

沙库巴曲/缬沙坦治疗慢性肾脏病合并慢性心力衰竭患者的疗效分析

单凤琪¹, 辛 辉^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月17日

摘 要

目的: 观察沙库巴曲/缬沙坦治疗慢性肾脏病合并慢性心力衰竭的临床疗效。方法: 回顾性收集2019年9月至2021年10月青岛大学附属医院收治的90例慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者的临床资料, 根据其治疗方法将其分为观察组(45例, 沙库巴曲/缬沙坦治疗组), 对照组(45例, 非沙库巴曲/缬沙坦治疗组), 收集两组患者的一般资料及治疗前后的数据资料, 通过统计学方法分析诺欣妥对慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者的心功能及肾功能的影响及临床疗效。结果: 1) 治疗后观察组的SBP、DBP和MAP水平较对照相比明显下降, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。2) 治疗后, 两组患者的LVEF水平较前升高, 且观察组升高水平大于对照组, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$), 两组患者的LVEDD、LVESD水平均较前降低, 且观察组降低水平较对照组更为显著, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。3) 治疗后观察组的NT-proBNP水平较对照相比明显下降, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。4) 治疗前后观察组与对照组的肝肾功能水平无明显差异($P > 0.05$)。5) 治疗后观察组患者的心功能分级改善较对照组更加显著, 两组患者总有效率分别为80.0%和95.6%, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。结论: 对于已经启动肾脏替代治疗的慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者, 沙库巴曲/缬沙坦治疗可以显著降低患者血压, 同时可以改善患者心功能, 改善心肌重构, 并且对于患者的肝肾功能水平无明显加重, 若患者耐受可给予酌情加用沙库巴曲/缬沙坦治疗。

关键词

沙库巴曲/缬沙坦, 慢性心力衰竭, 慢性肾脏病

Efficacy Analysis of Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease and Chronic Heart Failure

*通讯作者 Email: xinhui@qdu.edu.cn

Fengqi Shan¹, Hui Xin^{2*}¹Qingdao University, Qingdao Shandong²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao ShandongReceived: May 15th, 2022; accepted: Jun. 3rd, 2022; published: Jun. 17th, 2022

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic kidney disease complicated with chronic heart failure. **Methods:** This study retrospectively collected the clinical data of 90 patients with chronic heart failure combined with chronic kidney disease who were admitted to the Affiliated Hospital of Qingdao University from September 2019 to October 2021 according to the inclusion and exclusion criteria. They were divided into observation group (45 cases, sacubitril/valsartan treatment group) and control group (45 cases, non-sacubitril/valsartan treatment group) according to their treatment methods. The general information and data before and after treatment of the two groups of patients were collected. Statistical analysis was used to analyze the effect and clinical curative effect of sacubitril/valsartan on the cardiac function and renal function in patients with chronic heart failure complicated with chronic kidney disease. **Result:** 1) After treatment, the levels of SBP, DBP and MAP in the observation group were significantly lower than those in the control group, and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). 2) After treatment, the levels of LVEF in the two groups were higher than before, and the elevated level in the observation group was greater than that in the control group, and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$); and the decrease level in the observation group was more significant than that in the control group, and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). 3) After treatment, the NT-proBNP level of the observation group was significantly lower than that of the control group, and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). 4) There was no significant difference in the levels of liver and kidney function between the observation group and the control group before and after treatment ($P > 0.05$). 5) After treatment, the improvement of cardiac function classification in the observation group was more significant than that in the control group. The total effective rates of the two groups were 80.0% and 95.6%, respectively, and there was a statistical difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** For patients with chronic heart failure and chronic kidney disease who have started renal replacement therapy, sacubitril/valsartan treatment can significantly reduce blood pressure, improve cardiac function, and improve myocardial remodeling. There was no significant increase in the level of renal function, and if the patient tolerated it, sacubitril/valsartan could be added as appropriate.

