

沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者肾功能的影响

谢雅君^{1*}, 赵蓓², 冯雪瑶², 李世兴³, 李晓晔¹, 史宁^{1#}(1. 战略支援部队特色医学中心药剂科, 北京 100101; 2. 战略支援部队特色医学中心心内科, 北京 100101; 3. 解放军总医院心血管病医学部派驻第一医学中心心内科, 北京 100853)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)14-1770-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.14.17



摘要 **目的** 探讨沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者肾功能的影响。**方法** 回顾性纳入2018年1月至2023年6月战略支援部队特色医学中心收治的原发性高血压患者,根据用药情况分为沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组,采用倾向性评分匹配方法来均衡两组患者的一般资料数据。两组均在改善患者生活方式的基础上联合降压药物治疗;沙库巴曲缬沙坦组患者加用沙库巴曲缬沙坦片200 mg,口服,每日1次;缬沙坦组患者加用缬沙坦胶囊80 mg,口服,每日1次。比较两组患者治疗后2个月、治疗后6个月血肌酐水平较基线升高(以下简称“血肌酐升高”)幅度、血肌酐升高>30%~50%或>50%的患者比例、高钾血症(血钾 ≥ 5.5 mmol/L)患者比例,以及治疗前(基线水平)、治疗后2个月、治疗后6个月3个时间点患者的血肌酐水平、血钾水平及估算肾小球滤过率(eGFR)变化趋势。**结果** 倾向性评分匹配后,沙库巴曲缬沙坦组62例患者,缬沙坦组61例患者,两组患者治疗前的一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后6个月,沙库巴曲缬沙坦组患者血肌酐升高幅度显著低于缬沙坦组($P=0.003$);沙库巴曲缬沙坦组患者血肌酐升高>30%~50%的患者比例显著低于缬沙坦组($P=0.045$)。治疗后2个月和治疗后6个月,两组患者均未出现高钾血症事件。重复测量方差分析显示,治疗后6个月内,两组患者血肌酐、eGFR的变化趋势差异有统计学意义($P<0.001$);服用缬沙坦的患者血肌酐持续上升,eGFR持续下降,而随着治疗时间的延长,服用沙库巴曲缬沙坦的患者血肌酐水平先升高后下降,eGFR先下降后升高。**结论** 原发性高血压患者服用沙库巴曲缬沙坦可延缓甚至逆转肾功能水平的下降,对肾功能恶化具有限制作用,且不增加高钾血症的发生风险。

关键词 沙库巴曲缬沙坦;原发性高血压;肾功能;血肌酐;血钾;估算肾小球滤过率

Effects of sacubitril/valsartan on renal function in patients with primary hypertension

XIE Yajun¹, ZHAO Bei², FENG Xueyao², LI Shixing³, LI Xiaoye¹, SHI Ning¹ (1. Dept. of Pharmacy, PLA Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100101, China; 2. Dept. of Cardiology, PLA Strategic Support Force Characteristic Medical Center, Beijing 100101, China; 3. Dept. of Cardiology, First Medical Center of the Cardiovascular Medicine Department Stationed at the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of sacubitril/valsartan on renal function in patients with primary hypertension. **METHODS** A retrospective study was conducted among patients with primary hypertension who were admitted to PLA Strategic Support Force Characteristic Medical Center from January 2018 to June 2023. Based on their medication, they were divided into two groups: sacubitril/valsartan group and valsartan group. Propensity score matching was used to match baseline data between the two groups. Patients were treated with antihypertensive drugs based on improving their lifestyle. Sacubitril/valsartan group additionally received oral administration of 200 mg Sacubitril/valsartan tablets once daily, while valsartan group additionally received oral administration of 80 mg Valsartan capsules once daily. The increase amplitude of serum creatinine from baseline, the proportion of patients with elevated serum creatinine >30%-50% or >50%, and the proportion of patients with hyperkalemia (serum potassium ≥ 5.5 mmol/L) were compared between two groups at 2 months and 6 months after treatment. The trends of changes in serum creatinine, serum potassium and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were compared between the two groups before treatment (at baseline), 2 months and 6 months after treatment. **RESULTS** After propensity score matching, there

