

沙库巴曲缬沙坦治疗高血压有效性及安全性的系统评价[△]

陈 灿^{*}, 李晓桦, 田 丹, 李 静, 吕迁洲^{#2}, 李晓宇^{#1} (复旦大学附属中山医院药剂科, 上海 200032)

中图分类号 R972⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1127-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.023

摘要 目的:系统评估沙库巴曲缬沙坦在高血压治疗中的有效性和安全性,为临床实践提供循证医学证据。方法:通过检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库及维普数据库,获取沙库巴曲缬沙坦治疗高血压的随机对照试验(RCT),检索时限为建库至2021年11月30日。2名研究者独立进行文献筛选、数据提取以及偏倚风险评估。采用RevMan 5.4软件进行数据合成。结果:共获取14项RCT(涉及15篇文献),纳入11428例高血压患者。其中,13项研究的对照药物为血管紧张素Ⅱ受体阻断剂,1项研究的对照药物为氨氯地平;多数研究采用了沙库巴曲缬沙坦400 mg的日剂量;9项研究的随访时间≤8周。分析结果显示,与对照组(缬沙坦、奥美沙坦及氨氯地平)相比,沙库巴曲缬沙坦可以显著降低高血压患者的平均坐位收缩压、舒张压以及平均动态收缩压、舒张压,显著提高高血压控制率,且不增加不良事件的发生风险。结论:沙库巴曲缬沙坦可能比传统治疗更有效地降低高血压患者的血压水平,且不会显著增加不良事件的发生风险。未来仍需要更多的临床研究来调查年龄、性别、种族以及不同人群特征对沙库巴曲缬沙坦降压效果的影响,并观察其长期的不良反应。

关键词 沙库巴曲缬沙坦; 高血压; 有效性; 安全性; 系统评价; Meta分析

Systematic Review of Efficacy and Safety of Sacubitril Valsartan in the Treatment of Hypertension[△]

CHEN Can, LI Xiaoye, TIAN Dan, LI Jing, LYU Qianzhou, LI Xiaoyu (Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of sacubitril valsartan in the treatment of hypertension, so as to provide evidence-based medical evidence for clinical practice. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data and VIP were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of sacubitril valsartan in the treatment of hypertension. The retrieval time was from the establishment of the data base to Nov. 30th, 2021. Two investigators independently performed literature screening, data extraction and bias risk assessment. Review Manager 5.4 was used for data synthesis. **RESULTS:** A total of 14 RCT (15 articles) were enrolled, including 11 428 patients with hypertension. The control drug was angiotensin II receptor blocker in 13 studies and amlodipine in 1 study; most studies used the daily dose of sacubitril valsartan for 400 mg; and 9 studies had a follow-up of ≤8 weeks. Compared with the control group (valsartan, olmesartan and amlodipine), sacubitril valsartan significantly reduced mean sitting systolic, diastolic blood pressure, mean ambulatory systolic and diastolic blood pressure, and significantly increased the rate of blood pressure control without increasing the risk of adverse events. **CONCLUSIONS:** Sacubitril valsartan may be more effective than conventional therapy in reducing blood pressure in patients with hypertensive without significantly increasing the incidence of adverse events. More clinical studies are still needed in the future to investigate the effects of age, gender, race and different population characteristics on the antihypertensive effect of sakubitril valsartan and to observe its long-term adverse effects.

KEYWORDS Sacubitril valsartan; Hypertension; Efficacy; Safety; Systematic review; Meta-analysis

高血压常与其他心血管危险因素并存,可损害心脏、大脑和肾脏等重要器官的结构和功能,最终导致器官衰竭^[1]。《中国心血管健康与疾病报告2020》中的数据显示,目前我国高血压人群已达2.45亿,如果所有的高血压患者接受降压治疗并控制良好的话,每年将减少80.3万例心血管病事件^[2]。研究结果显示,通过抗高血压治疗,可以显著降低卒中、充血性

心力衰竭和肾功能不全相关的发病率和死亡率^[3]。虽然目前有许多种类的抗高血压药,但是仍需探索新的制剂,从而进一步改善患者的血压控制水平^[4-5]。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(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI),可以同时作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和利尿钠肽系统,主要通过利钠利尿、血管舒张、抑制RAAS和交感神经活性来实现多途径降压^[6]。由于双重抑制脑内啡肽和血管紧张素受体,在降低血压方面表现出互补作用,因此,与血管紧张素Ⅱ受体阻断剂(ARB)相比,ARNI可以使患者的血压进一步降低^[7-8]。既往的系统评价结果显示,与对照药物相比,ARNI具有更优的降压效果,且不显著增加不良事

△ 基金项目:上海市药学会项目(No. SHYXH-ZP-2021-002)