Keywords

Sacubitril/Valsartan, Chronic Heart Failure, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>**Open Access**

1. 引言

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,心

排出量不能满足机体组织代谢需要, 从而引起的一组复杂临床综合征, 主要表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留(肺淤血、体循环淤血及外周水肿)等[1]。心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段, 发病率高, 死亡率和再住院率居高不下, 是当今最重要的心血管病之一[1][2]。慢性肾脏病是继发于肾脏功能和(或)结构明确改变的一种临床综合征, 具有不可逆性和缓慢进行性的特点。在慢性肾脏病患者走向终末期肾病的进程中, 患心血管疾病的风险会增加, 包括动脉粥样硬化、动脉硬化、高血压、交感神经亢进和结构性心脏病等, 这些疾病在临床上可能表现为心力衰竭[3]。而对于慢性肾脏病合并慢性心力衰竭患者的治疗, 加强心力衰竭的预防和治疗是关键[4]。心脏再同步治疗和心脏移植等治疗虽然延长了晚期心力衰竭患者的生存时间, 但优化药物治疗仍然是治疗心力衰竭的主流[5]。

沙库巴曲/缬沙坦是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI), 由血管紧张素受体阻滞剂和脑啡肽酶抑制剂 1:1 比例组成, 可抑制脑啡肽酶和血管紧张素受体[6]。沙库巴曲/缬沙坦是治疗心力衰竭药物史上一重要进展, 在治疗慢性心力衰竭中占据重要地位, 但对于慢性心力衰竭合并慢性肾脏病, 尤其是对于血肌酐 $> 265 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 的患者, ARNI 及 ACEI/ARB 的应用会受到肾功能的限制。本研究主要观察沙库巴曲/缬沙坦治疗慢性肾脏病合并慢性心力衰竭的临床疗效, 着重探讨沙库巴曲/缬沙坦对处于终末期肾脏病并已经启动肾脏替代治疗的慢性心力衰竭患者的临床疗效。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象与分组

本研究回顾性收集了 2019 年 9 月至 2021 年 10 月青岛大学附属医院收治的 90 例慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者的临床资料, 根据其治疗方法将其分为观察组(45 例, 沙库巴曲/缬沙坦治疗组), 对照组(45 例, 非沙库巴曲/缬沙坦治疗组), 两组患者治疗上均接受吸氧、利尿剂、 β 受体阻滞剂、控制血压等常规抗心力衰竭治疗及降肌酐、补充 α 酮酸、纠正贫血、肾脏替代治疗等常规抗肾衰竭治疗。观察组中男性患者 31 例, 女性患者 14 例, 平均年龄 60.67 ± 9.71 岁, 对照组中男性患者 32 例, 女性患者 13 例, 平均年龄 61.31 ± 9.25 岁。收集两组患者在治疗 2 月前后的数据资料, 观察组平均治疗时长 64.60 ± 4.15 天, 对照组平均治疗时长 63.78 ± 3.58 天。

2.2. 纳入、排除标准

2.2.1. 纳入标准

- 1) 年龄大于 18 岁;
- 2) 入选研究对象经临床诊断均为慢性肾脏病合并慢性心力衰竭的患者, 参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》[1]中关于慢性心力衰竭的诊断标准及《慢性肾脏病筛查 诊断及防治指南》[7]中关于慢性肾脏病的诊断标准;
- 3) 入选研究对象应用沙库巴曲/缬沙坦治疗时长在 8 周~14 周之间;
- 4) 符合美国纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA)心功能 II 级~IV 级、有症状的心力衰竭患者;
- 5) 入选研究对象 $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 并已启动肾脏替代治疗。

2.2.2. 排除标准

- 1) 研究对象对 ARNI 有药物过敏或严重不耐受的患者;
- 2) 研究对象血清钾 $> 5.5 \text{ mmol/L}$ 或有症状性低血压(收缩压 $< 90 \text{ mmHg}$)者;

- 3) 住院期间使用重组人脑利钠肽(rh-BNP)或应用 ARNI 前 36 小时内应用 ACEI/ARB 者;
- 4) 存在严重感染、严重肝功能不全、恶性肿瘤、结缔组织病患者;
- 5) 存在急性心力衰竭、心肌病、心包疾病、肺源性心脏病、先天性心脏病、严重心瓣膜疾病等患者;
- 6) 妊娠期妇女、哺乳期妇女。

2.3. 研究方法

2.3.1. 患者的一般资料

收集患者一般资料, 包括性别、年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、吸烟史、饮酒史、用药时长、是否合并糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、药物使用情况以及 NYHA 心功能分级等; 以及治疗前后的血压、超声心动图指标、NT-proBNP、肾功能水平等临床资料。给药方法: 观察组在抗心衰及抗肾衰治疗基础上加用诺欣妥 50 mg/次, 1 日 2 次, 口服, 对照组单纯给予抗心衰及抗肾衰治疗。收集两组患者在治疗 2 个月前后的数据资料, 比较分析两组患者的治疗效果。注: $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$ 。

