

首个血管紧张素受体 - 脑啡肽酶双重抑制剂 —Entresto (sacubitril/ 缬沙坦)

王宏亮¹, 王欢²

(1. 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心, 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 Entresto (sacubitril / 缬沙坦) 是诺华公司研制的由脑啡肽酶 (neprilysin) 抑制剂 sacubitril 和血管紧张素 II 受体阻断剂缬沙坦组成的一种复方制剂, 2015 年 7 月 FDA 批准其用于治疗射血分数降低 (HFrEF) 的心力衰竭, 以降低心血管死亡和心衰住院风险。Entresto 是首个也是唯一在临床试验中疗效显著超越标准治疗药物依那普利 (enalapril) 的药物, 其可在增强心脏保护性神经内分泌系统 (钠尿肽) 的同时抑制有害的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS)。Entresto 被认为是近 10 年来心脏病治疗领域最重要的进展之一。笔者就 Entresto 的基本性质、作用机制、药理学、药效学、临床试验及应用等研发动态作一概述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

【关键词】 Entresto, 血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂, 心力衰竭

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0085-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.021

A First-in-class angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor(ARNi)Entresto(sacubitril/valsartan)

WANG Hong-liang¹, WANG Huan²

(1. Center For Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Entresto(sacubitril/valsartan) is the first angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor developed by Novartis, which has been approved by FDA for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) to reduce risk of cardiovascular death and hospitalization caused by heart failure. It acts to enhance the protective cardiac neurohormonal systems (NP system) while simultaneously suppressing the harmful RAAS system. Entresto is the first and only treatment to show a significant mortality benefit in a head-to-head trial against ACE-inhibitor enalapril with better safety. And it is considered to be one of the most important progress in the area of cardiology because of its outstanding performance. The properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of Entresto were reviewed in this article so as to guide clinical medication.

【Keywords】 Entresto, angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor, heart failure

心力衰竭是由于任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征, 是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 发病率和死亡率都很高, 是当今最严重的心血管疾病之一。目前全球有近 2 600 万心力衰竭患者, 仅在美国就有 500~600 万, 美国和欧洲每年有超过 100 万人住院治疗^[1], 在中国至少有 450 万^[2]。目前, 治疗心力衰竭的药物主要包括利尿剂、肾素 - 血管紧张素 -

醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、洋地黄类等, 这些药物使得心力衰竭的预后有了明显的改善, 但目前该病的致死率仍居高不下。10 多年来, 对于治疗慢性心力衰竭的药物研究几乎无进展。

Entresto^[3] 是诺华公司首创的双效血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂 (ARNI), 是由脑啡肽酶抑制剂 sacubitril 和血管紧张素 II 受体阻断剂缬

【收稿日期】 2015-10-20

【作者简介】 王宏亮, 男, 博士, 研究方向: 化学药品技术评审, Tel: (010)68585566-511, E-mail: WHL83319@126.com

沙坦组成的复方制剂。该药于2015年7月7日经“优先审评”和“快速通道”特别审评途径被FDA批准上市，用于治疗射血分数降低的心力衰竭(heart-failure)，以降低心血管的死亡和心衰住院风险。Entresto具有独特的作用模式，其一方面通过血管紧张素Ⅱ受体阻断剂缬沙坦来抑制有害的肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统，另一方面通过脑啡肽酶抑制剂sacubitril来阻断钠尿肽降解，二者协同，舒张血管，促进尿钠排泄，增强对心脏的保护作用，最终对心力衰竭发挥更好的疗效。在临床试验中，Entresto疗效显著超越标准治疗药物依那普利(enalapril)，且安全性更好，该药被认为是近10年来心脏病学领域最重要的进展之一。另外，在多个临床试验中，Entresto在高血压、心肌梗死、肾脏保护等方面也有获益趋势。笔者就Entresto的基本性质、作用机制、药动学、药效学、临床试验及应用等研发动态作一概述，以期对医院临床用药起到指导作用。

