

• 未来药物 •

血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂 LCZ696

刘巍, 徐为人, 汤立达*

天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 脑啡肽酶属于一种中性肽链内切酶, 其受到抑制可以提高利钠肽、缓激肽和 P 物质的生物活性, 引起利尿、血管舒张和抗细胞增殖, 进而产生明显的减轻心脏负荷和降低血压作用。LCZ696 是诺华公司开发的第一个血管紧张素 II 受体-脑啡肽酶双重抑制剂, 由缬沙坦和 sacubitril 按物质的量 1:1 共结晶组成, 美国 FDA 于 2014 年 7 月已接受了它作为治疗射血分数降低心力衰竭 (HFrEF) 的新药申请。主要对 LCZ696 的基础药理学、作用机制、药理作用以及临床治疗心力衰竭的有效性、安全性和耐受性等做一简述。

关键词: LCZ696; 血管紧张素受体 - 脑啡肽酶抑制剂; 心力衰竭; 高血压

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)06-0732-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.06.028

An angiotensin receptor - neprilysin inhibitor: LCZ696

LIU Wei, XU Wei-ren, TANG Li-da

Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Neprilysin is a neutral endopeptidase and its inhibition increases bioavailability of natriuretic peptides, bradykinin, and substance P, which can induce natriuretic, vasodilatory, and anti-proliferative effects. In concert, these effects are prone to produce a powerful ventricular unloading and antihypertensive response. LCZ696 (valsartan/sacubitril) is the first angiotensin II receptor-neprilysin inhibitor developed by Novartis. FDA approved a submission for a rolling new drug application and granted fast track designation for LCZ696 in July 2014 for the indication of heart failure and a reduced ejection fraction (HFrEF). This review discusses the basic pharmacy, mechanism of action, pharmacokinetics properties, pharmacodynamics, clinical efficacy, safety, and tolerability of LCZ696 in treatment of heart failure from the available trials.

Key words: LCZ696; angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; heart failure; hypertension

1 药物概况

通用名: 缬沙坦/sacubitril 三钠水合物

别名: LCZ696、缬沙坦/AHU377

化学名: *N*-(1-戊酰基)-*N*-[4-[2-(1*H*-四氮唑-5-基)苯基]苄基]-*L*-缬氨酸 /4-(((2*S*,4*R*)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-乙氧基-4-甲基-5-氧代戊烷-2-基)氨基)-4-氧代丁酸

CAS: 936623-90-4

分子式: $(C_{24}H_{29}N_5O_3) \cdot (C_{24}H_{29}NO_5)Na_3 \cdot 2.5(H_2O)$

相对分子质量: 961.03

结构见图 1

原研公司: 诺华

适应症: 心力衰竭

目前阶段: III 期临床

给药途径: 口服

2 相关背景

心力衰竭是由于心脏不能泵出足够的血液供应全身, 由此引发呼吸困难、疲劳等一系列症状的致命性疾病, 严重影响患者的生活质量。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone, RAAS) 是射血分数降低心力衰竭 (heart failure and a reduced ejection fraction, HFrEF) 患者的有效治疗

收稿日期: 2015-05-06

基金项目: 天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目 (14JCZDJC33500)

作者简介: 刘巍 (1981—), 男, 助理研究员, 博士, 研究方向为新药发现与评价。Tel: (022)23006871 E-mail: liuw@tjpr.com

*通信作者 汤立达 (1963—), 研究员, 博士, 博士生导师, 主要从事新药研发与管理工作。Tel: (022)23006950 E-mail: tangld@tjpr.com

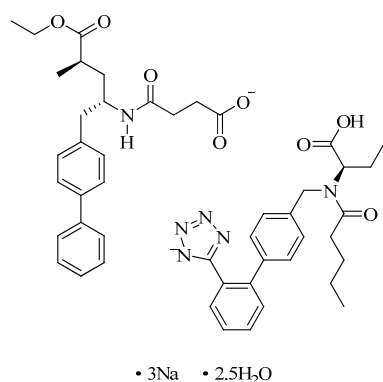


图 1 LCZ696 的结构式

Fig. 1 Structure of LCZ696

靶点, 尽管使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂能改善生存, 但是仍有 50% 的患者在确诊后 5 年内死亡。对于射血分数正常心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 患者来说, 目前还没有降低发病率和死亡率的治疗方法。脑啡肽酶属于一种中性肽链内切酶, 其受到抑制可以提高利钠肽、缓激肽和 P 物质的生物活性, 引起利尿、血管舒张和抗细胞增殖, 进而产生明显的减轻心脏负荷和降低血压作用^[1]。由于脑啡肽酶具有潜在的水解血管紧张素 II 和内皮素的作用, 脑啡肽酶抑制剂单独应用不能改善心力衰竭伴高血压患者的血压情况。因此, 将脑啡肽酶抑制剂和 RAAS 抑制剂联合应用成为心力衰竭药物开发的一个重要方向^[2-3]。奥马曲拉是由