* 主管药师。研究方向:循证药学、心血管药物的临床应用评价。

E-mail: chencan1015@126.com

通信作者1:主任药师。研究方向:医院药学与药事管理。E-

mail: li_xiaoyu@zs-hospital.sh.cn

通信作者2:主任药师。研究方向:医院药学与药事管理、心血

管药理。E-mail: lv_qianzhou@zs-hospital.sh.cn

件的发生,合并心力衰竭的高血压患者应优选 ARNI^[9-11]。也有研究结果表明,ARNI 与 ARB 相比具有类似的降压效果,且会显著增加低血压的发生^[12-13]。本研究旨在补充国内数据库相关文献,对国内外沙库巴曲缬沙坦治疗高血压患者的研究进行全面分析,为临床实践提供循证医学依据。

1 资料与方法

本研究的报告遵循“Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”(PRISMA)声明^[14]。

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)研究对象为年龄 ≥ 18 岁的高血压合并或不合并心力衰竭的患者;(2)研究组患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗,对照组患者接受其他抗高血压药(如 ARB、钙通道阻滞剂)治疗;(3)报告平均坐位收缩压(msSBP)、平均坐位舒张压(msDBP)相对于基线的改变值,平均动态收缩压(maSBP)、平均动态舒张压(maDBP)相对于基线的改变值,血压控制率、不良事件或严重不良事件发生率等结局指标,主要结局指标为 msSBP、msDBP、maSBP 及 maDBP 相对于基线的改变值,次要结局指标为血压控制率、不良事件或严重不良事件发生率;(4)研究类型为随机对照试验(RCT)。

排除标准:观察性研究、综述、病例报告、病例系列、动物研究及评论;研究对象为 < 18 岁的患者;未报告上文规定的结局指标。

1.2 文献检索及文献筛选

通过检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库及维普数据库,获取沙库巴曲缬沙坦治疗高血压的 RCT,检索时限为建库至 2021 年 11 月 30 日。采用主题词与自由词相结合的检索策略,中文检索词为“高血压”“沙库巴曲缬沙坦”“诺欣妥”和“ARNI”;英文检索词为“hypertension”“high blood pressure”“sacubitril/valsartan”“angiotensin receptor blockers”“angiotensin receptor antagonists”“angiotensin II receptor antagonists”“angiotensin II receptor blockers”“ARNI”和“angiotensin receptor neprilysin inhibitor”。2 名研究人员(陈灿和李晓烨)独立进行文献的标题、摘要以及全文的筛选,以确定是否符合纳入与排除标准,在文献筛选过程中如遇分歧,通过协商或寻求第三方裁决。

1.3 数据提取和偏倚风险评估

2 名研究者采用标准的电子表格对符合纳入标准的研究进行数据的提取,提取的数据包括作者、发表年份、研究地区、诊断、年龄、性别、样本量、干预措施、药物剂量和随访时间等。采用 Cochrane 偏倚风险评估工具,从 7 个领域(包括随机序列的产生、分配隐藏、实施者和评估者双盲、结局评估盲法、结局数据的完整性、选择性报告研究结果及其他来源的偏倚)评估纳入研究的偏倚风险,每个领域的偏倚可被评估为“高风险”“低风险”或“未知风险”。

1.4 数据合成与分析

采用 RevMan 5.4 软件^[15]进行 Meta 分析。对于连续型变量,计算研究组与对照组之间的平均差(MD)及其 95% 置信区间(CI);对于二分类变量,计算两组之间的风险比(RR)或风险差(RD)及其 95% CI。主要分析采用随机效应模型进行数据的定量合成。研究间的异质性采用 χ^2 检验和 I^2 进行分析,

若 $P < 0.1$ 和 (或) $I^2 \geq 50\%$,则认为各研究间存在显著异质性。根据沙库巴曲缬沙坦的日剂量(100、200 或 400 mg/d)对纳入的研究进行亚组分析。敏感性分析采用逐一剔除各研究以及改变效应模型的方法进行。对于纳入研究数 ≥ 9 个的结局指标,采用漏斗图的方法评估发表偏倚情况。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征

通过文献检索与筛选,共获取 14 项 RCT 涉及 15 篇文献^[7-8,13,16-27](其中 2 篇文献^[7-8]来自同一项 RCT),纳入 11 428 例高血压患者;其中 13 项研究^[7-8,13,16-22,24-27]中的对照药物为 ARB,1 项^[23]为氨氯地平;沙库巴曲缬沙坦剂量为 100 ~ 400 mg/d,多数研究采用了 400 mg 的日剂量;各研究的研究周期为 1~52 周,其中 7 项研究^[18,20-21,23-27]随访时间 ≤ 8 周,见表 1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评估

