 例 (占 4.2%) 患者参与该研究。研究中位随访时间 27 个月。基线分析显示, 试验组与对照组在年龄、性别、来源地区、种族、社会人口学特征、合并症、治疗等方面基本均衡; 入选的患者心肌梗死、高血压、糖尿病、卒中、既往因心力衰竭住院等病史较多, 提示病情较重; 另外, 患者大多已按照目前指南接受了较为规范的药物和器械治疗。

3.2 有效性

PARADIGM-HF 研究对照药物选择的是已经被证实能够明确改善心力衰竭患者预后的 ACEI 类药物依那普利^[1, 2], 而研究结果显示, 沙库巴曲缬沙坦能够比依那普利进一步降低心力衰竭患者心血管死亡或心力衰竭住院的风险达 20% (复合终点发生率 21.8% vs 26.5%, HR=0.80, 95%CI: 0.73~0.87, $P<0.001$)。其中, 沙库巴曲缬沙坦组比依那普利组患者心血管死亡风险降低 20% (心血管死亡率 13.3% vs 16.5%, HR=0.80, 95%CI: 0.71~0.89, $P<0.001$), 因心力衰竭住院风险降低 21% (住院率 12.8% vs 15.6%, HR=0.79, 95%CI: 0.71~0.89, $P<0.001$)^[15]。次要终点方面, 沙库巴曲缬沙坦组比依那普利组全因死亡风险降低 16% (死亡率 17.0% vs 19.8%, HR=0.84, 95%CI: 0.76~0.93, $P<0.001$), 堪萨斯心脏病问卷 (KCCQ) 总评分下降更多, 但两组间新发心房颤动、进展为终末期肾病等发生率无显著差异^[15]。上述研究结果于 2014 年欧洲心脏病学会年会上首次公布, 成为当年年会的最

作者单位: 200032 上海市, 复旦大学附属中山医院 心内科

通讯作者: 周京敏 Email: zhou.jingmin@zs-hospital.sh.cn

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2018) 02-0203-03 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.02.024

大亮点。

除主要和次要终点方面的获益外,进一步分析揭示沙库巴曲缬沙坦在降低 NT-proBNP 水平、减少患者因心力衰竭恶化住院或门急诊就诊方面同样具有优势^[16]。与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦能使心力衰竭患者首次心血管原因住院以及全因住院的风险均下降 12% (P 均 < 0.001)。沙库巴曲缬沙坦能够显著降低患者 NT-proBNP 水平,而且这种优势从双盲第 4 周至第 8 个月持续存在。沙库巴曲缬沙坦组患者更少出现心功能恶化,同时因心功能恶化需至门诊就诊强化治疗的患者比例明显降低 ($HR=0.84$, $95\%CI:0.74\sim0.94$, $P=0.003$),需至急诊就诊的次数也明显减少 ($HR=0.66$, $95\%CI:0.52\sim0.85$, $P=0.001$)^[16]。这些结果都明确显示,对比依那普利,沙库巴曲缬沙坦能够给心力衰竭患者带来更多预后和症状改善方面的双重获益。

3.3 安全性

在安全性方面,沙库巴曲缬沙坦组仅症状性低血压发生几率比依那普利组高,但患者多能耐受,极少因此终止治疗;而咳嗽、肾损害(血肌酐 $> 221 \mu mol/L$)、高钾血症(血钾 $> 6.0 mmol/L$)等不良事件发生率均低于依那普利组;血管性水肿发生率方面两组相似。总体而言,沙库巴曲缬沙坦组比依那普利组较少因为不良事件或肾损害而停止研究用药。

4 研究特点的进一步解读

在循证医学时代,一种新的治疗方法的确立需要高质量的循证证据作为基础。纵观 PARADIGM-HF 研究,其在研究人群选择、药物带来的获益分析及安全性证据方面均具备了“高质量”的特点。

首先,研究入选人群具有广泛代表性。入选和排除标准方面,PARADIGM-HF 研究将 BNP 或 NT-proBNP 水平作为入选标准之一,既有助于避免纳入“假”的心力衰竭患者,其较为实际的设定值又能保证将临床实践中大多数心力衰竭患者包含在内。研究要求在导入期收缩压 $\geq 100 mmHg$ ($1 mmHg=0.133 kPa$),随机分组时收缩压 $\geq 95 mmHg$,一方面希望尽量减少患者日后因低血压而终止研究,另一方面,不管从以往进行的临床试验还是从真实世界来看,收缩压 $< 100 mmHg$ 的心力衰竭患者占比很小,因此本研究关于收缩压的入选标准并未将广泛的心力衰竭患者排除在外。此外,研究中 NYHA 心功能 II、III 级心力衰竭患者共占 94%,与临床实践中患者构成比例相仿;患者已经按照指南接受了规范、必要的药物以及心脏再同步治疗(CRT)、植入式心脏转复除颤器(ICD)等器械治疗。这些入选和排除标准和患者特点确保并显示了其研究人群的代表性。

其次,研究的亚组分析与总体分析获益趋势一致。PARADIGM-HF 研究同时进行了多项亚组分析。基于基线 LVEF 水平的分层分析显示,沙库巴曲缬沙坦降低心血管死亡或心力衰竭住院风险的作用覆盖了各个水平 LVEF 的心力衰竭患者^[17]。基于基线心功能分级的亚组分析显示,不论对于 NYHA 心功能 I、II 级患者,还是 NYHA 心功能 III、IV 级患者,沙库巴曲缬沙坦均比依那普利更进一步减少患者心血管死亡或心力衰竭住院的复合终点以及全因死亡的次要终点。根据基线 NT-proBNP 水平将患者分层,沙库巴曲缬沙坦较依那普利带来的额外获益依然存在于各层患者^[18]。同样,不同年龄组心力衰竭患者中都能见到沙库巴曲缬沙坦比依那

