doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2022.23.028

1例沙库巴曲缬沙坦治疗恶性高血压合并肾功能损害伴心力衰竭药学监护*

单　彬[1],徐茜茜[2],陈　文[2],卓　莉[2],唐　崑[2△]

（1. 河北医科大学第四医院,河北 石家庄　050011；　2. 中日友好医院,北京　100020）

摘要:目的　探讨临床药师在恶性高血压合并肾功能损害伴心力衰竭患者治疗中的药学监护作用。**方法**　临床药师参与1例恶性高血压合并肾功能损害伴心力衰竭患者的治疗,通过分析患者病情和查阅相关文献,提供循证证据,协助医师明确沙库巴曲缬沙坦应用于未透析状态下此类患者中的可行性及风险。建议从小剂量(每日2次,每次25 mg)开始,并对患者进行用药教育和随访。**结果**　医师采纳建议,患者血肌酐水平和血压均下降,心力衰竭症状缓解,顺利出院。后期随访中,患者肾功能进一步改善,活动耐力明显增强,未行透析。**结论**　未透析恶性高血压合并肾功能损害伴心力衰竭患者,尤其是估算肾小球滤过率(eGFR)<30 mL/(min/1.73 m²)者应慎用沙库巴曲缬沙坦。临床药师及时解决医师用药选择的问题,对患者进行用药监护,可确保用药安全、有效。

关键词:沙库巴曲缬沙坦;恶性高血压;肾功能损害;心力衰竭;药学监护;临床药师

中图分类号:R95;R972⁺.4　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1006－4931(2022)23－0118－03

Pharmaceutical Care of Sacubitril Valsartan in the Treatment of a Patient with Malignant Hypertensive Renal Dysfunction and Heart Failure

SHAN Bin[1], *XU Qianqian*[2], *CHEN Wen*[2], *ZHUO Li*[2], *TANG Kun*[2]

(1. The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China　050011;　2. China－Japan Friendship Hospital, Beijing, China　100020)

Abstract: Objective　To investigate the role of clinical pharmacists in the pharmaceutical care of the treatment of patients with malignant hypertensive renal dysfunction and heart failure. **Methods**　The clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with malignant hypertensive renal dysfunction and heart failure. They provided the evidence－based medicine by analyzing the patient's condition and searching the relevant studies, and assisted the physicians to clarify the feasibility and risk of the application of sacubitril valsartan in the patient with malignant hypertensive renal dysfunction and heart failure and without dialysis. The clinical pharmacists suggested the medication of the patient should start from a small dose (25 mg each time, twice a day) of sacubitril valsartan, and then carried out the medication education and follow－up for patients. **Results**　The physicians adopted the above suggestions, then the creatinine level, blood pressure of the patient decreased, his heart failure symptom relieved, and then he discharged successfully. In the later follow－up, the renal function of the patient continued to improve, the activity tolerance significantly enhanced, and he did not undergo the dialysis. **Conclusion**　For patients with malignant hypertensive renal dysfunction and heart failure and without dialysis, especially those with estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL (min/1.73 m²), it is recommended to use sacubitril valsartan with caution. The clinical pharmacists can ensure the safety and effectiveness of medication by solving the problems of medication selection timely for physicians and carrying out the pharmaceutical care for patients.

Key words: sacubitril valsartan; malignant hypertension; renal dysfunction; heart failure; pharmaceutical care; clinical pharmacist

患者舒张压≥130 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且伴有高血压眼底Ⅲ期(出血、渗出)或Ⅳ期(视乳头水肿)改变即可诊断为恶性高血压[1]。高血压可致多器官损害,受累靶器官/系统包括心脏、脑、肾脏、微血管系统等,恶性高血压患者肾脏的预后较差[2]。对于慢性肾脏病(CKD)5期未透析的恶性高血压患者,用药较有限,当血肌酐(Scr)>265 μmol/L或肾小球滤过率(GFR)<30 mL/min时,应慎用肾素－血管紧张素－醛固酮系统(RAAS)抑制剂[3]。对于射血分数降低的心力衰竭(简称心衰)患者,推荐应用血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)抑制RAAS(Ⅰ类,B级)[4],代表药物为沙库巴曲缬沙坦。本研究中探讨了1例沙库巴曲缬沙坦(ARNI代表药物)治疗恶性高血压合并肾功能损害伴心衰患者的药学监护。现报道如下。