BMS 公司开发的脑啡肽酶和 ACEI 双重抑制剂, 尽管被证实能够改善患者的发病率和死亡率, 但是因严重增加血管性水肿的风险而导致退市^[4-5]。造成上述不良反应增加的原因是由于该药物同时抑制了脑啡肽酶、ACEI 和氨肽酶 P, 而使缓激肽和 P 物质在体内的蓄积 (特别是黑色人种)^[6]。诺华公司开发的 LCZ696 (缬沙坦/AHU377) 是第一个血管紧张素 II 受体 - 脑啡肽酶双重抑制剂, 它为心力衰竭的药物治疗提供了一个新的途径^[7]。

3 合成路线

缬沙坦为已上市多年的经典 ACEI 类药物, 其合成方法繁多, 并无新颖性, 在此不进行详细描述。

sacubitril 的合成路线^[8]: Boc 保护的手性氨基酸在四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 的催化下使用次氯酸钠进行氧化, 得到对应的脂肪醛 (1); 化合物 1 与 Wittig 试剂反应, 得到 α, β -不饱和酸酯 (2); 化合物 2 在乙醇中使用 LiOH 进行水解, 获得对应的 α, β -不饱和酸 (3); 化合物 3 在不对称催化剂的催化下室温加压下加氢, 将其中的碳碳双键还原, 得到 α -手性的羧酸 (4); 化合物 4 在乙醇中使用 SOCl₂ 与乙醇反应, 并在原位产生的 HCl 催化下酯化, 得到对应的羧酸乙酯, 同时分子中 NH₂ 上的 Boc 保护基被脱除, 得到脱保护的羧酸乙酯 (5); 化合物 5 中游离的 NH₂ 与琥珀酸酐反应得到终产物 sacubitril, 见图 2。

LCZ696 的制备方法^[9]: 1 mol sacubitril 的游离酸

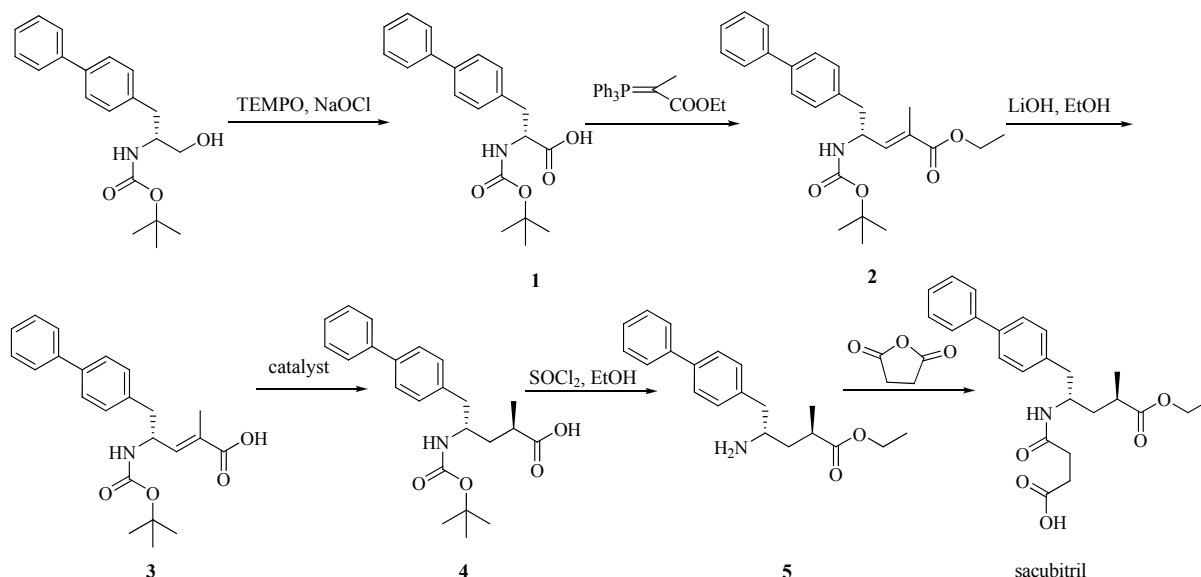


图 2 sacubitril 的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of sacubitril