2.3.2. 血压测量

收集患者治疗前及治疗后的血压水平, 包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP)数据资料, 取非同日两次血压测量值的平均值并记录。血压测量仪为青岛大学附属医院统一配备的上臂式医用电子血压计(OMRON 血压测量仪), 注: MAP 计算公式为: $MAP = 1/3 SBP + 2/3 DBP$ (mmHg)。

2.3.3. 实验室检查指标

收集患者治疗前及治疗后的肝、肾功能数据, 包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)以及 NT-proBNP 等数据资料, 并计算估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, e GFR)。以上检验均采用青岛大学附属医院统一检验仪器及检验方式。e GFR 的计算采用 Cockcroft-Gault 公式, 计算方法: 男性, $e GFR = [(140 - \text{年龄(岁)}) \times \text{体重(kg)}] / \text{血肌酐(mg/dL)} \times 72$; 女性, 计算结果乘以 0.85, 注: 肌酐 1 mg/dl = 88.4 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.3.4. 超声心动图

收集患者治疗前及治疗后超声心动图检查结果, 包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)及左心室收缩末期内径(LVESD)等数据, 以此判断心功能变化情况。心脏超声仪为青岛大学附属医院统一配备的彩色多普勒超声诊断仪。

2.3.5. 治疗效果评价

参照 NYHA 心功能分级标准和《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》[1], 评价治疗效果, 分为三个等级, 即显效(心功能改善 2 级及以上)、有效(心功能改善 1 级)、无效(无改善或加重)。治疗总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计数资料采用百分比表示, 两组组间比较应用卡方检验; 符合正态分布的计量资料的结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间比较采用独立样本 t 检验, 符合非正态分布计量资料采用 M (25%, 75%)表示, 两组之间比较采用两独立样本非参数检验; 等级资料比较, 采用秩和检验, 定义观察结果以 P 值 < 0.05 认定差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者一般资料的比较

两组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of general data of two groups of patients

表 1. 两组患者一般资料比较

分组		对照组(n = 45)	观察组(n = 45)	P 值
性别	年龄	61.31 ± 9.25	60.67 ± 9.71	0.748
	男[例/(%)]	32 (71.1%)	31(70.0%)	0.818
	女[例/(%)]	13 (28.9%)	14(30.0%)	
吸烟史[例/(%)]		26 (57.8%)	27 (60.0%)	0.830
饮酒史[例/(%)]		16 (35.6%)	18 (40.0%)	0.664
糖尿病史[例/(%)]		14 (31.1%)	15 (33.3%)	0.822
冠心病史[例/(%)]		17 (37.8%)	20 (44.4%)	0.520
BMI (kg/m ²)		25.28 ± 2.60	25.52 ± 3.19	0.698
TG (mmol/L)		1.35 ± 0.53	1.26 ± 0.49	0.398
TC (mmol/L)		4.73 ± 0.72	4.58 ± 0.65	0.287
LDL-C (mmol/L)		2.80 ± 0.57	2.71 ± 0.72	0.528
用药时长(天)		63.78 ± 3.58	64.60 ± 4.15	0.317
药物使用情况		-	-	-
袢利尿剂		28 (62.2%)	26 (57.8%)	0.667
螺内酯		26 (57.8%)	25 (55.6%)	0.832
β 受体阻滞剂		15 (33.3%)	13 (28.9%)	0.649
洋地黄类		7 (15.6%)	8 (17.8%)	0.777
降压药		45 (100%)	45 (100%)	1
降肌酐药物		19 (42.2%)	17 (37.8%)	0.667
α 酮酸		35 (77.8%)	36 (80.0%)	0.796
纠正贫血		37 (82.2%)	39 (86.7%)	0.561
肾脏替代治疗		45 (100%)	45 (100%)	1
心功能分级		-	-	0.881
II 级[例(%)]		6 (13.3%)	6 (13.3%)	-
III 级[例(%)]		27 (60.0%)	29 (64.4%)	-
IV 级[例(%)]		12 (26.7%)	10 (22.2%)	-