1　病例资料

患者,男,23岁,身高172 cm,体质量122 kg,体表面积2.46 m²,体质量指数41.24 kg/m²。头晕,确诊高血压3个月,最高达255/172 mmHg,近3个月血压为130～160/90～100 mmHg,未规律用药。2021年1月4日,无诱因出现双下肢凹陷性水肿,7 d后加重,蔓延至双侧

*基金项目:河北省药学会2021－2023年度医院药学科研项目面上课题[2022－Hbsyxhms－14]。

第一作者:单彬,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药理学与临床药学,(电子信箱)shanbinyaoli@163.com。

△通信作者:唐崑,女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)tangkun7332@126.com。

大腿及阴囊，后蔓延至腹壁，伴乏力、头晕、腰膝酸软、尿中泡沫稍增多。1月18日，出现胸闷、气短，日常活动明显受限，正常步行后即感憋气，就诊于外院，B型利钠肽（BNP）4 303 pg / mL，予对症利尿治疗后症状缓解。

1月24日，因活动后憋气明显就诊于我院急诊部，血压最高达255 / 172 mmHg，静脉泵入尼卡地平，血压降至160 / 100 mmHg。血常规示，白细胞计数13.88 × 10^9 / L，中性粒细胞百分数90.5%，血红蛋白109 g / L，血小板计数409 × 10^9 / L，快速C反应蛋白37.91 mg / L；肝功能及肾功能示，白蛋白32.8 g / L，尿素25.12 mmol / L，尿酸827 μmol / L，二氧化碳18.7 mmol / L，钾3.3 mmol / L，SCr（酶法测定，下同）573.2 μmol / L，估算肾小球滤过率（eGFR）11.07 mL / （min·1.73 m^2）；胸部CT示，心包少许积液，两侧胸腔内积液，右肺中叶及下叶膨胀不全，肺水肿，胸壁皮下水肿。1月25日，入肾内科，检查血常规示，血红蛋白96 g / L，总钙量1.84 mmol / L，无机磷1.79 mmol / L，24 h尿蛋白定量2.61 g，Scr 621.7 μmol / L；BNP 2 110.8 pg / mL；腹部超声示，双肾弥漫性病变，皮髓质分界不清；双眼高血压眼底Ⅳ期；心脏超声示，左室射血分数（LVEF）55%；肾动脉超声示，双肾动脉未见明显狭窄。临床诊断为恶性高血压伴肾功能损害，心力衰竭，美国纽约心脏病协会（NYHA）分级心功能Ⅲ级。

1月25日，采取降压治疗，起始给予琥珀酸美托洛尔每日1次、每次23.75 mg，硝苯地平每12 h 1次、每次30 mg，后加用阿罗洛尔每12 h 1次、每次10 mg，特拉唑嗪每12 h 1次、每次2 mg，血压改善不明显。1月31日，给予单硝酸异山梨酯缓释片每日1次、每次40 mg（下同），改善冠状动脉的血供，但活动后气促不缓解。2月6日，BNP 1 814.6 pg / mL，结合目前心衰症状无好转及拒绝透析的强烈意愿，给予沙库巴曲缬沙坦降压，并改善心功能，后血压逐渐降至135～150 / 80～90 mmHg，水肿逐渐消退，患者诉活动后气促好转，活动耐量改善，且肌酐降至456.7 μmol / L。临床药师查阅相关文献，并根据该患者目前循证证据，建议给予小剂量沙库巴曲缬沙坦每日2次、每次25 mg，并密切关注血钾、SCr、BNP变化，若肾功能损害加重立即停药。2月7日，患者出院。

