

临床经验

沙库巴曲缬沙坦治疗心肾综合征患者的早期临床疗效和安全性分析

曾筱曼, 成水芹, 李 喆, 陈文革, 弓思文, 周婷婷, 俞雨生, 左 科, 王金泉

【摘要】 目的 分析沙库巴曲缬沙坦在心肾综合征(CRS)患者中的临床应用,评估患者的早期临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2017 年 11 月至 2020 年 12 月期间在东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心就诊的 CRS 并接受沙库巴曲缬沙坦治疗 3 个月以上的 25 例患者,分析其临床疗效与安全性。**结果** 患者服药时间为 8(4.5~14)个月,随访时间为 16(8~29.5)个月。与治疗前相比,治疗 3 个月后氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)下降[1429(506.4~3057) pmol/L vs 225(105.4~869.3) pmol/L, $P<0.01$]、平均动脉压(MAP)下降[(109.4±10.7) mmHg vs (94.7±12.3) mmHg, $P<0.05$]、心率下降($P<0.01$)、心功能 NYHA 分级改善,患者在治疗后估算的肾小球滤过率(eGFR)、血钾与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者经治疗后不良反应发生较少,头晕、周围性水肿、低血压、高钾血症、血肌酐上升各 1 例。**结论** 沙库巴曲缬沙坦可在早期有效改善 CRS 患者的心功能指标、血压、心率及血白蛋白水平,患者肾功能及血钾水平稳定,不良反应发生率较低,预后好,故具有一定的有效性及安全性。

【关键词】 沙库巴曲缬沙坦;心肾综合征;心功能指标;血压;肾功能指标;安全性

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-271X(2021)04-0410-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.016

0 引 言

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是由于心脏和肾疾病之间存在的双向交互作用,其中一个器官的急性或慢性功能不全所诱发另一个器官的急性或慢性功能障碍,是临床常见的综合征之一,CRS 共包括 5 种类型^[1],其中临床常见的为 3 型和 4 型。有文献报道估算的肾小球滤过率(eGFR)每降低 10 mL/min,患者死亡率约增加 15%^[2]。CRS 的发病机制复杂,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统的慢性激活,增加氧化应激,从而导致心、肾损伤和水、钠潴留等。因此 RAAS 抑制剂[RASI,如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等]是治疗 CRS 的非常有效的药物。近年来研究发现血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)沙库巴曲缬沙坦可显著改善心功能衰竭(HF)症状^[3],使肾功能稳定,改善患者的生活质量。ARNI 对于 CRS 研究较少,本研究回顾性分析接受沙库巴曲缬沙坦 3 个月以上的 CRS 患者的近期效果和不良反应,以评估

沙库巴曲缬沙坦对 CRS 患者的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 11 月至 2020 年 12 月期间在东部战区总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心接受沙库巴曲缬沙坦治疗的 25 例 CRS 患者的临床资料。纳入标准:①年龄 18~70 岁;②符合 CRS 诊断标准^[1];③心功能为纽约心脏病协会(NYHA)分级Ⅱ~Ⅳ级;④治疗至少 3 个月。排除标准:①血流动力学不稳定者;②安装辅助循环装置者;③合并甲状腺功能亢进性心脏病、心肌炎、心肌淀粉样变性、重度主动脉瓣狭窄、重度肺动脉高压、恶性心律失常、心源性休克、恶性肿瘤者;④伴有消化道出血、严重脱水、休克等血容量严重不足者。

1.2 治疗方法 沙库巴曲缬沙坦(北京诺华制药有限公司生产,国药准字 H20170344),根据患者血压、肾功能等情况一般予以起始剂量 50~100 mg/次,2 次/日,根据患者耐受情况 2~4 周后逐渐增加剂量,最大剂量为 400 mg/日,治疗前停用 ACEI 或 ARB 36 h 后再加用沙库巴曲缬沙坦。