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: xieyajun306@163.com

通信作者 副主任药师,硕士。研究方向:药事管理与临床药学。E-mail: shiningbeijing@126.com

were 62 patients in sacubitril/valsartan group and 61 patients in valsartan group; there were no significant differences in baseline characteristics between the two groups before treatment ($P>0.05$), indicating comparability. After 6 months

of treatment, the increase of serum creatinine in the sacubitril/valsartan group was significantly lower than that in the valsartan group ($P=0.003$); the proportion of patients with elevated serum creatinine $>30\%-50\%$ in the sacubitril/valsartan group was significantly lower than that in the valsartan group ($P=0.045$). None of the patients experienced hyperkalemia events after 2 months and 6 months of treatment. Repeated measures analysis of variance showed significantly statistical differences in serum creatinine and eGFR between the two groups within 6 months of treatment ($P<0.001$). Patients taking valsartan experienced a continuous increase in serum creatinine levels and a decrease in eGFR, while patients taking sacubitril/valsartan showed a first increase and then a decrease in serum creatinine levels, and a first decrease and then an increase in eGFR with a prolonged duration of medication. **CONCLUSIONS** Sacubitril/valsartan can delay or even reverse the decline in renal function levels, and limit the deterioration of renal function in patients with primary hypertension, without increasing the risk of hyperkalemia.

KEYWORDS sacubitril/valsartan; primary hypertension; renal function; serum creatinine; serum potassium; eGFR

高血压是我国最常见的慢性病之一,2012—2015年的统计数据显示,我国成人高血压患病率为23.2%,患病人数高达2.45亿^[1-2]。高血压可导致心肾等重要器官发生结构和功能改变,增加心血管疾病、慢性肾脏疾病等并发症的发生风险^[3-4]。因此,在有效降压的同时兼顾心肾保护,是高血压患者选择降压药物进行治疗的首要目标。沙库巴曲缬沙坦于2021年在我国获批用于治疗高血压,是脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker, ARB)缬沙坦以物质的量比1:1组成的复方制剂^[5-6]。常用剂量为每次200 mg,每日1次;最大剂量为每次400 mg,每日1次。其中沙库巴曲可代谢为活性产物LBQ657抑制脑啡肽酶,升高内源性利钠肽(包括A、B、C型等)水平^[7]。利钠肽可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),具有排钠利尿、舒张血管、降低心脏负荷、增加心输出量的功能^[8],是指南推荐用于治疗射血分数降低的慢性心力衰竭患者、降低心血管死亡和心力衰竭住院风险的一线用药^[9-10]。目前,沙库巴曲缬沙坦在原发性高血压患者中对肾功能的保护作用已有多项高质量临床研究验证^[11-14],但仍缺乏沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者肾功能影响的研究报道。因此,本研究以原发性高血压常规用药缬沙坦为对照,分析沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者血肌酐、肾小球滤过率和血钾水平的影响,旨在评估其对原发性高血压患者肾功能的潜在保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性研究,检索医院信息化管理系统,以2018年1月至2023年6月在战略支援部队特色医学中心(以下简称“本院”)治疗并分别使用缬沙坦(缬沙坦组)和沙库巴曲缬沙坦(沙库巴曲缬沙坦组)的原发性高血压患者为研究对象,收集患者的性别、年龄等基线资料,以及血肌酐、尿素氮、心功能分级等指标。

本研究的纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》诊断标准^[15];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)患者开始治疗前估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 30 mL/(min \cdot 1.73 m²)。

本研究的排除标准:(1)心力衰竭[美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅳ级]患者;(2)行对肾功能有损的操作及手术患者;(3)观察期间服用过保肾药物的患者;(4)因死亡或其他原因导致治疗中断患者;(5)癌症放化疗患者;(6)各种疾病终末期患者;(7)未能连续治疗6个月以上的患者;(8)接受非标准治疗方案的患者;(9)同时服用缬沙坦胶囊和沙库巴曲缬沙坦片的患者;(10)治疗期间改变降压药物治疗方案的患者。本研究已通过本院伦理委员会批准,伦理编号为L2023-005-01。