2 分析与监护

2.1 病例分析

该患者有高血压史，近期血压升高明显，最高达255 / 172 mmHg，双眼高血压眼底Ⅳ期，恶性高血压诊断明确；24 h尿蛋白定量2.61 g，eGFR降低明显，SCr升高明显，无肉眼及镜下血尿，符合恶性高血压合并肾功能损害的特征；同时，患者有心包积液、轻度贫血、白蛋白降低、高尿酸血症、低钙高磷、继发甲状旁腺功能亢进、低钾血症。腹部超声示，皮髓质分界不清，推测在慢性肾功能不全的基础上合并了肾脏疾病进展急性加重；心脏方面，患者活动明显受限，活动后喘憋；胸部CT示肺水肿；心电图示，胸前导联T波倒置，心肌酶升高，提示心肌缺血，心功能不全，NYHA分级为心功能Ⅲ级。

患者处于CKD 5期，心衰，不能躺平，双肾弥漫性病变，皮髓质分界不清，无法行肾穿刺活检，且强烈拒绝透析。治疗的难点在于非透析状态下恶性高血压合并肾功能损害伴心衰的治疗，给予单硝酸异山梨酯缓释片以改善冠状动脉血供，但活动后气促未缓解，且BNP未下降。近年来，中国[5]、美国[6]、欧洲[7]心衰相关指南推荐，ARNI替代血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素Ⅱ受体抑制剂（ACEI / ARB）作为射血分数降低的心衰的基础用药，临床倾向于尝试ARNI，但对于CKD 5期且未行透析患者应用ARNI的临床研究较有限。

2.2 ARNI治疗高血压的机制

ARNI有利钠肽和ARB的作用，在抑制RASS的同时可增强利钠肽系统活性，升高利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质素及其他内源性血管活性肽的水平[5]。降压机制可表现为：1）肾性机制，增加GFR，促进肾脏排钠排尿；2）血管机制，促进血管舒张，抵抗血管收缩；3）神经内分泌机制，拮抗RAAS及交感神经系统活性。

2.3 ARNI在恶性高血压合并肾功能损害伴心衰的应用

2019年，改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）推荐，ACEI，ARB，ARNI可作为CKD伴心衰的基础治疗，延缓CKD伴射血分数降低的心衰进展为终末期肾病[8]。2020年，MC CAUSLAND等[9]发表了PARAGON－HF的研究结果，作为一项全球最大规模的射血分数保留心衰研究，纳入了43个国家、848个中心4 822例射血分数保留心衰患者，平均eGFR为（63 ± 19）mL / （min·1.73 m^2）。结果显示，与缬沙坦比较，沙库比利 / 缬沙坦降低了发生肾脏事件的风险，并减缓了eGFR的下降。2018年，英国公布了随机双盲试验HARP－Ⅲ的研究结果，共纳入414例CKD患者，eGFR为20～60 mL / （min·1.73 m^2），eGFR < 30 mL / （min·1.73 m^2）的156例（37.68%），治疗12个月时，沙库巴曲缬沙坦组与厄贝沙坦组对肾功能和白蛋白尿的影响相似，但前者可降低CKD患者的血压和心脏生物标志物的水平[10]。2015年，日本一项为期8周的多中心、开放标签的Ⅲ期试验纳入了高血压患者32例，其中CKD 3期25例、4期7例，年龄≥20岁，eGFR为15～60 mL / （min·1.73 m^2），结果显示，ARNI类似物LCZ696安全有效，耐受性良好，可有效降低高血压和肾功能障碍患者的血压，且不影响其肾功能[11]。可见，eGFR为15～30 mL / （min·1.73 m^2）的CKD患者较少，从安全性考虑，沙库巴曲缬沙坦在CKD 4－5期患者中应慎用。

2.4 用药监护

该患者处于CKD 5期，入院后eGFR为10.03～14.56 mL/（min·1.73 m²），且合并恶性高血压与心衰，符合透析指征。但患者强烈拒绝透析，射血分数保留心衰症状不缓解，同意尝试该药物。临床药师建议谨慎加用沙库巴曲缬沙坦，故建议从每日2次、每次25 mg小剂量开始。患者应用沙库巴曲缬沙坦后血压下降，心衰症状缓解。

临床药师及时对患者进行用药教育。1）食物不影响沙库巴曲缬沙坦的疗效，可与食物同服或空腹服用；2）该药可能引起头晕等不良反应，坐躺后须缓慢起身；3）该药可能引起高钾血症，用药前血钾正常，考虑患者处于CKD 5期，建议用药期间定期监测血钾，同时给予低钾饮食，避免食用高钾水果、中药汤剂等；4）在院期间SCr水平有下降趋势，建议院外继续规律监测，避免肾功能恶化，门诊根据Scr水平调整沙库巴曲缬沙坦的剂量。