和 1 mol 缬沙坦的游离酸溶于一定体积的丙酮中, 搅拌; 在另一容器中将 3 mol NaOH 溶于一定体积的水。将两溶液混合, 并在室温下搅拌 1 h, 获得澄清的溶液。该溶液在 35 °C 下蒸干, 获得一个玻璃状的固体, 在其中加入一定体积的丙酮, 超声波超声, 直到获得沉淀。抽滤收集沉淀, 并在空气中室温下干燥 2 d, 直到恒定质量, 即可得到三钠盐合物。各种表征方法确定了 LCZ696 的结构组成, 且肯定其不是简单的 sacubitril 钠盐和缬沙坦二钠盐的物理混合。

4 作用机制和药理作用

利钠肽是维持体内水钠平衡的一个重要的神经内分泌激素家族, 它们可以抑制 RAAS、减少交感神经运动、降低血压和抗细胞增殖^[10]。该家族包括 3 个成员: 心钠肽 (atrial NP, ANP)、脑钠肽 (brain NP, BNP) 和 C 型钠肽 (C-type NP, CNP), 前二者主要由左心室在心室壁压力增强的情况下释放, 排钠利尿和舒张血管; C 型钠肽主要存在于中枢神经系统、肾脏和血管内皮细胞, 但具体作用机制不清楚^[11-12]。脑啡肽酶 (即中性肽链内切酶 24.11) 为锌依赖的基质金属蛋白酶, 可以催化降解包括 ANP、BNP、缓激肽以及血管紧张素 II 在内的多种肽类^[13]。神经内分泌激活是心力衰竭发生发展的主要机制, 抑制脑啡肽酶提高利钠肽水平是治疗心力衰竭的一个途径, 阻断 RAAS 则是另一种方法, 二者联合可以更好的发挥协同作用^[14]。与奥马曲拉比较, LCZ696 无直接抑制 ACEI 和氨肽酶 P 的作用, 并且降低了血管性水肿的风险^[15]。在作用机制上, 该药物可以通过舒张血管、排钠利尿、抑制交感神经运动和 RAAS、防止心肌细胞肥大和纤维化、降低前后负荷, 使心力衰竭患者的心脏和肾功能均受益^[16]。

LCZ696 口服片剂由缬沙坦 (已知的血管紧张素受体拮抗剂) 和 AHU377 (前药, 可以迅速代谢为活性产物 LBQ657) 按物质的量 1:1 共结晶形成。在一项临床前研究中^[17], 比格犬单剂量分别经口给予 LCZ696 片 (300 mg, 354 $\mu\text{mol/kg}$)、缬沙坦 (160 mg, 367 $\mu\text{mol/kg}$) + AHU377 (100 mg, 232 $\mu\text{mol/kg}$) 片后, 缬沙坦的达峰时间 (t_{max}) 分别为 1.3、4 h, 给药后, 前者中缬沙坦的药时曲线下面积 (AUC) 和峰浓度 (C_{max}) 系统暴露量约为后者的 3 倍; 而 AHU377 活性产物 LBQ657 的系统暴露量在两组之间相似, 表明 LCZ696 片的成药形式促进了缬沙坦的吸收, 而对 LBQ657 的药动学无明显影响。此外,

LCZ696 (2~60 mg/kg) 可以剂量相关地降低肾素-血管紧张素原高表达转基因高血压大鼠 (dTGR) 的平均动脉压, 以及提高 SD 大鼠血浆中心钠肽的免疫活性^[17]。