纳入的 14 项研究中,除 2 项中文研究^[16-17]外,其余均为双盲、RCT 研究;仅 2 项研究(3 篇文献^[7-8,13])阐明了在分组中采用分配隐藏的方法;所有研究均无选择性报告及不完整的结果数据。纳入研究的偏倚风险评估见图 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 比较:(1)平均坐位血压。分别有 2 项^[22,25]、6 项^[18-20,22,25,27]及 9 项研究^[8,13,16-18,21,24-25,27]报告了沙库巴曲缬沙坦 100、200 及 400 mg/d 与 ARB 的降压效果比较。Meta 分析结果显示,与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 100 mg/d ($MD = -1.58$ mm Hg, $95\% CI = -2.09 \sim -1.07$, $P < 0.000 01$)、200 mg/d ($MD = -4.57$ mm Hg, $95\% CI = -5.88 \sim -3.27$, $P < 0.000 01$)及 400 mg/d ($MD = -5.03$ mm Hg, $95\% CI = -5.43 \sim -4.64$, $P < 0.000 01$)均可以显著降低患者的 msSBP 水平,差异均有统计学意义,见图 2;与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 100 mg/d ($MD = -0.66$ mm Hg, $95\% CI = -0.98 \sim -0.33$, $P < 0.000 1$)、200 mg/d ($MD = -2.25$ mm Hg, $95\% CI = -2.86 \sim -1.63$, $P < 0.000 01$)及 400 mg/d ($MD = -4.48$ mm Hg, $95\% CI = -8.57 \sim -0.39$, $P = 0.03$)均可以显著降低患者的 msDBP 水平,差异均有统计学意义,见图 3。

(2)平均动态血压。与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 200 mg/d ($MD = -3.69$ mm Hg, $95\% CI = -4.80 \sim -2.58$, $P < 0.000 01$)^[18-20,22,25,27]及 400 mg/d ($MD = -4.31$ mm Hg, $95\% CI = -6.56 \sim -2.07$, $P = 0.000 2$)^[18,24-25,27]均可以显著降低患者的 maSBP 水平,差异均有统计学意义,见图 4;与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 200 mg/d ($MD = -1.65$ mm Hg, $95\% CI = -2.06 \sim -1.23$, $P < 0.000 01$)及 400 mg/d ($MD = -1.64$ mm Hg, $95\% CI = -2.55 \sim -0.73$, $P = 0.000 4$)均可以显著降低患者的 maDBP 水平,差异均有统计学意义,见图 5。

(3)血压控制率。与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 200 mg/d ($RR = 1.28$, $95\% CI = 1.14 \sim 1.42$, $P < 0.000 1$)^[18-19,22,25,27]及 400 mg/d ($RR = 1.25$, $95\% CI = 1.14 \sim 1.37$, $P < 0.000 01$)^[18,24-25,27]均可以显著提高患者的血压控制率,差异均有统计学意义,见图 6。

(4)不良事件与严重不良事件。与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 200 mg/d ($RR = 1.06$, $95\% CI = 0.97 \sim 1.16$, $P = 0.18$)^[18-22,25,27]及 400 mg/d ($RR = 1.00$, $95\% CI = 0.98 \sim 1.01$,

