

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.018

贝前列素钠联合沙库巴曲缬沙坦钠片对原发性高血压合并早期肾功能不全的疗效及安全性分析*

张娜 刘海明 陈曦 侯宪庚 张俊仕[△]

(新疆医科大学第一附属医院高血压科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:探讨贝前列素钠联合沙库巴曲缬沙坦钠片的效果及安全性。**方法:**选择2022年6月至2023年12月来我院诊治的原发性高血压合并早期肾功能不全患者106例,分为对照组、观察组,每组取患者为53例。对照组:贝前列素钠,观察组:沙库巴曲缬沙坦钠片+贝前列素钠。对比两组相关指标。**结果:**与对照组相比,观察组疗效高($P<0.05$)。治疗后,两组CCr、CysC、 β 2-MG、MAU水平、eGFR、24h舒张压/收缩压变异性、白昼舒张压/收缩压变异性、夜间舒张压/收缩压变异性降低,且观察组变化幅度与对照组比较有差异($P<0.05$)。观察组不良反应发生率与对照组比较无差异($P>0.05$)。**结论:**联合使用贝前列素钠联合沙库巴曲缬沙坦钠片治疗可提高疗效,具有较好安全性。

关键词:贝前列素钠;原发性高血压合并早期肾功能不全;沙库巴曲缬沙坦钠片

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3878-03

The Efficacy and Safety Analysis of Beprost Sodium Combined with Sacubactril Valsartan Sodium Tablets in the Treatment of Essential Hypertension with Early Renal Insufficiency*

ZHANG Na, LIU Hai-ming, CHEN Xi, HOU Xian-geng, ZHANG Jun-shi[△]

(Department of Hypertension, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and safety of beproprost sodium combined with acubactrovalsartan sodium tablets. **Methods:** 106 patients with essential hypertension and early renal dysfunction diagnosed in our hospital from June 2022 to December 2023 were divided into control group and observation group, and 53 patients were selected in each group. Matched group: beproprost sodium, observation group: Shakubatrivalsartan sodium tablets + beproprost sodium. Compare the two groups of related indicators. **Results:** Compared with the matched group, the observation group had a high efficacy ($P<0.05$). After treatment, both groups decreased CCr, CysC, β 2-MG, MAU levels, eGFR, 24 h diastolic / SBP, nocturnal diastolic / SBP, and the magnitude of change in the observed group was different compared with the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observed group was not different from the matched group ($P>0.05$). **Conclusion:** The combination of beproprost sodium with sulbactrovalsartan sodium tablets may improve the efficacy and safety.

Key words: Beprost sodium; Primary hypertension with early renal insufficiency; Sacubactril valsartan sodium tablets

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)20-3878-03

前言

高血压是导致终末期肾病患者的一个主要原因,若机体血压控制不佳,会使得高血压患者相关肾脏功能损伤加剧^[1]。而原发性高血压引起肾损害的发病机制尚不明确,肾小球玻璃样变性是特征性改变,此外因肾小球动脉狭窄、血管活性物质平衡失调,会使得机体的肾血流出异常,损伤肾脏自动调节功能,在肾小球内出现高关注、压力、滤过,损伤肾小管重吸收功能^[2,3]。沙库巴曲缬沙坦钠片是一种新型共晶体药物组成,其与独立制剂相比,可提高药物口服生物利用度与药物溶解度^[4]。对

于CKD3期及以下患者,沙库巴曲缬沙坦钠片较血管紧张素转化酶抑制剂可以更好的保护患者的肾功能^[5],而临床无更多数据表明其对高血压早期肾功能不全者的疗效。因此本研究拟通过分析两种药物联用的疗效及安全性,以为原发性高血压合并早期肾功能不全患者合适的治疗用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择2022年6月至2023年12月来我院诊治的原发性高血压合并早期肾功能不全患者106例。诊断标准:所有患者均

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C238)

作者简介:张娜(1989-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:高血压方面,E-mail: zhangna198903@163.com

[△] 通讯作者:张俊仕(1983-),男,硕士研究生,副主任医师,研究方向:高血压方面,E-mail: zhangjunshi0130@163.com

(收稿日期:2024-03-14 接受日期:2024-04-10)

符合慢性肾功能不全、原发性高血压诊断标准^[6,7]。

纳入标准:年龄在 18~70 岁,根据临床试验检查确诊血压水平 2~3 级,实验室检查中血清 CysC、 β 2-MG、MAU 中任何一项及多项水平升高,和或估算的 eGFR 水平轻度下降,CCr 正常。排除标准:合并慢性肾功能不全疾病或者其他疾病所致的肾功能不全,严重肝功能损害,血管神经性水肿,双侧肾动脉严重狭窄,其他疾病所致的慢性肾功能不全。