1.2 治疗方法

两组患者治疗原则均参照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[15],即在改善患者生活方式的基础上联合降压药物治疗。降压药物为钙通道拮抗剂、RAAS抑制剂(包括ARB或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂)、利尿剂和 β 受体阻滞剂中的一种或几种。缬沙坦组的治疗方案除联合降压药物外,另加用缬沙坦胶囊(商品名代文,规格80 mg/片)80 mg,每日1次。沙库巴曲缬沙坦组的治疗方案除联合降压药物外,另加用沙库巴曲缬沙坦片(商品名诺欣妥,规格200 mg/片)200 mg,每日1次。

1.3 肾功能评价指标与评价标准

本研究的主要观察指标有治疗后2个月、治疗后6个月血肌酐水平较基线升高(以下简称“血肌酐升高”)幅度、血肌酐升高 $>30\%\sim 50\%$ 或 $>50\%$ 的患者比例、高钾血症(血钾 ≥ 5.5 mmol/L)患者比例^[16]。本研究的次要观察指标有治疗前(基线水平)、治疗后2个月、治疗后6个月3个时间点患者的血肌酐水平、血钾水平及eGFR变化趋势。

1.4 样本量估算

在预试验阶段,本研究以患者血肌酐水平为主要评价指标来计算样本量。预先随机挑选10例患者,每组5例,收集患者治疗后2个月、治疗后6个月的血肌酐水平,结果显示,沙库巴曲缬沙坦组患者治疗后2个月、治疗后6个月的血肌酐水平分别为 (81.3 ± 21.2) 、 (76.7 ± 22.3) $\mu\text{mol/L}$,缬沙坦组患者分别为 (77.2 ± 21.5) 、 (82.3 ± 22.1) $\mu\text{mol/L}$ 。检验水准 $\alpha=0.05$,把握度 $\beta=0.80$,两组样本量均衡(1:1),标准差=22,采用PASS 15.0软件中重复测量方差分析模块,计算出每组所需的最少样本量为51例,最少总样本量为102例。考虑到数据可能存在缺失,增加10%的样本量,即总样本量为112例,每组样本量至少61例。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。所有定量资料均进行正态性检验,满足正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,反之以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;定性资料以频数和率(%)表示。组间定量资料的差异采用两独立样本 t 检验或非参数Wilcoxon秩和检验;组间定性资料的差异采用似然比 χ^2 检验或Fisher精确概率法进行分析。采用重复测量方差分析法分析两组患者在治疗前、治疗后2个月、治疗后6个月3个时间点的疗效差异,绘制变化趋势图,并借助Bonferroni法校正 P 值,进行两两比较。采用交互分析探索评估节点与分组对肾功能指标的相互作用。检验水准 $\alpha=0.05$ 。由于缬沙坦组与沙库巴曲缬沙坦组患者的一般资料数据比较差异有统计学意义($P<0.05$),不具有均衡可比性,因此采用倾向性评分匹配方法,以两组患者治疗前血肌酐、尿素氮、eGFR、血钾、合并症等一般资料为变量,卡钳值设为0.02,采用最近邻匹配法,组间样本量比例为1:1,用以均衡两组患者一般资料数据。

2 结果

2.1 患者一般资料结果

2.1.1 患者筛选流程

根据纳入与排除标准,本研究最终纳入原发性高血压成人患者167例,其中缬沙坦组92例,沙库巴曲缬沙坦组75例。患者筛选流程见图1。

2.1.2 患者倾向性评分匹配前后一般资料比较

以一般资料为匹配变量进行倾向性评分匹配,最终纳入原发性高血压成人患者123例,其中沙库巴曲缬沙坦组62例,缬沙坦组61例。匹配前,在合并症方面,两组患者治疗前患冠心病、心律失常、糖尿病以及合用 β 受体拮抗剂的比例差异均有统计学意义($P<0.05$);沙库巴曲缬沙坦组患者血肌酐水平显著高于缬沙坦组($P=0.036$);沙库巴曲缬沙坦组患者eGFR显著低于缬