注: 袢利尿剂包括应用呋塞米或托拉塞米等药物; 降压药包括应用 ACEI/ARB 或钙离子通道阻滞剂或 α 受体阻滞剂等药物; 降肌酐药物包括应用尿毒清颗粒或海昆肾喜胶囊或药用碳片等药物; 纠正贫血包括应用重组人红细胞生成素或铁剂药物; 肾脏替代治疗包括血液透析或腹膜透析。

3.2. 两组患者治疗前后血压水平的比较

在治疗前, 对照组与观察组患者的 SBP、DBP 和 MAP 水平差别不大, 两组之间无统计学差异($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 SBP、DBP 和 MAP 水平均较前降低, 且观察组较对照组下降更明显, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of blood pressure levels before and after treatment between the two groups of patients

表 2. 两组患者治疗前、后血压水平比较

时间	指标	对照组	观察组	P 值
治疗前	SBP (mmHg)	139.22 ± 7.69	138.59 ± 9.81	0.734
	DBP (mmHg)	80.78 ± 7.08	78.27 ± 7.59	0.108
	MAP (mmHg)	100.26 ± 6.74	98.37 ± 7.87	0.225
治疗后	SBP (mmHg)	138.93 ± 5.57	135.57 ± 5.19	0.004
	DBP (mmHg)	79.59 ± 5.71	74.26 ± 2.55	<0.001
	MAP (mmHg)	99.37 ± 5.28	94.69 ± 3.83	<0.001

3.3. 两组患者治疗前后超声心动图指标的比较

在治疗前, 对照组与观察组患者的 LVEF、LVEDD、LVESD 水平相差不大, 两组之间无统计学差异($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 LVEF 水平较前升高, 且观察组升高水平大于对照组, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$); 两组患者的 LVEDD、LVESD 水平均较前降低, 且观察组降低水平较对照组更为显著, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of echocardiographic indexes before and after treatment between two groups of patients

表 3. 两组患者治疗前、后超声心动图指标比较

时间	指标	对照组	观察组	P 值
治疗前	LVEF (%)	43.16 ± 3.86	42.82 ± 4.45	0.705
	LVEDD (mm)	52.02 ± 4.20	52.58 ± 4.39	0.541
	LVESD (mm)	41.18 ± 3.54	41.80 ± 4.63	0.475
治疗后	LVEF (%)	46.89 ± 3.80	50.64 ± 4.88	<0.001
	LVEDD (mm)	51.04 ± 3.40	49.04 ± 4.10	0.014
	LVESD (mm)	40.71 ± 2.83	39.13 ± 4.11	0.037

3.4. 两组患者治疗前后 NT-proBNP 水平比较

在治疗前, 对照组与观察组患者的 NT-proBNP 水平相差不大, 两组之间无统计学差异($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 NT-proBNP 水平较前降低, 且观察组较对照组下降更明显, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。见表 4。

3.5. 两组患者治疗前后肝肾功能水平比较

在治疗前, 对照组与观察组患者的 ALT、AST、BUN、Scr、e GFR 水平相差不大, 两组之间无统计学差异($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 ALT、AST、BUN、Scr、e GFR 水平无显著差异($P > 0.05$)。见表 5。

Table 4. Comparison of NT-proBNP levels before and after treatment in two groups of patients
表 4. 两组患者治疗前、后 NT-proBNP 水平比较

时间	指标	对照组	观察组	P 值
治疗前	NT-proBNP (pg/mL)	12090.40 (7984.00, 14214.00)	13419.69 (8753.00, 14975.50)	0.516
治疗后	NT-proBNP (pg/mL)	6780.44 (4232.50, 7550.50)	5239.77 (3530.50, 6168.50)	0.027

Table 5. Comparison of liver and kidney function before and after treatment between two groups of patients
表 5. 两组患者治疗前、后肝肾功能比较