1.2 方法

本研究采用随机对照研究。患者分为对照组与观察组,各 53 例。所有患者均完善胸部 X 线、水电解质等检查,同时给予常规低盐、低优质蛋白等饮食规划。对照组患者使用贝前列素钠治疗,每次 40 μ g,每天 3 次,观察组在对照组基础上加用沙库巴曲缬沙坦钠片药物,每次 100 mg,每天 1 次。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗后患者的舒张压、收缩压降低至正常范围为显效,治疗后舒张压降低 4~10 mmHg、收缩压降低 10~20 mmHg 为有效,未达到以上标准为无效^[8]。

1.3.2 CCr、CysC、 β 2-MG、MAU、eGFR 分别在治疗前、治疗后 1 d 时,空腹抽取患者的静脉血 5 mL,采用免疫比浊法测定 CysC、CCr 水平(试剂盒购自厦门海菲),使用胶乳免疫比浊法测定尿 β 2-MG 水平(试剂盒购自湖南永和阳光科技有限

公司),使用采用免疫比浊法测定 MAU 水平,试剂盒采购自罗氏 702 检测,由 CKD-EPI 公式估算 eGFR 水平^[9]。

1.3.3 动态血压水平 治疗前及治疗后 1 d,两组使用动态血压监测仪监测每日的血压波动,监测时避免剧烈体育运动,每日分别在夜间(22:00~6:00)、白昼(6:00~22:00)进行监测,每隔 15 min 测量一次血压,保证有效监测数量 >95%。根据监测结果计算 24 h 舒张压 / 收缩压变异性、白昼舒张压 / 收缩压变异性、夜间舒张压 / 收缩压变异性。

1.3.4 不良反应 对比两组过程中定期在高血压专科门诊随访复查,记录所有患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

SPSS23.0 软件,计数资料使用 n%表示, χ^2 检验,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对比临床疗效

观察组疗效与对照组比较有差异 [94.34% (50/53) vs 79.25% (42/53)] ($P < 0.05$)。

2.2 对比 CCr、CysC、 β 2-MG、MAU 水平

治疗后,两组 CCr 水平升高,CysC、 β 2-MG、MAU、eGFR 水平降低,且观察组与对照组比较有差异 ($P < 0.05$)。

表 1 对比 CCr、CysC、 β 2-MG、MAU 水平 ($\bar{x} \pm s$, n=53)

Table 1 Compared the levels of CCr, CysC, β 2-MG and MAU ($\bar{x} \pm s$, n=53)

Indexes	Times	Observation group	Matched group	t	P
CCr(mL/min)	Pretherapy	82.15 \pm 9.85	82.78 \pm 10.23	0.323	0.747
	Post-treatment	98.15 \pm 12.41*	89.10 \pm 10.58*	4.040	0.000
CysC(mg/L)	Pretherapy	2.15 \pm 0.27	2.18 \pm 0.32	-0.522	0.603
	Post-treatment	0.91 \pm 0.16*	1.47 \pm 0.24*	-14.134	0.000
β 2-MG(mg/L)	Pretherapy	3.74 \pm 0.41	3.79 \pm 0.45	-0.598	0.551
	Post-treatment	1.90 \pm 0.28*	2.70 \pm 0.31*	-13.942	0.000
MAU(mg/L)	Pretherapy	10.30 \pm 1.89	10.59 \pm 2.10	-0.747	0.457
	Post-treatment	7.15 \pm 1.23*	8.85 \pm 1.56*	-6.230	0.000
eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m ²)]	Pretherapy	1.65 \pm 0.31	1.68 \pm 0.34	-0.475	0.636
	Post-treatment	1.07 \pm 0.25*	1.35 \pm 0.37*	-4.565	0.000

Note: Compared with Pretherapy, * $P < 0.05$, same below.

2.3 对比动态血压水平

治疗后,两组动态血压水平指标降低,且观察组与对照组比较有差异 ($P < 0.05$)。

2.4 对比不良反应发生情况

观察组不良反应发生率与对照组比较无差异 [9.43% (5/53) vs 5.66% (3/53)] ($P > 0.05$)。

3 讨论

早期肾功能不全一般表现为血肌酐和尿素氮水平轻微升高、eGFR 降低,以及可能存在的微量白蛋白尿或者轻度蛋白

尿,但是若疾病继续进展,则会造成肾损伤。因此需要积极应对该疾病^[10]。缬沙坦能够减少高血压对肾脏的损害,并且在一定范围内改善肾小球滤过率和蛋白尿等肾功能指标^[11];而沙库巴曲缬沙可改善心脏功能并减少心血管事件的风险,并对肾脏产生一定的保护作用;贝前列素钠可改善机体肾小球超滤^[12],所以本研究探究两种药物联合使用的疗效及安全性,以为改善原发性高血压合并早期肾功能不全患者预后提供依据。