5 临床研究

5.1 I 期临床

在一项 I 期临床研究中^[17], 健康受试者单剂量分别口服 LCZ696 片 (200~1 200 mg) 后, 缬沙坦、AHU377 及活性产物 LBQ657 的 t_{max} 分别为 1.7~2.2、0.5~1.1、1.9~3.5 h; 平均半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 8.9~16.6、1.1~3.6、9.9~11.1 h; 多剂量口服 LCZ696 片 (50~900 mg, 1 次/d), 14 d 后, 缬沙坦、AHU377 及 LBQ657 的 t_{max} 分别为 1.6~4.9、0.6~0.9、1.8~2.7 h, 比较首次给药和末次给药后 AUC 和 C_{max} 的暴露量, 三者并无蓄积现象; 单剂量口服 LCZ696 片 (400 mg) 和缬沙坦片 (320 mg) 后, 缬沙坦于二者的平均 t_{max} 分别为 2、4 h; 平均 $t_{1/2}$ 相近, 约为 18 h; AUC 和 C_{max} 也比较相近。按等剂量系统暴露的分析比较, LCZ696 片的暴露量约为缬沙坦片的 1.4 倍。在健康受试者的剂量探索试验中^[17], 与安慰剂比较, LCZ696 (200~900 mg/kg) 中 AHU377 活性产物 LBQ657 可以使受试者心钠肽和环磷酸鸟苷 (cGMP) 升高, 其中, 服药 4 h 后平均 cGMP 水平最大提高 40%, 24 h 后恢复到基线值; 同样, 缬沙坦也可以显著提高肾素的浓度 (93%~6 34%)、血浆肾素活性 (280%~1 768%), 以及 Ang II (241%~1 188%) 的水平。

上述结果提示, LCZ-696 具有抑制脑啡肽酶和阻断血管紧张素受体 I 的双重作用, 缬沙坦和 LBQ657 具有相似的药动学特性, 二者升高血浆中 cGMP 和 RAAS 标志物达最大浓度的时间也相近 (4 h), 可以更好的协同发挥药效作用。

5.2 II 期临床

一项随机、平行、双盲、多中心的为 II 期试验^[18], 共纳入 301 例纽约心脏病协会 (NYHA) II~III 级心衰、左室射血分数为 $\geq 45\%$ 、NT-pro BNP > 400 pg/mL 的患者。患者随机分成两组, 即 LCZ696 滴注 (200 mg, 2 次/d) 或缬沙坦滴注 (160 mg, 2 次/d), 治疗 36 周。主要终点为基线至 12 周的左室壁应力标志物 NT-proBNP 的变化。结果显示: LCZ696 组和缬沙坦组分别有 134、132 例患者达到了主要终点。治疗 12 周时, 与缬沙坦组相比, LCZ696 组的 NT-proBNP 水平显著降低。LCZ696 组的不良反应

发生率与缬沙坦组相近。其中, LCZ696 组有 22 例 (15%) 患者, 缬沙坦组有 30 例 (20%) 患者发生一个以上严重不良反应事件。研究表明, 与缬沙坦比较, LCZ696 可将射血分数正常心衰患者的 NT-proBNP 降低更多, 治疗 12 周后患者的耐受性良好。

5.3 III期临床

2014 年 11 月, 关于 LCZ696 最大规模的 III 期临床试验——PARADISE GM-HF 研究公布^[19]: 该研究纳入 8 000 多例 NYHA 心功能 II~IV 级的典型 HFrEF 患者, 对比了 LCZ696 (200 mg, 2 次/d) 和依那普利 (10 mg, 2 次/d) 两个治疗方案。研究于 2014 年 3 月初停止, 结果显示, 针对院外治疗患者, LCZ696 组比依那普利组生存期更长。2014 年 8 月, 该研究的最新数据显示, 与依那普利相比, LCZ696 使猝死率降低了 20%, 心衰住院风险降低了 21%, 全因死亡率降低了 16%。同时, 还使重症监护治疗的需求降低了 16%, 使因急症恶化而必须急诊治疗的需求降低了 30%。

当入院治疗时, LCZ-696 和依那普利组患者住院时间一样, 但 LCZ696 组需要重症监护的时间缩短了 18%, 同时需要静脉注射药物帮助其心脏泵血的需求减少了 31%。根据疾病的严重程度和恢复程度, 医生和患者对 LCZ696 的评价都比依那普利好; 同时, 与依那普利相比, LCZ696 能够使与心脏负荷和心脏损伤相关的心脏生物标志物 (NTpro-BNP 和肌钙蛋白) 水平始终较低。结果表明, LCZ696 有望改善 HFrEF 患者的疾病进程。