表 1 纳入研究的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	研究类型	国家或地区	疾病类型	年龄/岁	沙库巴曲缬沙坦剂量	对照药物及剂量	病例数(男性/女性)	随访时间
Solomon 等(2019年) ^[7]	双盲、RCT	43个国家	射血分数保留的心力衰竭合并高血压	≥50	200 mg,1日2次	缬沙坦 160 mg,1日2次	4 822 (2 343/2 479)	4周/16周
Jackson 等(2021年) ^[8]	双盲、RCT	欧洲、亚洲、北美洲、南美洲和非洲	射血分数保留的心力衰竭合并高血压	≥50	200 mg,1日2次	缬沙坦 160 mg,1日2次	4 822 (2 343/2 479)	4周/16周
Schmieder 等(2017年) ^[13]	双盲、RCT	欧洲、北美洲	轻中度高血压	≥18	400 mg,1日1次	奥美沙坦 40 mg,1日1次	114 (77/37)	52周
赖朝辉等(2022年) ^[16]	RCT	亚洲	射血分数降低的心力衰竭合并高血压	≥60	50~200 mg,1日2次	ARB	116 (64/52)	6个月
赵金艳等(2021年) ^[17]	RCT	亚洲	高血压合并慢性心力衰竭	≥60	50~200 mg,1日2次	依那普利/缬沙坦	112 (74/38)	6个月
Huo 等(2019年) ^[18]	双盲、RCT	亚洲	轻中度高血压	≥18	400/200 mg,1日1次	奥美沙坦 20 mg,1日1次	1 438 (756/682)	8周
Cheung 等(2018年) ^[19]	双盲、RCT	南美洲、北美洲和欧洲	轻中度高血压	≥18	200 mg,1日1次	奥美沙坦 20 mg,1日1次	375 (192/183)	12周
Williams 等(2017年) ^[20]	双盲、RCT	亚洲、欧洲和北美洲	老年高血压(msSBP为140~179 mm Hg,以及脉压>60 mm Hg)	≥60	400 mg,1日1次	缬沙坦 320 mg,1日1次	454 (218/236)	4周
Wang 等(2017年) ^[21]	双盲、RCT	亚洲	盐敏感型高血压	≥18	400 mg,1日1次	缬沙坦 320 mg,1日1次	72 (46/26)	4周
Supasyndh 等(2017年) ^[22]	双盲、RCT	亚洲	单纯收缩期高血压	≥65	100~400 mg,1日1次	奥美沙坦 10~40 mg,1日1次	588 (294/294)	14周
Jordan 等(2017年) ^[23]	双盲、RCT	欧洲、亚洲	高血压合并肥胖	≥18	400 mg,1日1次	氨氯地平 10 mg	98 (76/22)	8周
Izzo 等(2017年) ^[24]	双盲、RCT	亚洲	轻中度收缩期高血压	≥18	400 mg,1日1次	缬沙坦 320 mg,1日1次	907 (495/412)	8周
Ruilope 等(2010年) ^[25]	双盲、RCT	欧洲、亚洲、北美洲和南美洲	轻中度高血压	18~75	100/200/400 mg,1日1次	缬沙坦 80/160/320 mg,1日1次	1 155 (760/395)	8周
NCT01353508研究(2011年) ^[26]	双盲、RCT	欧洲	高血压	≥18	400 mg,1日1次	缬沙坦 320 mg,1日1次	16 (9/7)	1周
NCT01599104研究(2012年) ^[27]	双盲、RCT	亚洲	轻中度高血压	≥20	400/200 mg,1日1次	奥美沙坦 20 mg,1日1次	1 161 (818/343)	8周

注:1 mm Hg=0.133 kPa
Note:1 mm Hg=0.133 kPa

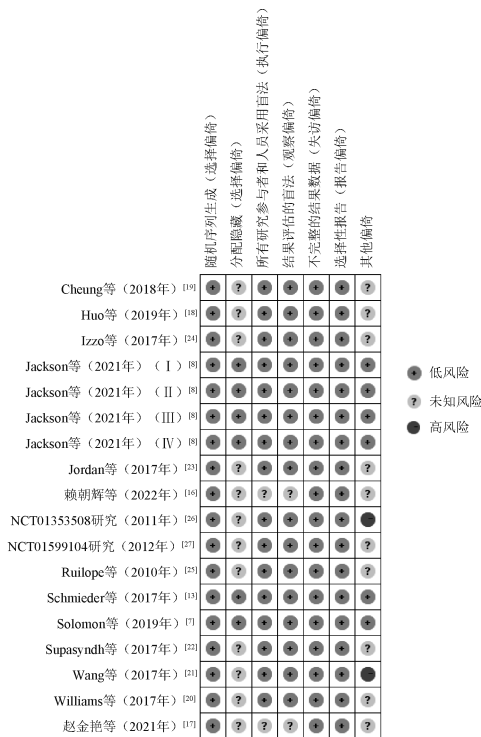


图 1 纳入研究的偏倚风险评估

Fig 1 Risk of bias of included literature

$P=0.52$)^[7,16-18,24-27]均未使不良事件发生率明显升高,差异均无统计学意义,见图 7;与 ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦 200 mg/d ($RD = -0.00$, $95\% CI = -0.01 \sim 0.01$, $P = 0.55$)^[18-22,25,27]及 400 mg/d ($RD = -0.00$, $95\% CI = -0.01 \sim 0.00$, $P=0.14$)^[7,16-18,24-27]均未使严重不良事件发生率明显升

高,差异均无统计学意义,见图 8。

2.3.2 沙库巴曲缬沙坦与氨氯地平比较:(1)平均坐位血压。仅 1 项研究^[23]比较了沙库巴曲缬沙坦与氨氯地平治疗高血压的有效性和安全性,Meta 分析结果显示,与氨氯地平(10 mg/d)相比,沙库巴曲缬沙坦 400 mg/d 可以显著降低患者的 msSBP 水平,差异有统计学意义($MD = -8.06$ mm Hg, $95\% CI = -14.70 \sim -2.50$, $P=0.006$),见图 9;但未显著降低患者的 msDBP 水平,差异无统计学意义($MD = -2.40$ mm Hg, $95\% CI = -5.75 \sim 0.95$, $P=0.16$),见图 10。(2)不良事件。与氨氯地平(10 mg/d)相比,沙库巴曲缬沙坦 400 mg/d 的不良事件发生率有降低趋势,但差异无统计学意义($RR = 0.78$, $95\% CI = 0.59 \sim 1.02$, $P=0.07$),见图 11。