1.3 观察指标 收集患者一般资料、实验室检查及不良反应。其中一般资料包括性别、年龄、身高、体重、血压、心率、心功能 NYHA 分级、合并基础疾病、肾原发病、沙库巴曲缬沙坦服药时间、药物起始剂量、药物最大剂量、患者随访时间、是否死亡等。实验室检查包括

基金项目:江苏省临床医学中心项目(YXZX2016003)

作者单位:210002 南京 南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)国家肾脏疾病临床医学研究中心(曾筱曼、成水芹、李 喆、陈文革、弓思文、周婷婷、俞雨生、左 科、王金泉)

通信作者:王金泉, E-mail: doc_wjq@163.com

血清肌酐、尿素氮、eGFR、血钾、白蛋白、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)、左心室射血分数(LVEF)、心胸比等。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料用中位数和四分位数间距表示,组间比较采用秩和检验;分类资料用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本情况特征 25 例中,男 12 例,女 13 例,开始服药时平均年龄(43.5±11.8)岁,包括 10 例非透析的肾功能不全、4 例血液透析及 11 例腹膜透析患者。其中 7 例(28%)体重指数>25 kg/m²,4 例(16%)<18 kg/m²,治疗前 22 例(88%)合并高血压,3 例(12%)合并糖尿病,5 例(20%)合并冠状动脉疾病,4 例(16%)接受血液透析治疗,11 例(44%)接受腹膜透析治疗,6 例(24%)为慢性肾功能不全但未接受肾脏替代治疗,4 例(16%)合并急性肾损伤。肾原发疾病方面 14 例(56%)为慢性肾小球肾炎,5 例(20%)为高血压肾损害,3 例(12%)为狼疮性肾炎,紫癜性肾炎、ANCA 相关性血管炎及糖尿病肾病各 1 例。CRS 分型:1 型 1 例,2 型及 3 型各 2 例,4 型 18 例,5 型 2 例。平均使用沙库巴曲缬沙坦 8(4.5~14)个月,随访时间 16(8~29.5)个月。

2.2 治疗前后肾功能指标变化 经沙库巴曲缬沙坦治疗后患者肾功能稳定,与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。将非透析患者进行治疗前后肾功能对比,差异仍无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

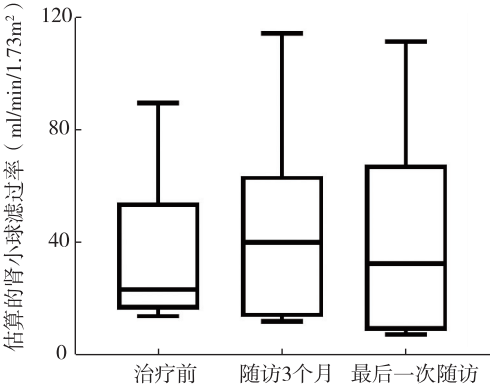


图 1 非透析心肾综合征患者经沙库巴曲缬沙坦治疗前后肾功能变化

2.3 治疗前后心功能指标变化 与治疗前相比,沙库巴曲缬沙坦治疗 3 个月及随访至最后一次后,氨基末端脑钠肽(NT-proBNP)、MAP、心率、心功能 NYHA 分级等心功能的指标改善。沙库巴曲缬沙坦治疗 3 个月时 LVEF 及心胸比与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$),但在最后一次随访时与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.4 治疗前后其他指标变化 治疗 3 个月及随访至最后一次时血白蛋白均较与治疗前上升($P<0.01$),患者在治疗后血钾、谷丙转氨酶、谷草转氨酶等指标与治疗前相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.5 不良反应及转归 患者经治疗后出现头晕、周围性水肿、低血压、高钾血症、血肌酐上升各 1 例。药物减量后上述症状可显著改善、指标降至正常,余未见不良反应。至最后一次随访,1 例患者因腰椎骨折后肺部感染死亡,其余患者均处于生存状态,未出现心功能不全急性发作或再次住院情况。