1 基本信息

Entresto为瑞士诺华公司研制，是首个血管紧张素Ⅱ受体和脑啡肽酶双重抑制剂(ARNi)。2015年7月7日美国FDA批准Entresto(sacubitril/缬沙坦)上市用于治疗射血分数降低的心力衰竭(heart failure and a reduced ejection fraction, HFrEF)。Entresto适用人群为心功能分级为II-IV(NYHA class II-IV)的中度至重度心衰患者，该药通常与其他心衰药物联用，以替代单一血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或其他血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)。

Entresto(sacubitril/缬沙坦)，化学式为 $C_{24}H_{29}NO_5/C_{24}H_{29}N_5O_3$ ，相对分子质量为846.43，化学名为(4-[[[1S,3R)-1-([1,1'-联苯]-4-基甲基)-4-乙氧基-3-甲基-4-氧丁基]氨基]-4-氧代丁酸/(N-戊酰基-N-[[2'-(1H-四氮唑-5-基)[1,1'-联苯]-4-基]甲基]-L-缬氨酸)三钠水合物，结构见图1。Entresto剂型为薄膜包衣片剂，其有3种规格，sacubitril/缬沙坦分别为24/26mg、49/51mg和97/103mg。

Entresto的推荐起始剂量为49/51mg(sacubitril/缬沙坦)，每日给药2次。当患者产生耐受时，2~4周后加倍至目标维持剂量97/103mg(sacubitril/

缬沙坦)，每日给药2次。Entresto对以下患者应降低起始剂量至24/26mg(sacubitril/缬沙坦)，每日给药2次：①患者从未服用过或服用过低剂量的ACEI或ARB；②有严重肾受损的患者；③有中度肝受损的患者；当患者产生耐受，每2至4周加倍剂量至目标维持剂量97/103mg(sacubitril/缬沙坦)，每日给药2次。

2 作用机理

Entresto为复方制剂，其中组分一Sacubitril的活性代谢产物LBQ657可以抑制脑啡肽酶(中性的内肽酶:NEP)对肽类的降解以提高尿钠肽的水平，进而扩张血管，刺激肾脏排钠排水，对心脑血管和肾脏起到保护作用；另一组分缬沙坦可以阻断血管紧张素Ⅱ与其受体的结合，抑制血管紧张素Ⅱ的作用，二者协同作用，使得血管舒张，排钠利尿，对治疗心衰发挥更好的疗效。

3 药代动力学

3.1 吸收

Entresto在口服给药后分别释放出sacubitril和缬沙坦，而sacubitril会进一步代谢为LBQ657；sacubitril、LBQ657和缬沙坦分别在0.5h、2h和1.5h达到最大血浆浓度。Sacubitril的口服生物利用度应大于60%，缬沙坦的生物利用度要高于市售的缬沙坦片剂，Entresto中26mg、51mg和103mg缬沙坦相当于市售的40mg、80mg和160mg片剂。每日给药2次，sacubitril、LBQ657和缬沙坦在3d内达到稳态浓度，sacubitril和缬沙坦不会大量的蓄积，而LBQ657可蓄积1.6倍。Entresto在进食状态下服用不会对sacubitril、LBQ657和缬沙坦在全身的暴露量产生明显影响，虽然缬沙坦的暴露量会降低，但不会显著降低它的治疗效果，所以

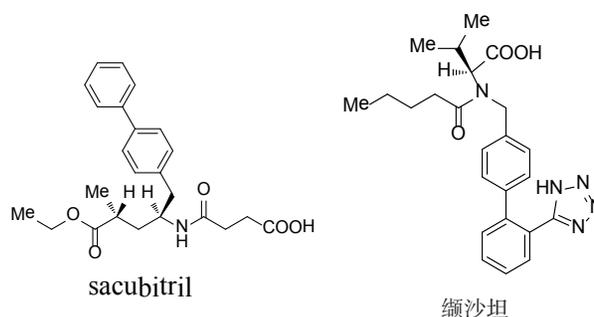


图1 Entresto化学结构

Entresto 在空腹与非空腹情况下都可服用。

3.2 分布

Sacubitril、LBQ657 和缬沙坦能够与血浆蛋白高度结合,结合率为 94%~97%。血浆与脑脊液中的暴露量对比数据显示, LBQ657 通过血脑屏障的量非常有限(约为 0.28%)。缬沙坦和 sacubitril 的平均表观分布容积分别是 75 L 和 103 L。