沙坦组($P=0.004$)。匹配后,两组患者治疗前的血肌酐、尿素氮、eGFR、血钾、合并症等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

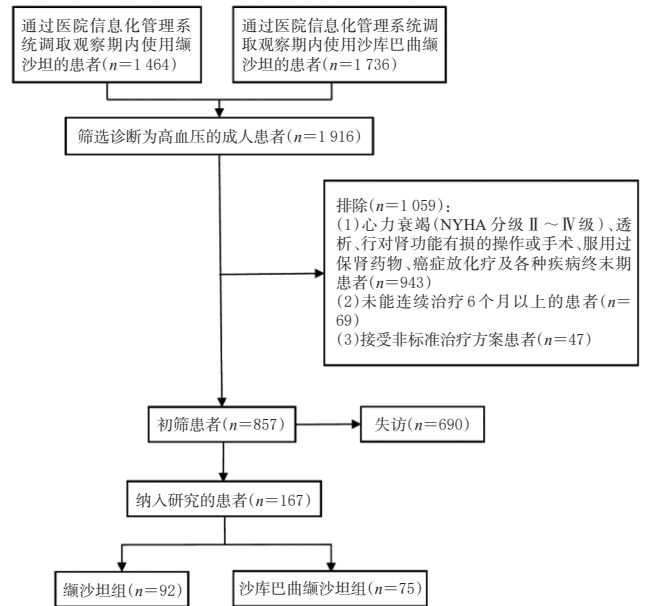


图1 患者筛选流程图

表1 倾向性评分匹配前后两组患者治疗前一般资料比较

项目	匹配前			匹配后		
	沙库巴曲缬沙坦组(n=75)	缬沙坦组(n=92)	P	沙库巴曲缬沙坦组(n=62)	缬沙坦组(n=61)	P
男性/例(%)	42(56.0)	62(67.4)	0.131	35(56.5)	39(63.9)	0.397
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	67.0 \pm 14.0	66.0 \pm 13.0	0.616	67.0 \pm 14.0	66.0 \pm 14.0	0.567
血肌酐($\bar{x} \pm s$)($\mu\text{mol/L}$)	81.5 \pm 26.9	73.8 \pm 19.9	0.036	79.2 \pm 25.0	74.9 \pm 20.5	0.318
尿素氮($\bar{x} \pm s$)($\mu\text{mol/L}$)	5.6 \pm 1.9	5.9 \pm 2.4	0.313	5.6 \pm 1.7	5.8 \pm 2.0	0.447
eGFR($\bar{x} \pm s$)[$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	84.6 \pm 25.1	97.4 \pm 30.6	0.004	87.2 \pm 25.2	96.1 \pm 33.0	0.097
血钾($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	3.8 \pm 0.3	4.1 \pm 0.4	0.006	3.9 \pm 0.4	4.0 \pm 0.4	0.235
收缩压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	137.0 \pm 20.0	140.0 \pm 17.0	0.265	138.0 \pm 19.0	140.0 \pm 19.0	0.272
舒张压($\bar{x} \pm s$)/mmHg	78.0 \pm 12.0	79.0 \pm 11.0	0.548	79.0 \pm 11.0	78.0 \pm 11.0	0.552
合并高血压/例(%)			0.078			0.207
I级	4(5.3)	8(8.7)		3(4.8)	4(6.6)	
II级	11(14.7)	25(27.2)		11(17.7)	19(31.1)	
III级	60(80.0)	59(64.1)		48(77.4)	38(62.3)	
合并冠心病/例(%)	55(73.3)	47(51.1)	0.003	44(71.0)	37(60.7)	0.228
合并高脂血症/例(%)	52(69.3)	51(55.4)	0.066	42(67.7)	39(63.9)	0.656
合并心律失常/例(%)	19(25.3)	12(13.0)	0.042	14(22.6)	8(13.1)	0.171
合并脑梗死/例(%)	20(26.7)	25(27.2)	0.941	16(25.8)	18(29.5)	0.646
合并动脉硬化/例(%)	8(10.7)	8(8.7)	0.667	8(12.9)	5(8.2)	0.396
合并消化道溃疡/例(%)	5(6.7)	4(4.3)	0.509	5(8.1)	2(3.3)	0.252
合并胃食管炎/例(%)	34(45.3)	29(31.5)	0.067	29(46.8)	25(41.0)	0.518
合并糖尿病/例(%)	27(36.0)	57(62.0)	0.001	26(41.9)	32(52.5)	0.242
合并甲状腺疾病/例(%)	6(8.0)	8(8.7)	0.872	3(4.8)	6(9.8)	0.287
合并痛风/例(%)	10(13.3)	5(5.4)	0.076	8(12.9)	4(6.6)	0.236
合用钙离子通道阻滞剂/例(%)	42(56.0)	49(53.3)	0.724	35(56.5)	31(50.8)	0.531
合用利尿剂/例(%)	4(5.3)	11(12.0)	0.136	3(4.8)	7(11.5)	0.178
合用 β 受体阻滞剂/例(%)	36(48.0)	30(32.6)	0.043	31(50.0)	25(41.0)	0.315
联用降压药/例(%)			0.140			0.168
1种	14(18.7)	29(31.5)		11(17.7)	18(29.5)	
2种	40(53.3)	37(40.2)		33(53.2)	23(37.7)	
3种	21(28.0)	26(28.3)		18(29.0)	20(32.8)	