6 安全性和耐受性

在 PARADISE GM-HF 研究中, 与依那普利组相比, LCZ696 组并未增加严重血管性水肿的发生率; LCZ696 组出现较频繁的症状性低血压发作 ($P<0.001$), 但未导致比依那普利组更多的停药; LCZ696 组肾损伤、高钾血症和咳嗽的发生率较低, 对基础心率和血清肌酐水平也无明显影响^[19]。截至目前, LCZ696 所报道的临床安全性和耐受性良好。

7 其他

糖尿病和慢性肾病是心力衰竭患者的常见并发症。PARAMOUNT 试验研究显示^[20], 与缬沙坦比较, LCZ696 治疗 36 周后, 可以降低 HFpEF 患者血清肌酐水平 ($P<0.05$), 并提高估算的肾小球滤过率 ($P<0.05$)。此外, 一项 Meta 分析研究表明^[21], 与 RAAS 抑制剂单独应用比较, LCZ696 对心力衰

竭患者肾功能具有积极的作用, 该作用可能与脑啡肽酶抑制剂舒张肾小球入球小动脉, 增加肾髓质血流量, 促进利尿利钠有关。

8 结语

过去 25 年内, 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基础方案和研究热点。LCZ696 在药物设计上吸取了奥马曲拉失败的教训, 降低了血管性水肿的风险, 使缬沙坦和 LBQ657 在作用机制上互补重叠, 并通过共结晶的成药形式优化二者的药动学特征, 也提高了患者的顺应性。它不仅能够降低死亡或住院风险, 还能够降低或减缓心脏功能衰竭速度, 潜在改变疾病进展, 为 HFrEF 的治疗提供了希望, 此外, 针对 HFpEF 和高血压适应症的临床试验也正在进行^[22]。LCZ696 无疑是心衰治疗领域的一个伟大突破, 它的成功将促进血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂的进一步发展, 因此, 该类药物将具有非常广阔的临床应用前景和社会价值。

参考文献

- [1] Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signaling [J]. *Basic Res Cardiol*, 2004, 99(2): 76-82.
- [2] Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase [J]. *Nephron Physiol*, 2006, 103(3): 149-156.
- [3] McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(3): 242-247.
- [4] Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the omapatrilat versus enalapril randomized trial of utility in reducing events (OVERTURE) [J]. *Circulation*, 2002, 106(8): 920-926.
- [5] Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema [J]. *Lancet*, 2000, 356(9230): 608-609.
- [6] Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition [J]. *Hypertension*, 2004, 44(6): 913-918.
- [7] Hegde LG, Yu C, Renner T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57(4): 495-504.

- [8] David H, Bernhard W, Matthias L, *et al.* Process for preparing biaryl substituted 4-amino-butyric acid or derivatives thereof and their use in the production of NEP inhibitors [P]. WO: 2008031567, 2007-09-11.
- [9] Li F, Erik G S, Allen S P, *et al.* Compounds containing *S-N*-valeryl-*N*-valine and (2*R*,4*S*)-5-biphenyl-4-yl-4-(3-carboxy-propionyl-amino)-2-methyl-pentanoic acid ethyl ester moieties and cations [P]. US: 20150057322, 2014-06-23.
- [10] Gardner D G, Chen S, Glenn D J, *et al.* Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension [J]. *Hypertension*, 2007, 49(3): 419-426.
- [11] Vardeny O, Miller R, Solomon S D. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6): 663-670.
- [12] Scotland R S, Cohen M, Foster P, *et al.* C-type natriuretic peptide inhibits leukocyte recruitment and platelet-leukocyte interactions via suppression of P-selectin expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(40): 14452-14457.
- [13] Daniels L B, Maisel A S. Natriuretic peptides [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(25): 2357-2368.
- [14] Reed B N, Street S E, Jensen B C. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2014, 10(4): 543-557.
- [15] Makani H, Messerli F H, Romero J, *et al.* Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(3): 383-391.
- [16] Segura J, Ruilope L M. Dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibition [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(1): 74-78.
- [17] 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.
- [18] 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(9851): 1387-1395.
- [19] 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.
- [20] Voors A A, Gori M, Liu L C, *et al.* Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(5): 510-517.
- [21] Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 179: 329-330.
- [22] Gradman A H. LCZ696: The next step in improving RAS inhibition [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(5): 37.