表 1 25 例 CRS 患者经沙库巴曲缬沙坦治疗前后主要指标变化

项目	治疗前	随访 3 个月	最后一次随访	F 值/ χ^2 值	P 值
尿素氮[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	22.9(12.3~28.3)	21.9(11.3~28.1)	20.0(9.1~26.3)	0.193	0.825
血肌酐[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	763.8(247.5~972.4)	579.0(159.6~1120.0)	514.5(122.9~950.1)	0.124	0.884
eGFR[ml/min/1.73 m ² ,n(%)]					
>90	0(0)	1(4)	1(4)		
60~89	2(8)	1(4)	2(8)		
30~59	2(8)	3(12)	2(8)		
15~29	4(16)	2(8)	4(16)		
<15 或需透析	17(68)	18(72)	16(64)		
血白蛋白($\bar{x} \pm s$,g/L)	35.3±6.7	40.7±6.2**	41.9±5.8**	7.968	0.001
血钾($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.3±0.7	4.4±0.7	4.7±0.9	0.617	0.542
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	21(11.5~36.5)	18(10.5~23)	14(9~26)	2.408	0.097
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	18(14~31.5)	18(11~22.5)	17.5(11.3~23.5)	0.053	0.948
NT-proBNP[M(P ₂₅ ,P ₇₅),pmol/L]	1429(506.4~3057)	225(105.4~869.3)**	325.5(208~655.7)**	9.603	0.000
MAP($\bar{x} \pm s$,mmHg)	109.4±10.7	94.7±12.3*	90.5±9.2**	11.464	0.000
心率($\bar{x} \pm s$,次/min)	94.6±9.9	82.3±8.5**	79.4±6.9**	22.367	0.000
LVEF($\bar{x} \pm s$,%)	50.7±9.7	55.5±9.1	62.3±9.3**	4.15	0.025
心胸比($\bar{x} \pm s$)	0.58±0.06	0.53±0.04	0.52±0.03**	5.856	0.007
心功能 NYHA 分级[n(%)]					
I	0	15(59.1)**	19(76)**		
II	6(24)	6(24)	5(20)		
III	10(40)	3(12)*	0**		
IV	9(36)	1(4)**	1(4)**		
I~II 级	6(24)	21(84)**	24(96)**	34.191	0.000
III~IV 级	19(76)	4(16)**	1(4)**	34.191	0.000

与治疗前比较,* $P<0.05$ 、** $P<0.01$

3 讨 论

CRS 为心内科及肾科临床上常见的难治性症候群^[4-5],由于心脏和肾的相互作用,心功能不全与肾功能损伤相互加重,形成恶性循环^[6]。心房肌细胞可以分泌利钠肽,与相应受体结合产生较强的利钠、利尿、舒张血管、抑制 RAAS 和抗血管平滑肌细胞及内皮细胞增殖等作用,对于阻断 CRS 的恶性循环可以起到多个方面的积极作用,但在生理情况下,利钠肽在人体内易被脑啡肽酶水解,难以发挥其对心脏和肾的保护作用。因此,理论上如果能阻断脑啡肽酶的活性,升高利钠肽水平,对心功能不全或 CRS 具有重要治疗意义。但实际研究表明,单用 ARNI 对心功能不全的疗效不佳,原因可能在于其升高了利钠肽的同时也进一步激活血管紧张素 II (AT-II),而 AT-II 的激活可能导致心肌重构以及肾小球内压升高,小管间质纤维化等,最终两者的作用相互抵消^[7-8]。

沙库巴曲缬沙坦是沙库巴曲和缬沙坦两种成分以 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物,是针对上述机制研制的既能够升高利钠肽水平又能抑制 AT-II 从而发挥保护心脏的作用。有研究显示沙库巴曲缬沙坦相对于传统的 RASI 能降低心血管死亡风险 20%,降低 HF 住院风险 21%,改善 HF 症状和生活质量的同时,咳嗽、高钾血症以及肾功能损害等不良反应更低^[8]。本研究 25 例 CRS 患者中,10 例非透析患者,15 例为血液或腹膜透析患者,是国内首次成系列观察沙库巴曲缬沙坦治疗 CRS 患者。结果显示,所有患者心功能均获得不同程度的改善,患者的血清 NT-ProBNP 水平显著降低,LVEF 升高,NYHA 分级改善。此外患者血压尤其是收缩压经治疗后亦有显著降低,有效减少患者心脏后负荷。