3.3 代谢

Sacubitril 在体内迅速代谢成 LBQ657, LBQ657 不会发生明显的再次代谢。而缬沙坦只有少量被代谢,血浆中发现了它的羟基化代谢产物低于 10%。

3.4 消除

经口服给药后, 52%~58% 的 Sacubitril (主要以 LBQ657 形式) 和 13% 的缬沙坦及它的代谢物经尿液排出体外, 37%~48% 的 Sacubitril (主要以 LBQ657 形式) 和 86% 的缬沙坦及它的代谢物通过粪便排出体外, sacubitril、LBQ657 和缬沙坦在体内的消除半衰期($t_{1/2}$)分别是 1.4 h、11.5 h 和 9.9 h。

4 药物相互作用

4.1 Entresto 与肾素-血管紧张素-醛固酮类阻断剂联用

Entresto 不可与血管紧张素转化酶抑制剂联用, 否则会增加血管性水肿的风险; Entresto 应避免与其他血管紧张素 II 受体拮抗剂联用。对于糖尿病患者以及肾功能损伤患者(肾小球滤过率 $<60\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^2$), Entresto 不能与阿利吉仑联用。

4.2 Entresto 与保钾利尿药联用

Entresto 与其他能阻断血管紧张素的药物一样, 当与保钾利尿药(如螺内酯、氨苯蝶啶、阿米洛利)、钾补充剂联用时可能会导致血清中钾含量升高。

4.3 Entresto 与非甾体抗炎药(NSAIDs)

对于老年人、低血容量患者及肾功能低下的病人, Entresto 如与非甾体抗炎药(NSAIDs)包括环氧化酶 2 抑制剂联用可能会导致肾功能恶化, 如急性肾衰竭。但这种影响通常是可逆的, 需要定期监测肾功能。

4.4 Entresto 与锂制剂联用

已有报道指出, 同时口服含锂药物和血管紧张素 II 受体拮抗剂会增加血锂浓度和锂毒性, Entresto 与锂联用时须要监测血清中锂的水平。

5 临床研究

5.1 心力衰竭

一项名为 PARADIGM-HF 的 III 期临床试验对比了 Entresto 与依那普利在心力衰竭治疗中的效果。Entresto 组心血管病死率为 13.3%, 心力衰竭相关住院率为 12.8%, 而依那普利组分别为 16.5% 和 15.6%, 风险分别降低了 20% 和 21% (95%CI 为 0.71-0.89, $P<0.01$)。同时, 与依那普利相比, Entresto 大幅度地减轻了心力衰竭的症状和活动耐劳情况($P=0.001$)。无论是临床症状还是远期预后, Entresto 心衰治疗效果均明显优于依那普利。基于 Entresto 的显著临床优势, 该试验于 2014 年 3 月提前终止。

5.2 高血压

在一项 Entresto 用于治疗高血压的临床试验中^[4], 与对照组缬沙坦相比, Entresto 表现出更好的降压效果, 200、400 mg Entresto 组分别与 160、320mg 缬沙坦组对比, 降压差异显著, 且 Entresto 耐受性良好, 未发生治疗相关的神经源性水肿, 8 周治疗中只有 3 例判定为与试验药物有关的严重不良事件发生, 无 1 例死亡。

5.3 心肌梗死

临床前研究结果显示^[5], Entresto 可降低心肌梗死后心功能失代偿、心脏纤维化和心室重构, 似乎还可减少实验性心肌梗死后的肾功能损害。虽然 sacubitril 不会抑制血管紧张素 II 诱导的细胞肥大和心肌纤维化, 但其活性代谢产物 LBQ657 在体外会抑制心肌肥厚而不影响心肌纤维化。缬沙坦潜在抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大和心肌纤维化。LBQ657 和缬沙坦结合增强了缬沙坦对血管紧张素 II 的抑制效果。B 型尿钠肽在所有细胞中剂量依赖的抑制血管紧张素 II 受体诱导的心肌肥大和纤维化的效应, 证实尿钠肽在心肌肥厚和纤维化细胞中的保护作用。