2.4 敏感性分析

敏感性分析结果与主要分析结果一致,说明合并后的结果具有稳健性。

3 讨论

本研究结果显示,与其他抗高血压药(包括 ARB 及氨氯地平)相比,沙库巴曲缬沙坦可以进一步降低患者的血压水平,提高高血压控制率,且未显著增加不良事件和严重不良事件的发生。

ARNI 可以抑制利钠肽降解和血管紧张素 II 受体 1(AT₁)。其中利钠肽系统,尤其是心房和脑利钠肽在心血管系统的病理生理学中起着关键作用^[28]。脑内啡肽酶抑制剂通过减少脑利钠肽和缓激肽的分解来加速血管舒张和利钠活动,从而达到降压的目的。然而,脑内啡肽酶抑制剂会同时增加血管紧张素 I 和 II 的水平,从而对高血压患者的血压产生不同的影响^[29]。此外,ARNI 可以阻断 AT₁ 受体,从而激动血管紧张素 II 受体 2(AT₂)产生血管舒张作用。因此,ARNI 结合了脑内啡肽酶

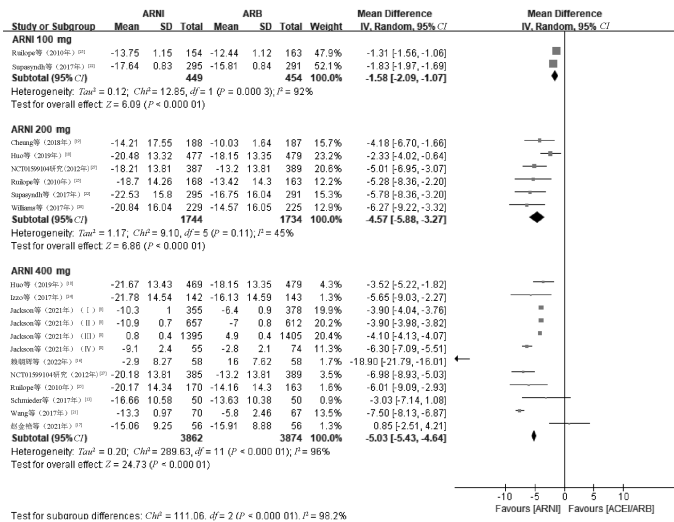


图2 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 降低 msSBP 程度比较的 Meta 分析森林图
Fig 2 Meta-analysis of degree of reduction in msSBP levels by sakubitril valsartan and ARB

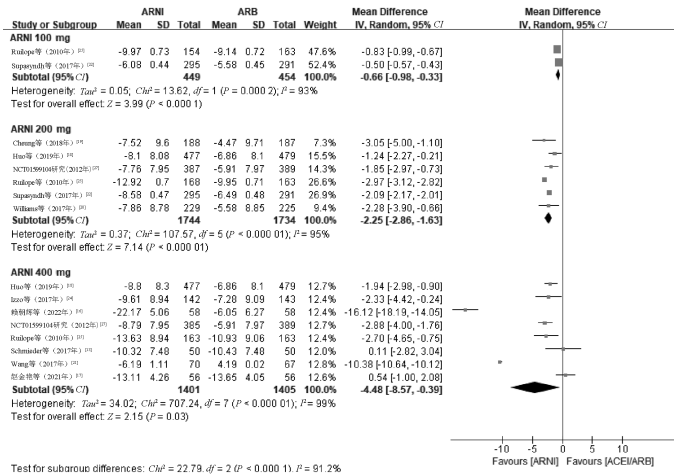


图3 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 降低 msDBP 程度比较的 Meta 分析森林图
Fig 3 Meta-analysis of degree of reduction in msDBP levels by sakubitril valsartan and ARB

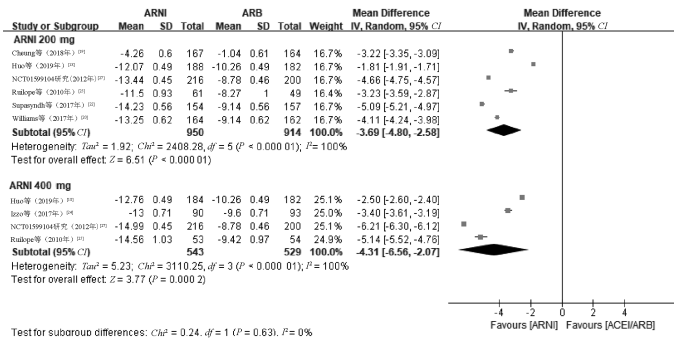


图4 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 降低 maSBP 水平程度比较的 Meta 分析森林图
Fig 4 Meta-analysis of degree of reduction in maSBP levels by sakubitril valsartan and ARB