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 沙库巴曲缬沙坦对患者肾功能指标的影响

2.2.1 主要观察指标

(1)血肌酐升高幅度。治疗后6个月,沙库巴曲缬沙坦组患者血肌酐升高幅度显著低于缬沙坦组($P=0.003$)。结果见表2。

(2)血肌酐升高 $>30\% \sim 50\%$ 或 $>50\%$ 的患者比例。治疗后6个月,沙库巴曲缬沙坦组患者血肌酐升高 $>30\% \sim 50\%$ 的患者比例显著低于缬沙坦组($P=0.045$)。结果见表2。

(3)高钾血症患者比例。治疗后2个月和治疗后6个月,两组患者均未出现高钾血症事件。结果见表2。

表2 两组患者主要观察指标比较

项目	沙库巴曲缬沙坦组($n=62$)	缬沙坦组($n=61$)	χ^2/W	P
血肌酐升高幅度 $[\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]/%				
治疗后2个月	32.9 ± 13.0	42.4 ± 11.8	-0.426	0.671
治疗后6个月	3.0(-13.0~8.3)	6.9(-2.8~20.3)	9.956	0.003
血肌酐升高 $>30\% \sim 50\%$ 患者/例(%)				
治疗后2个月	1(1.6)	2(3.3)	0.359	0.549
治疗后6个月	2(3.2)	8(13.1)	4.026	0.045
血肌酐升高 $>50\%$ 患者/例(%)				
治疗后2个月	0(0)	0(0)		
治疗后6个月	0(0)	4(6.6)		
高钾血症患者/例(%)				
治疗后2个月	0(0)	0(0)		
治疗后6个月	0(0)	0(0)		

2.2.2 次要观察指标

(1)血肌酐水平变化趋势。治疗前、治疗后2个月、治疗后6个月,沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组患者血肌酐水平比较,差异均无统计学意义($P=0.318, 0.488, 0.129$)。重复测量方差分析表明,两组患者血肌酐水平的变化趋势差异有统计学意义($P<0.001$)。由变化趋势图可知,沙库巴曲缬沙坦组患者血肌酐水平于治疗后2个月有所升高,随后逐渐下降,治疗后6个月降至最低,但与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$);缬沙坦组患者治疗后血肌酐水平持续上升,于治疗后6个月升至最高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见图2。

(2)eGFR变化趋势。治疗前、治疗后2个月、治疗后6个月,沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组患者eGFR比较,差异均无统计学意义($P=0.097, 0.125, 0.649$)。重复测量方差分析表明,两组患者eGFR的变化趋势差异有统计学意义($P<0.001$)。由变化趋势图可知,沙库巴曲缬沙坦组患者eGFR于治疗后2个月有所降低,然后逐渐升高,于治疗后6个月升至最高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。缬沙坦组患者治疗后eGFR持续降低,于治疗后6个月降至最低,但与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见图3。