值得指出的是,与普通 HF 患者相比,CRS 患者由于肾功能减退,导致常用的 RASI 类药物应用常常受限。本研究显示,入组的 10 例非透析患者经沙库巴曲缬沙坦治疗后肾功能总体情况平稳,血肌酐较治疗前水平无明显差异,其中部分患者因治疗后心功能改善,肾灌注增强,GFR 有所升高。此外本研究提示大部分患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗后,电解质均平稳,仅 1 例患者出现血钾升高 (5.8 mmol/L),药物剂量减量且服用降钾药物后血钾降至正常,后续未再出现高钾血症,较传统 RASI 药物显示了更好的安全性。

既往 Januzzi 等^[9]观察到沙库巴曲缬沙坦治疗 HF 现的不良反应包括低血压 (17.6%)、头晕 (16.8%)、高钾血症 (13.2%)、血肌酐升高 (12.3%)、血管性水肿 (0.3%)。上述发生的常见

不良反应与本研究相似,但本研究不良反应反应总体发生率较低,可能和患者年龄相对较轻、基线射血分数相对较高等因素相关。有研究报道的沙库巴曲缬沙坦可导致一些少见的并发症包括:低钠血症、肌肉不自觉的抖动、横纹肌溶解综合征等^[10-11],未在本研究患者中出现。

因此在监测肾功能的前提下,CRS 患者使用沙库巴曲缬沙坦是安全的,相比较于传统的 RASI,沙库巴曲缬沙坦在疗效和安全性上具有一定优势。同时本研究也存在一些不足:病例数较少,个别患者服药时间较短,且为单中心的研究,需在今后的临床中增加样本量,延长观察时间,进一步观察长期疗效和不良反应。

综上所述,CRS 患者中应用沙库巴曲缬沙坦,可有效改善患者的心功能、降低患者的血压,并且观察到患者肾功能及血钾基本稳定,不良反应发生率较低,预后好,可在临床中安全有效的应用。

【参考文献】

- [1] Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Cardiorenal Syndrome[J]. Crit Care Clin, 2021,37(2):335-347.
- [2] Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure[J]. Circulation, 2006,113(5):671-678.
- [3] Raphael DM, Liu Z, Jin Z, et al. Effects of sacubitril/valsartan on clinical symptoms, echocardiographic parameters, and outcomes in HFrEF and HFmrEF patients with coronary heart disease and chronic kidney disease[J]. Curr Med Res Opin, 2021, 37(7): 1071-1078.
- [4] 卓兴峰,翁志强,彭永平,等.原发性高血压患者动态血压指数与早期肾损伤指标的关系[J].东南国防医药,2020,22(2):129-132.
- [5] 张友琴,谷成晓,许秀娟,等.利用动态血压监测探讨住院环境对原发性高血压患者血压值的影响[J].东南国防医药,2019,21(3):314-316.
- [6] Raina R, Nair N, Chakraborty R, et al. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome[J]. Cardiol Res, 2020,11(2):76-88.
- [7] Kang G, Banerjee D. Neprilysin Inhibitors in Cardiovascular Disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2017,19(2):16.
- [8] 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.
- [9] Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[J]. JAMA, 2019,322(11):1085-1095.
- [10] Ambrosy AP, Braunwald E, Morrow DA, et al. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition Based on History of Heart Failure and Use of Renin-Angiotensin System Antagonists[J]. J Am Coll Cardiol, 2020,76(9):1034-1048.
- [11] Solomon SD, McMurray J, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2019,381(17):1609-1620.

(收稿日期:2021-03-04; 修回日期:2021-04-08)

(责任编辑:叶华珍)