抑制剂和 ARB,增加了与 AT₂ 受体相结合的血管紧张素 II 的水平,并产生积极的生物学反应。上述机制似乎是沙库巴曲缬沙坦较 ARB 降压效果更强的原因。

本研究中发现,沙库巴曲缬沙坦的剂量越大,血压控制率越高,接受沙库巴曲缬沙坦 400 mg/d 患者的血压控制率可达

54.1%。Yang 等^[11]的研究也发现,ARNI 400 mg/d 的降压效果比 200 mg/d 更强。本研究结果提示,与对应剂量的缬沙坦、奥美沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦 400 mg/d 可使患者的收缩压、舒张压继续降低 4~5 mm Hg。沙库巴曲缬沙坦的血压控制效果优于 ARB 的原因可能为:传统 ARB 的主要作用为降低交感

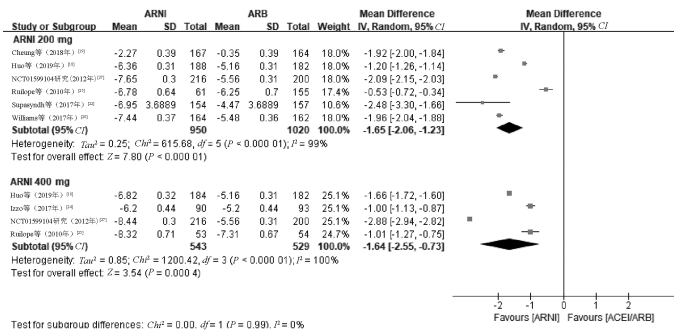


图5 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 降低 maDBP 水平程度比较的 Meta 分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of degree of reduction in maDBP levels by sacubitril valsartan and ARB

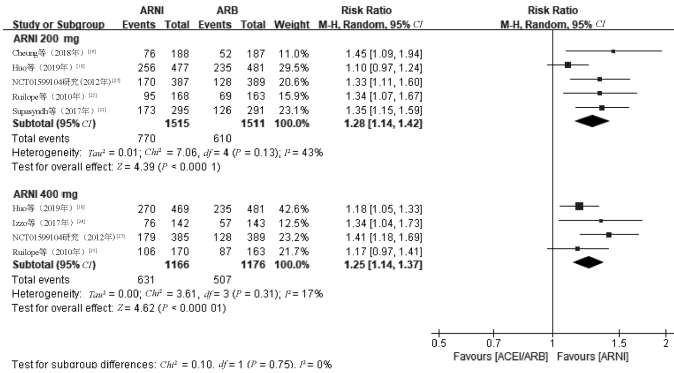


图6 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 的血压控制率比较的 Meta 分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of comparison of blood pressure control rate between sacubitril valsartan and ARB

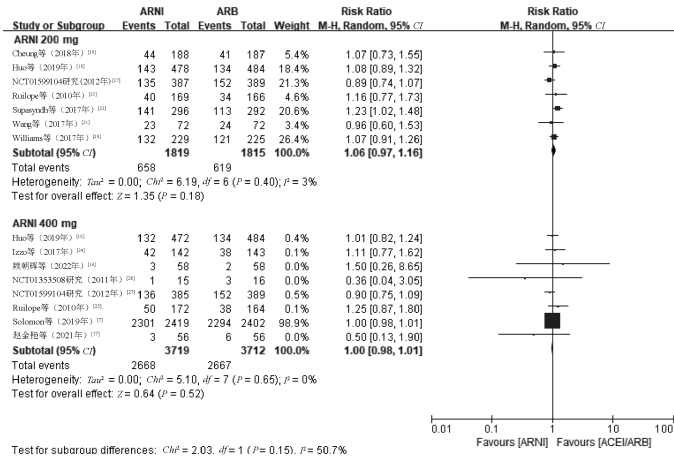


图7 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 的不良事件发生率比较的 Meta 分析森林图
Fig 7 Meta-analysis of comparison of adverse events between sacubitril valsartan and ARB

神经驱动,或抑制 RAAS;而 ARNI 既抑制 RAAS,又抑制血清利钠肽的分解,导致进一步的利钠和血管舒张^[21]。与氨氯地平 10 mg/d 相比,虽然沙库巴曲缬沙坦可以显著降低患者的收缩压水平,但是未降低舒张压水平。由于该结果仅来自 1 项研究^[23],且该研究主要关注 ARNI 对于肥胖合并高血压患者胰岛素敏感性的影响,因此,未来需要更多的研究探索上述 2 类药物的降压疗效差别。

PARADIGM-HF 研究^[30]结果显示,在有症状的射血分数降低的心力衰竭患者中,沙库巴曲缬沙坦组出现症状性低血压和非严重血管性水肿的患者比例高于 ARB 组。PARAGON-HF 研究^[7]结果显示,ARNI 在心力衰竭患者中的降压作用显著高