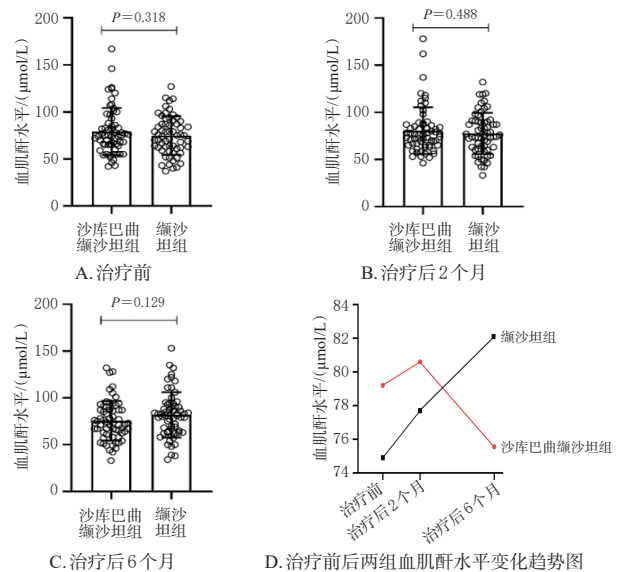


图2 两组患者治疗前后血肌酐水平比较及变化趋势图

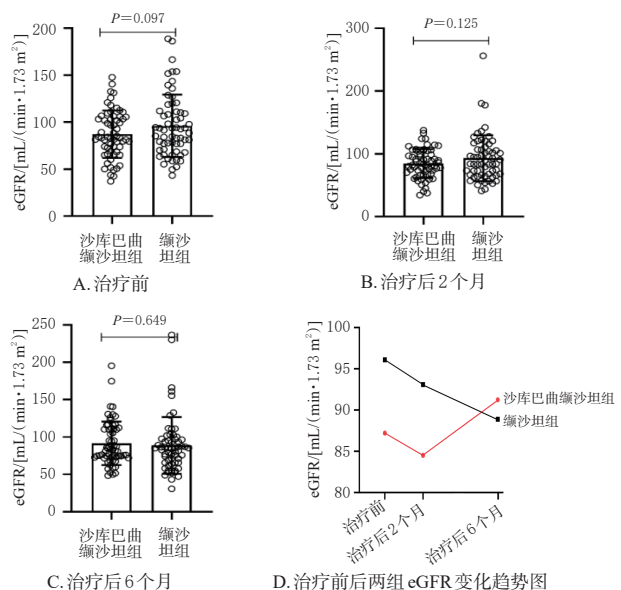


图3 两组患者治疗前后eGFR比较及变化趋势图

(3)血钾水平变化趋势。治疗前、治疗后2个月、治疗后6个月,沙库巴曲缬沙坦组和缬沙坦组患者的血钾水平差异极小,因此,未进一步分析血钾水平变化趋势。

3 讨论

本研究比较了沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦对原发性高血压患者肾功能的影响。结果显示,治疗初期(2个月内),两组患者肾功能均下降,表现为血肌酐水平升高、eGFR下降,沙库巴曲缬沙坦组患者肾功能下降幅度与缬沙坦组相当,差异无统计学意义。治疗6个月后,缬沙坦组患者肾功能指标进一步恶化,血肌酐水平持续升高、eGFR持续下降,而沙库巴曲缬沙坦组患者肾功能有好转趋势,血肌酐较基线水平有下降趋势,eGFR较基线水平有上升趋势,提示原发性高血压患者服用沙库巴曲缬沙坦可潜在延缓甚至逆转肾功能的恶化,对肾脏具有

保护作用。本研究中,长期服用沙库巴曲缬沙坦对肾功能的保护作用比短期服用效果更明显,随着服药时间的延长,沙库巴曲缬沙坦对肾功能指标的保护作用优于缬沙坦,这与Zheng等^[17]的系统分析结果一致。

沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭患者中的肾功能获益已得到了多项前瞻性临床试验的证据支持,相较于缬沙坦,沙库巴曲缬沙坦引起的肾功能恶化(eGFR下降>50%,进展为终末期肾脏疾病、肾脏原因引起的死亡)发生率更低(1.4% vs. 2.7%)^[5,12,18]。此外,相较于缬沙坦,沙库巴曲缬沙坦能显著延缓患者肾功能下降速度[eGFR:2.0 mL/(min·1.73 m²) vs. 2.7 mL/(min·1.73 m²)]^[19],更少出现因肾功能损害而停药的情况,且不增加高钾血症等不良反应的发生风险^[5]。这一结论在射血分数中间值(HFmrEF)心力衰竭和射血分数保留(HFpEF)心力衰竭患者中,也得到了证实,即沙库巴曲缬沙坦的心肾获益适用于全心室射血分数的心力衰竭患者^[20-21]。目前,针对沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者肾功能影响的研究较少。本研究的研究对象为原发性高血压患者,排除了合并心力衰竭(NYHA 心功能分级Ⅱ~Ⅳ级)患者,结果显示,沙库巴曲缬沙坦对原发性高血压患者的肾功能有保护作用。

沙库巴曲缬沙坦保护肾功能的机制尚未完全阐明,目前认为有3种机制^[17,22]:(1)沙库巴曲缬沙坦升高利钠肽水平,其中B型利钠肽可作用于内皮细胞和血管平滑肌细胞,激活腺苷酸环化酶,增加细胞内环磷酸鸟苷的浓度,后者可增加肾小球滤过率。(2)优先舒张肾小球入球小动脉,增加肾灌注和肾血流量。沙库巴曲缬沙坦对入球小动脉的舒张作用强于出球小动脉,导致肾小球前阻力降低、后阻力增加,毛细血管内压和滤过率增加。(3)通过改善心脏功能,增加肾脏灌注。

本研究结果显示,虽然在治疗初期,沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦均造成了一定程度的肾功能降低,但6个月之后,沙库巴曲缬沙坦逆转了肾功能指标的恶化。其原因可能是缬沙坦可同时舒张入球小动脉和出球小动脉,但舒张出球小动脉的作用更强,导致肾小球灌注不足,肾小球滤过率降低^[23];而沙库巴曲缬沙坦优先舒张肾小球入球小动脉,相对收缩出球小动脉,这种差异导致了二者对肾小球功能具有相反的作用^[24]。此外,沙库巴曲缬沙坦具有抗炎作用,可减弱氧化应激、降低肾纤维化和炎症生物标志物,这种作用超过了单独使用RAAS抑制剂^[6,21]。这些证据表明,沙库巴曲缬沙坦和RAAS抑制剂缬沙坦对肾脏的影响还可能非血流动力学方面的差异。

目前药物引起的肾功能恶化定义尚未统一。RAAS抑制剂相关的临床指南建议:在使用RAAS抑制剂时,如肌酐较基线升高>30%~50%,应减量;升高>50%,应停药^[9]。本研究中,两组治疗后均出现需减量或停药的患者:缬沙坦组有8例患者治疗6个月后血肌酐较基线升高>30%~50%,需要减量,有4例患者血肌酐较基线升高>50%,需要停药;而沙库巴曲缬沙坦组有2例患者治疗6个月后血肌酐较基线升高>30%~50%,仅需要减量。本结果与既往文献报道一致^[19]。

本研究存在一定的局限性:(1)沙库巴曲缬沙坦于2021年获批用于治疗高血压,2022年本院将其用于治疗高血压患者。本研究对患者的临床观察时间较短(6个月),未能评价使用沙库巴曲缬沙坦对肾功能的长期影响,在一定程度上限制了对肾功能长期变化的评估。(2)本研究为回顾性分析,对肾功能的评价仅有血肌酐、eGFR、血钾3个指标,未测定尿微量白蛋白、尿白蛋白/肌酐比值、肌酐清除率等指标,也在一定程度上限制了本研究的结论推广。