本文结果表明,观察组疗效明显较对照组高。表明加用沙库巴曲缬沙坦钠片后提高疗效,主要是沙库巴曲缬沙坦钠片可用于降低血压,其通过高度选择性的脑啡肽酶,将血管紧张素

表 2 动态血压水平($\bar{x}\pm s, n=53$)

Table 2 The ambulatory blood pressure levels($\bar{x}\pm s, n=53$)

Indexes	Times	Observation group	matched group	t	P
24h diastolic pressure variability	Pretherapy	14.30±2.78	14.59±2.96	-0.520	0.640
	Post-treatment	10.41±1.89*	12.48±2.02*	-5.448	0.000
24h daytime diastolic pressure variability	Pretherapy	15.25±3.02	15.45±3.15	-0.334	0.739
	Post-treatment	11.02±2.41*	12.98±2.78*	-3.878	0.000
24h nocturnal diastolic pressure variability	Pretherapy	11.75±2.10	11.99±2.41	-0.547	0.586
	Post-treatment	9.02±1.55*	10.20±1.89*	-3.515	0.001
24h systolic pressure variability	Pretherapy	12.30±2.45	12.78±2.62	-0.974	0.332
	Post-treatment	8.40±1.78*	10.42±2.05*	-5.417	0.000
24h daytime systolic blood pressure variability	Pretherapy	13.25±2.78	13.89±3.45	-1.051	0.295
	Post-treatment	8.50±1.42*	10.89±2.15*	-6.753	0.000
24h nocturnal systolic blood pressure variability	Pretherapy	9.78±1.89	10.23±2.02	-1.184	0.239
	Post-treatment	8.05±1.42*	8.98±1.95*	-2.807	0.006

受体阻断,从而起到控制血压的作用,进而提高原发性高血压合并早期肾功能不全患者的治疗效果。治疗后,两组 CCr、左心室收缩末期内径明显升高,CysC、β2-MG、MAU、eGFR 水平、24 h 舒张压 / 收缩压变异性、白昼舒张压 / 收缩压变异性、夜间舒张压 / 收缩压变异性,且观察组变化幅度较对照组高,表明加用沙库巴曲缬沙坦钠片后,明显改善了原发性高血压合并早期肾功能不全患者的肾功能、凝血功能,降低血压,主要是由于沙库巴曲活性代谢成分为 LBQ657,具有降低醛固酮水平,抑制肾脏血管动脉粥样硬化,抑制肾脏纤维化,同时 LBQ657 可以改善多种血管活性肽水平,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化作用,抑制钠在近远端肾单位再吸收,增加尿流量、尿钠排泄,调节肾小球、肾小管反馈,起到肾脏保护作用;此外利钠肽具有收缩出球小动脉、扩张小球小动脉的作用,肾小球毛细血管升高会提高肾小球滤过率,进而加用沙库巴曲缬沙坦钠片后改善肾功能^[13,14]。观察组不良反应发生率与对照组比较无差异,表明贝前列素钠加用沙库巴曲缬沙坦钠片在改善患者临床症状的同时患者可耐受不良反应。

总之,原发性高血压合并早期肾功能不全患者应用贝前列素钠联合沙库巴曲缬沙坦钠片可提高疗效,且应用安全性。

参考文献(References)

[1] Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(3): 228-238.

[2] Burnier M, Damianaki A. Hypertension as Cardiovascular Risk Factor in Chronic Kidney Disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(8): 1050-1063.

[3] 胡凤英,翟莉,吕俊刚,等.沙库巴曲缬沙坦治疗高血压合并肾功能不全的效果及潜在机制探索 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2024, 31(1): 69-75.

[4] Zhang T, Cai JL, Yu J. Sacubitril/valsartan-induced liver injury: A case report and literature review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(32): e34732.

[5] Nurzhanova M, Musagaliev A, Zhakypova R, et al. Use of sacubitril/valsartan early after CABG[J]. *Open Heart*, 2024, 11(1): e002492.

[6] 齐佩斯,陈灏珠.心脏病学:心血管内科学教科书[M].人民卫生出版社,2007.

[7] 《中国高血压防治指南》修订委员会.《中国高血压防治指南》[M].人民卫生出版社,2007.

[8] Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(16): 1478-1490.

[9] Spencer S, Desborough R, Bhandari S. Should Cystatin C eGFR Become Routine Clinical Practice[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1075.

[10] 胡英恒. 通脉活血汤联合缬沙坦对冠心病高血压合并慢性肾功能不全血浆 BNP 的影响及安全性[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(8): 208-211.

[11] Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7(5): 445-452.

[12] Spatola L, Zeiler M, Granata A. Sacubitril/Valsartan in Dialysis Patients: Update on Current Perspectives [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 22(3): 1125-1129.

[13] Zhou W, Yang X, Jin J, et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(1): 181-190.

[14] Zhang Y, Zhao X, Huang H, et al. Network meta-analysis of sacubitril/valsartan for the treatment of essential hypertension[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(7): 855-867.