于缬沙坦,具有更高的低血压发生率,但两者其他不良事件发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究中发现,沙库巴曲缬沙坦与对照药物具有类似的不良事件和严重不良事件的发生率。这与一项专门探讨 ARNI 安全性的系统评价结果相似,且该研究发现,虽然 ARNI 在治疗心力衰竭患者时伴有较高的低血压发生风险,但在治疗高血压患者时并未发现有明显升高的低血压发生率^[31]。可能有 2 个原因导致上述差异,首先,心力衰竭患者基础情况较差,经常暴露于各种药物,对于药物的降压效应更敏感;其次是给药错误,在非预期的情况下快速暴露于 ARNI 可能会增加低血压的发生。此外,虽然 ARNI 可能规避了与缓激肽过量和血管肽酶抑制剂相关的潜在安全

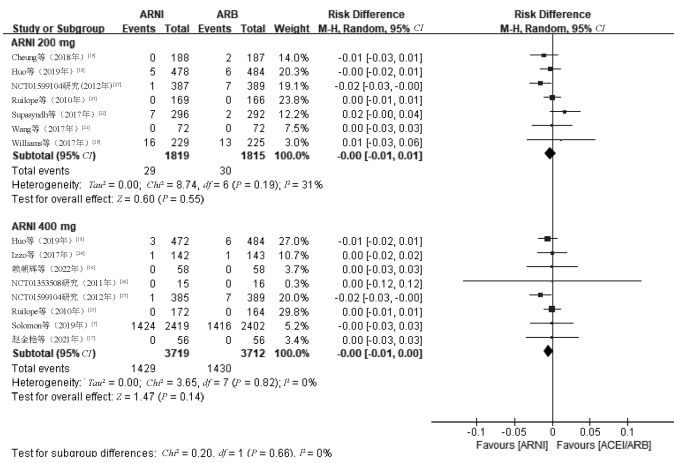


图 8 沙库巴曲缬沙坦与 ARB 的严重不良事件发生率比较的 Meta 分析森林图
Fig 8 Meta-analysis of comparison of severe adverse events between sacubitril valsartan and ARB

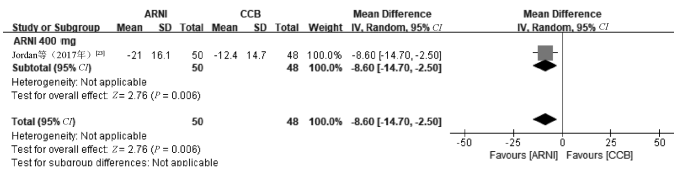


图 9 沙库巴曲缬沙坦与氨氯地平降低 msSBP 水平程度比较的 Meta 分析森林图
Fig 9 Meta-analysis of degree of reduction in msSBP levels by sakubitril valsartan and amlodipine

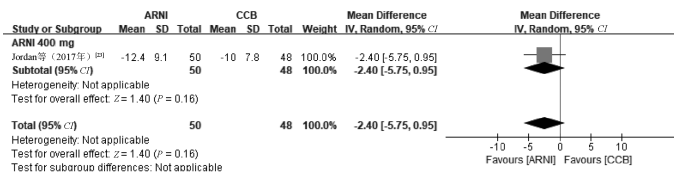


图 10 沙库巴曲缬沙坦与氨氯地平降低 msDBP 水平程度比较的 Meta 分析森林图
Fig 10 Meta-analysis of degree of reduction in msDBP levels by sakubitril valsartan and amlodipine

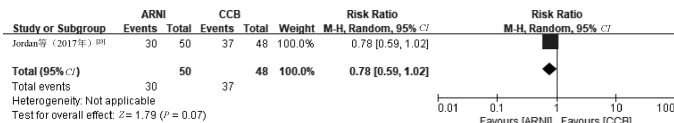


图 11 沙库巴曲缬沙坦与氨氯地平的不良事件发生率比较的 Meta 分析森林图
Fig 11 Meta-analysis of comparison of adverse events between sacubitril valsartan and amlodipine

问题,但考虑到心力衰竭患者的预期寿命低于高血压患者,在无心力衰竭的高血压患者中,ARNI 的一些长期不良反应可能被忽略或隐藏,今后可以通过真实世界研究的方式进一步监测其安全性。