综上所述,原发性高血压患者服用沙库巴曲缬沙坦可延缓甚至逆转肾功能水平的下降,对肾功能恶化具有限制作用,且不增加高钾血症的发生风险。

参考文献

- [1] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344-2356.
- [2] 张梅, 吴静, 张笑, 等. 2018年中国成年居民高血压患病与控制状况研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(10):1780-1789.
- [3] ZHANG M, WU J, ZHANG X, et al. Prevalence and control of hypertension in adults in China, 2018[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2021, 42(10):1780-1789.
- [4] DOYLE A E. Hypertension and vascular disease[J]. *Am J Hypertens*, 1991, 4(2):103-106.
- [5] POULTER N, MARMOT M G. Hypertension and the probability of an incapacitating event over a defined period: impact of treatment[J]. *Eur Heart J*, 1992, 13(Suppl. H):39-44.
- [6] CHEN J S, PEI Y, WANG Q Y, et al. Effect of sacubitril/valsartan or valsartan on ventricular remodeling and myocardial fibrosis in perimenopausal women with hypertension[J]. *J Hypertens*, 2023, 41(7):1077-1083.
- [7] 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.

- [7] MALIK A H, ARONOW W S. Efficacy of sacubitril/valsartan in hypertension[J]. *Am J Ther*, 2022, 29(3): e322-e333.
- [8] HUBERS S A, BROWN N J. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124.
- [9] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *G Ital Cardiol*, 2024, 25(3): 202-213.
- [10] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): e263-e421.
- [11] ZUO C C, LI X Y, FAN L L, et al. Effectiveness and safety of sacubitril/valsartan for patients with hypertension and heart failure in the real-world setting: a retrospective study in China[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(10): 1539-1547.
- [12] LEDWIDGE M, DODD J D, RYAN F, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs valsartan on left atrial volume in patients with pre-heart failure with preserved ejection fraction: the PARABLE randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(4): 366-375.
- [13] KARIO K, RAKUGI H, YARIMIZU D, et al. Twenty-four-hour blood pressure-lowering efficacy of sacubitril/valsartan versus olmesartan in Japanese patients with essential hypertension based on nocturnal blood pressure dipping status: a post hoc analysis of data from a randomized, double-blind multicenter study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(8): e027612.
- [14] NISHIO H, ISHII A, YAMADA H, et al. Sacubitril/valsartan ameliorates renal tubulointerstitial injury through increasing renal plasma flow in a mouse model of type 2 diabetes with aldosterone excess[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(11): 2517-2527.
- [15] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南: 2018年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44.
Revision Committee of the *Chinese Guidelines for the Prevention and Treatment of Hypertension*. Guidelines for prevention and treatment of hypertension in China: revised in 2018[J]. *Cardio Cerebrovasc Dis Prev Treat*, 2019, 19(1): 1-44.
- [16] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查 诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34.
Expert Group on Early Detection, Diagnosis and Treatment System Construction of Chronic Kidney Disease in Shanghai, GAO X, MEI C L. Guideline for screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2017, 37(1): 28-34.
- [17] ZHENG S H, ZHANG Y J, GU L, et al. Renal safety of sacubitril/valsartan: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(2): 93-103.
- [18] MANN D L, GIVERTZ M M, VADER J M, et al. Effect of treatment with sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(1): 17-25.
- [19] CAUSLAND F R M, LEFKOWITZ M P, CLAGGETT B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1236-1245.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] KIM Y S, BRAR S, D'ALBON, et al. Five years of sacubitril/valsartan: a safety analysis of randomized clinical trials and real-world pharmacovigilance[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(5): 915-924.
- [23] LAUDER L, MAHFOUD F, AZIZI M, et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(23): 2066-2077.
- [24] JIA R Y, ZHANG X J, XU Y Z, et al. Effect of sacubitril/valsartan on renal function in patients with chronic kidney disease and heart failure with preserved ejection fraction: a real-world 12-week study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 928: 175053.

(收稿日期: 2023-12-25 修回日期: 2024-04-21)
(编辑: 舒安琴)