时间	指标	对照组	观察组	P 值
治疗前	ALT (U/L)	15.73 ± 4.61	16.58 ± 5.80	0.447
	AST (U/L)	18.33 ± 4.35	18.82 ± 5.59	0.645
	BUN (μmol/L)	34.64 ± 7.92	32.26 ± 7.91	0.157
	Scr (μmol/L)	769.39 (636.50, 841.15)	717.57 (559.60, 810.85)	0.217
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	9.11 ± 1.88	9.93 ± 2.31	0.069
治疗后	ALT (U/L)	16.87 ± 3.22	16.96 ± 3.84	0.906
	AST (U/L)	18.80 ± 3.74	18.53 ± 3.95	0.743
	BUN (μmol/L)	33.22 ± 5.06	32.05 ± 5.64	0.304
	Scr (μmol/L)	740.69 (653.00, 817.00)	705.99 (612.00, 772.00)	0.202
	eGFR (ml/min/1.73m ²)	9.33 ± 1.94	9.85 ± 2.01	0.212

3.6. 两组患者治疗效果的比较

与对照组比较, 观察组的心功能分级改善更加显著, 两组总有效率分别为 80.0%和 95.6%, 两组之间存在统计学差异($P < 0.05$)。见表 6。

Table 6. Comparison of treatment effect between two groups of patients
表 6. 两组患者治疗效果比较

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组(n = 45)	10 (22.2%)	26 (57.8%)	9 (20.0%)	36 (80.0%)
观察组(n = 45)	21 (46.7%)	22 (48.9%)	2 (4.4%)	43 (95.6%)
χ^2	-	-	-	5.075
P 值	-	-	-	0.024

4. 讨论

心脏和肾脏之间的病理生理关系涉及许多不同的途径。慢性肾脏病可能会以直接损害心血管系统的方式扰乱体内平衡[即“直接”风险因素, 例如高血压或血管钙化]或肾脏和血液循环都可能受到“间接”风险因素的影响(例如糖尿病和吸烟)。此外, 心力衰竭可能通过减少肾脏灌注, 导致肾静脉充血, 交感神经系统和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的激活, 从而导致炎症和氧化应激, 从而导致加重慢性肾脏病[8]。心力衰竭和慢性肾脏疾病经常并存, 两种疾病都有着较高的发病率和死亡率[9] [10]。大量研究表明, 肾功能与心血管风险之间存在负相关[11] [12]。结构性心脏病, 临床上可能表现为心衰, 是慢性肾脏病患

者心血管疾病的主要原因, 其患病率随着肾功能下降而增加[13]。

在慢性肾脏病患者走向 ESRD 的进程中, 患心血管疾病的风险会增加, 包括动脉粥样硬化、动脉硬化、高血压、交感神经亢进和结构性心脏病等, 这些疾病在临床上可能表现为心力衰竭[3]。慢性肾脏病患者发生结构性心脏病(如心力衰竭和心律失常)相关事件的风险高, 许多人在到达 ESRD 之前死于心血管疾病[14], 而对于慢性肾脏病合并慢性心力衰竭患者的治疗, 加强心力衰竭的预防和治疗是关键[4]。心脏再同步治疗和心脏移植等治疗虽然延长了晚期心力衰竭患者的生存时间, 但优化药物治疗仍然是治疗心力衰竭的主流。

因此, 沙库巴曲/缬沙坦应运而生, 沙库巴曲/缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI), 它是沙库巴曲和缬沙坦两种成分以 1:1 比例结合而成的盐复合物[15]。沙库巴曲/缬沙坦可以通过沙库巴曲抑制脑啡肽酶, 使内源性利钠肽的降解减缓, 提高心房钠尿肽的促尿钠排泄和利尿作用, 并抑制醛固酮的激活, 同时由缬沙坦抑制沙库巴曲带来的血管紧张素 I、II 和内皮素-1 浓度升高的不利作用, 进而起到舒张血管、利尿、利钠以及预防、改善心肌重构的作用[16]。对于血肌酐 $> 265 \mu\text{mol/L}$ 或 $\text{Egfr} < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者, 我们在给予应用 ACEI、ARB、ARNI 等药物时会受到较大限制, 尤其是对于已经到达终末期肾脏病且合并心力衰竭的患者, 至今无大型临床试验进行研究。虽然应用 ACEI、ARB、ARNI 等药物时会加重肾功能进一步恶化, 本研究采用回顾性分析的方法, 所纳入的慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者目前均已启用肾脏替代治疗, 并且残存肾功能极少, 给予沙库巴曲/缬沙坦治疗时可以显著降低患者血压, 同时可以改善患者心功能, 改善心肌重构, 并且对于慢性肾脏病患者的肝肾功能水平无明显加重。目前国内外对于沙库巴曲/缬沙坦治疗心力衰竭的研究主要是限于肾功能正常或肾功能轻度异常的患者, 仍缺少对于终末期肾脏病患者的研究, 本研究主要探讨沙库巴曲/缬沙坦治疗终末期肾脏病的心力衰竭患者, 研究结果表明沙库巴曲/缬沙坦对此类患者的心功能也是有改善的。因此, 对于已经启动肾脏替代治疗的慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者, 若患者耐受可给予酌情加用沙库巴曲/缬沙坦治疗。