在临床实践中,对于传统抗高血压药治疗达不到目标血压值的高血压患者,ARNI 可以作为一个很好的治疗选择,其强大的降压效果可使患者避免因血压不达标而需要增加服药种类,更具有便利性。本研究有以下局限性:首先,本研究中的对照药物主要为 ARB,沙库巴曲缬沙坦是否优于其他种类抗高血压药仍需研究。其次,纳入的各研究间存在相当大的异质性,尽管已按照对照药物和沙库巴曲缬沙坦剂量的不同进行了亚组分析,但仍没能很好地消除研究间的异质性。各研究间可能存在其他临床或方法学上的差异,从而导致了统计学上的异质性。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦可能比传统抗高血压药更有效地降低高血压患者的血压水平,而不会显著增加不良事件的发生风险。未来仍需更多临床研究来调查年龄、性别、种族以及不同人群特征对沙库巴曲缬沙坦降压效果的影响,并观察其长期的不良反应。

参考文献

- [1] ETTEHAD D, EMDIN C A, KIRAN A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet, 2016, 387(10022): 957-967.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545.
- [3] MILLS K T, STEFANESCU A, HE J. The global epidemiology of hypertension[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(4): 223-237.
- [4] MUNTNER P, CAREY R M, GIDDING S, et al. Potential U. S. population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure

- guideline[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2): 109-118.
- [5] PARK J B, KARIO K, WANG J G. Systolic hypertension: an increasing clinical challenge in Asia[J]. *Hypertens Res*, 2015, 38(4): 227-236.
 - [6] ZOIS N E, BARTELS E D, HUNTER I, et al. Natriuretic peptides in cardiometabolic regulation and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(7): 403-412.
 - [7] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.
 - [8] JACKSON A M, JHUND P S, ANAND I S, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3741-3752.
 - [9] GENG Q, YAN R Q, WANG Z Z, et al. Effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on blood pressure in patients with hypertension; a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cardiology*, 2020, 145(9): 589-598.
 - [10] CHUA S K, LAI W T, CHEN L C, et al. The antihypertensive effects and safety of LCZ696 in patients with hypertension: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2824.
 - [11] YANG S, ZHANG H Z, YANG P P, et al. Efficacy and safety of LCZ696 for short-term management of essential hypertension compared with ARBs; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(5): 650-659.
 - [12] MARTINS E PEREIRA G, S DUARTE G, KATERENCHUK V, et al. Safety and tolerability of sacubitril-valsartan: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(5): 577-588.
 - [13] SCHMIEDER R E, WAGNER F, MAYR M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodeling in subjects with essential hypertension; the results of a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(44): 3308-3317.
 - [14] PAGE M J, MOHER D, BOSSUYT P M, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews[J]. *BMJ*, 2021, 372: n160.
 - [15] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020 [EB/OL]. (2020-09) [2022-05-31]. https://rmfiles.cochrane.org/RevMan_5_4_windows-x64.exe.
 - [16] 赖朝辉, 刘迎午, 王禹, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠对射血分数减低的心力衰竭合并高血压患者血压及相关指标变化的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(1): 11-13.
 - [17] 赵金艳, 崔少楠, 曹月娟. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年高血压慢性心力衰竭的疗效观察[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(12): 1268-1271.
 - [18] HUO Y, LI W M, WEBB R, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019, 21(1): 67-76.
 - [19] CHEUNG D G, AIZENBERG D, GORBUNOV V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hyper-tension uncontrolled by olmesartan: a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1): 150-158.
 - [20] WILLIAMS B, COCKCROFT J R, KARIO K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3): 411-420.
 - [21] WANG T D, TAN R S, LEE H Y, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 69(1): 32-41.
 - [22] SUPASYNTH O, WANG J A, HAFEEZ K, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly Asian patients (≥ 65 years) with systolic hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(12): 1163-1169.
 - [23] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(2): 254-263.
 - [24] IZZO J L Jr, ZAPPE D H, JIA Y, et al. Efficacy and safety of crystalline valsartan/sacubitril (LCZ696) compared with placebo and combinations of free valsartan and sacubitril in patients with systolic hypertension; the RATIO study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(6): 374-381.
 - [25] RUILOPE L M, DUKAT A, BÖHM M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1255-1266.
 - [26] U. S. National Library of Medicine. Sodium excretion of LCZ696 in patients with hypertension; heart failure and healthy volunteers: clinicaltrials.gov identifier: NCT01353508 [EB/OL]. (2015-11-23) [2022-05-31]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353508>.
 - [27] U. S. National Library of Medicine. Efficacy and safety of LCZ696 in comparison to olmesartan in Japanese patients with essential hypertension: clinicaltrials.gov identifier: NCT01599104 [EB/OL]. (2015-10-16) [2022-05-31]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01599104>.
 - [28] BÖHM M, YOUNG R, JHUND P S, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15): 1132-1143.
 - [29] MCMURRAY J J V. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(3): 242-247.
 - [30] 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(11): 993-1004.
 - [31] MARTINS E PEREIRA G, S DUARTE G, KATERENCHUK V, et al. Safety and tolerability of sacubitril-valsartan: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, 20(5): 577-588.

(收稿日期:2022-03-01 修回日期:2022-05-31)