普利进一步降低复合终点及全因死亡的风险^[19]。此外,不论背景治疗如何,沙库巴曲缬沙坦也都比依那普利给患者带来更多获益^[20]。

第三,对各个终点事件的分析获益趋势一致。与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦不但显著降低心力衰竭患者主要终点(心血管死亡或心力衰竭住院)、次要终点(全因死亡)的发生风险,对于其他一些探索性结局也同样显示出优势,例如沙库巴曲缬沙坦还能显著减少心力衰竭患者因病情恶化而需门诊强化治疗,减少心力衰竭急诊就诊,减少心血管疾病住院和全因住院,降低因病情恶化而需重症监护室(ICU)监护的几率。综合这些结果可以直观得出 PARADIGM-HF 研究的临床价值:每 1 000 例使用 ACEI/ARB 的心力衰竭患者换用沙库巴曲缬沙坦,可减少心血管死亡或心力衰竭住院复合终点 47 例、心血管死亡 31 例、心力衰竭住院 28 例、全因住院 37 例、心力衰竭入院 53 次、全因入院 111 次。

此外,虽然使用沙库巴曲缬沙坦使患者出现了较多的症状性低血压,但多数不影响继续治疗;在引起血管性水肿方面沙库巴曲缬沙坦与依那普利无显著差异;而在肾损害、高钾血症、咳嗽等不良事件方面,沙库巴曲缬沙坦的表现优于依那普利。这都提示沙库巴曲缬沙坦可能比依那普利在临床使用中更加安全。

5 PARADIGM-HF 中国亚组分析

中国共有 16 家中心参与 PARADIGM-HF 研究,有 353 例患者进入意向分析,且无一人失访。中国亚组分析显示,沙库巴曲缬沙坦治疗组比依那普利组呈现出更少发生心血管死亡或心力衰竭住院复合终点的趋势 ($HR=0.95$, $95\%CI:0.63\sim1.44$),其中心血管死亡风险显著降低 ($HR=0.73$, $95\%CI:0.42\sim1.23$),但首次心力衰竭住院率略高 ($HR=1.22$, $95\%CI:0.73\sim2.03$)。在减少首次全因住院和首次心血管原因住院方面,中国亚组结果与整体人群结果趋势一致。对于次要终点,中国亚组沙库巴曲缬沙坦治疗患者呈现出更少发生全因死亡、更少发生心力衰竭症状和体力活动受限程度恶化的趋势。

在安全性方面,中国亚组药物平均日剂量和药物平均暴露时间与整体人群相似;同样的,沙库巴曲缬沙坦治疗的患者低血压更多见,但无患者因此终止治疗;沙库巴曲缬沙坦组发生肾功能损害、咳嗽较少,且无血管性水肿出现。总之,中国亚组人群在药物有效性、安全性、耐受性方面与整体人群相似。

6 小结

PARADIGM-HF 研究在射血分数降低的心力衰竭患者中验证了沙库巴曲缬沙坦能够比依那普利更有效降低心血管死亡或心力衰竭住院风险,亦能降低全因死亡风险,改善症状和体力,提高患者生活质量;同时,沙库巴曲缬沙坦显示出比依那普利更好的耐受性、安全性。而且中国亚组结果与整体人群结果基本一致。总体而言,研究人群的代表性、亚组分析与总体获益趋势一致性等特点保证了该研究的高质量和可推广性。正如美国心力衰竭指南撰写负责人 Mariell Jessup 教授所说,PARADIGM-HF 研究为心力衰竭患者构筑了新的希望,未来沙库巴曲缬沙坦有望在广泛的心力衰竭人群中得到使用,即使是已经获得最佳治疗的心力衰竭患者^[21]。

参考文献

- [1] Yusuf S, Pitt B, Davis CE, 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. DOI: 10. 1056/NEJM199108013250501.
- [2] Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62(2): 60A–66A.
- [3] Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, et al. Mortality and morbidity reduction with candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials[J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2618–2626. DOI: 10. 1161/01. CIR. 0000146819. 43235. A9.
- [4] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22): 1651–1658. DOI: 10. 1056/NEJM200105313442201.
- [5] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [J]. *Lancet*, 1999, 353(9169): 2001–2007.
- [6] CIBIS- II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS- II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146): 9–13.
- [7] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1): 11–21. DOI: 10. 1056/NEJMoa1009492.
- [8] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709–717. DOI: 10. 1056/NEJM199909023411001.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 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 2014. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98–122. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–3758. 2014. 02. 004.
- [10] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa020265.
- [11] 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. DOI: 10. 1001/jama. 292. 3. 344.
- [12] Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 105. DOI: 10. 1186/1471–2407–10–105.
- [13] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, 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(9): 1062–1073. DOI: 10. 1093/eurjhf/hft052.
- [14] Mills J, Vardeny O. The role of neprilysin inhibitors in cardiovascular Disease[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(6): 389–394. DOI: 10. 1007/s11897–015–0270–8.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: the Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(3): e2744. DOI: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 115. 002744.
- [18] Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(22): 2425–2436. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2016. 09. 931.
- [19] 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. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehv330.
- [20] Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) according to background therapy[J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9(9). DOI: 10. 1161/CIRCHEARTFAILURE. 116. 003212.
- [21] Jessup M. Neprilysin inhibition—a novel therapy for heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1062–1064. DOI: 10. 1056/NEJM1409898.

(收稿日期:2017-09-18)

(编辑: 卢芳)