6 不良反应

Entresto 常见的不良反应主要有血管性神经水肿、低血压、高钾血症、咳嗽、眩晕和肾衰竭等。在心衰临床试验中, 4203 例患者接受治疗后, 有 18% 的患者出现低血压, 12% 的患者会出现高钾血症, 9% 的患者出现咳嗽, 6% 的患者出现眩晕, 0.5% 的病人会出现血管性水肿。妊娠妇女服用 Entresto

可能会对胎儿造成危害。当出现低血压, 肾衰竭和高钾血症等不良反应时, 应减少用药剂量或中断用药, 出现血管神经性水肿时要立即终止用药并接收适当治疗。

7 国内外研制现状

目前, Entresto 在美国已成功上市被批准用于慢性心衰的治疗, 加拿大、欧盟等国正对其进行注册审评。诺华公司也已在中国申报进口注册, 尚未获得批准上市。该药在我国有知识产权保护, 药物组合专利(CN201110029600.7)在2003年1月申请, 即仿制品种需到2023年才能上市。欲仿制该品种的企业应对其未来几年的市场走势、临床应用及其他适应证的研究进展予以关注。

8 结语

将 ACEI、血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、利尿剂、醛固酮受体拮抗剂、脑啡肽酶抑制剂中的几种联合应用一直是心力衰竭药物治疗的研究热点, 而 Entresto 是全球第一个成功上市的血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂的复方制剂。临床试验研究表明, Entresto 在多个关键终点均显著优于依那普利, 包括疾病死亡风险、心脏衰竭住院率、全因死亡风险等, 而且表现出了良好的安全性和耐受性。业界预测, 该药上市后年销售峰值将超过 60 亿美元。但是, 目前 Entresto 大量应用于临床

还有一些疑问, 比如该药引起的低血压发生比例较依那普利高(14.0% vs 9.4%, $P < 0.001$)等, 这些问题都需进一步的深入研究。Entresto 并非万能药, 并不能完全治愈慢性心衰, 但其确实为治疗慢性心衰提供了巨大的机会。Entresto 在心衰治疗中具有巨大的潜力, 随着进一步研究可能会给心血管疾病的治疗带来更多惊喜。

【参考文献】

- [1] Ambrosy A P, Fonarow G C, Butler J, et al. The Global Health and Economic Burden of Hospitalizations for Heart Failure: Lessons Learned From Hospitalized Heart Failure Registries[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(12):1123-1133.
- [2] 姜红, 葛洪波. 心力衰竭流行病学特点[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2010, 2(1):1-5.
- [3] FDA. Entresto 说明书[EB/OL]. (2015-07-07)[2015-10-01] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207620Orig1s000lbl.pdf.
- [4] Ruilope L M, Dukata A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[J]. Lancet, 2010, 375(9722):1255-1266.
- [5] von Lueder T G, Wang B H, Kompa A R, 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.
- [6] McMurray J J, Packer M, Desai A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(11):993-1004.

图表的正确使用

在学术期刊中, 凡用文字已能说明问题的则不用表和图, 如用表和图应少而精, 而且要设计正确合理, 具有自明性。同一内容既有图又有表, 则二者取其一, 能合并者尽量合并。表和图要有序号, 如只有 1 张表或 1 幅图, 其序号为表 1 或图 1。表格采用 3 线式, 表内尽量不用或少用标点符号。上下行的数字要对齐, 表内的单位要使用单位符号。统计学处理结果统一用¹⁾ $P > 0.05$, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 表示, 余类推。表和图上的数值只要有单位, 一律用量和单位相比的形式, 如 t/min , ρ/kPa , $C/\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, $\rho/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 等, 放在表的栏头上和图的标目上。

——摘自本刊 2015 年投稿须知