但在本研究也存在明显的局限性, 首先, 本文不是前瞻性的队列研究, 且临床样本量少, 不可避免存在偏倚可能, 另外对病人也没有进行后期的随访, 对疾病的预后和后期发展以及患者对医嘱的依从性也缺少相关临床分析。其次在进行研究时选取的对象都是再次入院的患者, 因此所记录的各项指标的数值也会产生较大偏倚。并且此次入选的慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者中的肾功能以达到慢性肾衰竭期或尿毒症期且已启动血液透析或腹膜透析, 这些患者血压水平以及肾功能水平较未进行肾脏替代治疗的患者相比较可能会产生偏倚, 这些混杂因素均对数据分析起到一定的影响。期待后期能有大规模、前瞻性、包括随机对照试验在内的流行病学调查, 并充分考虑上述影响因素, 并对研究对象进行长期随访观察, 以得出更具有信服力的结果。

5. 结论

综上所述, 沙库巴曲/缬沙坦治疗慢性心力衰竭合并慢性肾脏病患者, 尤其是对处于终末期肾脏病并已启动肾脏替代治疗的慢性心力衰竭患者, 可以有效降低患者的血压、改善患者心肌重构、改善患者心功能, 且对其肝肾功能水平无明显加重。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [3] Gansevoort, R.T., Correa-Rotter, R., Hemmelgarn, B.R., *et al.* (2013) Chronic Kidney Disease and Cardiovascular

- Risk: Epidemiology, Mechanisms, and Prevention. *The Lancet*, **382**, 339-352.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- [4] 郭志福, 郑兴, 秦永文. 心肾综合征研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(8): 774-776.
- [5] Ansara, A.J., Kolanczyk, D.M. and Koehler, J.M. (2016) Neprilysin Inhibition with Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Heart Failure: Mortality Bang for Your Buck. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **41**, 119-127.
<https://doi.org/10.1111/jcpt.12363>
- [6] Fala, L. (2015) Entresto (Sacubitril/Valsartan): First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor FDA Approved for Patients with Heart Failure. *American Health & Drug Benefits*, **8**, 330-334.
- [7] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 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.
- [8] Haynes, R., Zhu, D., Judge, P.K., et al. (2020) Chronic Kidney Disease, Heart Failure and Neprilysin Inhibition. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **35**, 558-564. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz058>
- [9] Ahmed, A. and Campbell, R.C. (2008) Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Heart Failure. *Heart Failure Clinics*, **4**, 387-399. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2008.03.008>
- [10] Segall, L., Nistor, I. and Covic, A. (2014) Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 937398. <https://doi.org/10.1155/2014/937398>
- [11] Mafham, M., Emberson, J., Landray, M.J., et al. (2011) Estimated Glomerular Filtration Rate and the Risk of Major Vascular Events and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **6**, e25920.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025920>
- [12] Matsushita, K., Van der Velde, M., Astor, B.C., et al. (2010) Association of Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria with All-Cause and Cardiovascular Mortality in General Population Cohorts: A Collaborative Meta-Analysis. *The Lancet*, **375**, 2073-2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
- [13] Bagshaw, S.M., Cruz, D.N., Aspromonte, N., et al. (2010) Epidemiology of Cardio-Renal Syndromes: Workgroup Statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **25**, 1406-1416.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfq066>
- [14] O'Hare, A.M., Choi, A.I., Bertenthal, D., et al. (2007) Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 2758-2765. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040422>
- [15] 邱爽, 杨波, 平海芹, 等. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015(11): 1131-1133.
- [16] UK HARP-III Collaborative Group (2017) Randomized Multicentre Pilot Study of Sacubitril/Valsartan versus Irbesartan in Patients with Chronic Kidney Disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III—Rationale, Trial Design and Baseline Data. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **32**, 2043-2051.