2.5 随访

门诊复查结果见表1，患者院外SCr水平逐渐下降，且未行透析。2021年4月21日，门诊随访，患者活动后无气短表现，活动耐力明显增强。

表1 门诊复查结果

Tab. 1 Results of the follow－up check in the Department of Outpatient

时间	血压（mmHg）	沙库巴曲缬沙坦钠剂量（mg）	肌酐（μmol/L）	24 h尿蛋白定量（g）	白蛋白（g/L）	eGFR[mL/（min·1.73 m²）]
2021－01－27			621.7	2.69	28.6	10.03
2021－02－01		25 mg bid	531.7		29.2	12.52
2021－02－06	135～150/85～90		456.7		30.7	14.56
2021－03－19			355.9	1.62	42.0	19.69
2021－03－26	145～155/85～90	50 mg bid				
2021－04－02	130～145/70～85					
2021－04－21	135/82	100 mg bid				
2021－04－22			327.5		41.3	21.77
2021－06－16			335.2	2.12	44.0	20.08

注：bid为每日2次。

Note：bid is short for bis in die.

3 小结

2020年，国际高血压学会《全球高血压实践指南》中首次提出，ARNI可替代RASS抑制剂用于高血压伴心衰患者的治疗[12]。目前，沙库巴曲缬沙坦药品说明书已更新高血压的适应证，但在eGFR < 30 mL/（min/1.73 m²）患者中用药经验有限，故应慎用；且沙库巴曲缬沙坦用于未透析恶性高血压合并肾功能损害伴心力衰竭的研究有限。本例CKD 5期恶性高血压患者经治疗后肾功能转归良好，未行透析，临床药师有责任根据最新的循证研究证据提出用药建议，并做好最实际、最有效的用药监护，以指导临床用药，保障患者安全用药。

参考文献

[1] 王海燕. 肾脏病临床概览[M]. 北京：北京大学医学出版社，2010：393－394.

[2] MA H，JIANG M，FU Z，et al. Clinical value of multiorgan damage in hypertensive crises：A prospective follow－up study[J]. J Clin Hypertens（Greenwich），2020，22（5）：914－923.

[3] 中国中医药研究促进会中西医结合心血管病预防与康复专业委员会高血压专家委员会，北京高血压防治协会，中国高血压联盟，等. 特殊类型高血压临床诊治要点专家建议[J]. 中国全科医学，2020，23（10）：1202－1228.

[4] 国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南（第2版）[J]. 中国医学前沿杂志：电子版，2019，11（7）：1－78.

[5] 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.

[6] COMMITTEE W，MADDOX TM，JANUZZI JR JL，et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment：Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction：A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol，2021，77（6）：772－810.

[7] SEFEROVIC PM，PONIKOWSKI P，ANKER SD，et al. Clinical practice update on heart failure 2019：pharmacotherapy，procedures，devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail，2019，21（10）：1169－1186.

[8] HOUSE AA，WANNER C，SARNAK MJ，et al. Heart failure in chronic kidney disease：conclusions from a Kidney Disease：Improving Global Outcomes（KDIGO）Controversies Conference[J]. Kidney Int，2019，95（6）：1304－1317.

[9] MC CAUSLAND FR，LEFKOWITZ MP，CLAGGETT B，et al. Angiotensin－Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. Circulation，2020，142（13）：1236－1245.

[10] HAYNES R，JUDGE PK，STAPLIN N，et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease[J]. Circulation，2018，138（15）：1505－1514.

[11] ITO S，SATOH M，TAMAKI Y，et al. Safety and efficacy of LCZ696，a first－in－class angiotensin receptor neprilysin inhibitor，in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction[J]. Hypertens Res，2015，38（4）：269－275.

[12] UNGER T，BORGHI C，CHARCHAR F，et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines[J]. J Hypertens，2020，38（6）：982－1004.

（收稿日期：2022－01－18；修回日期：2022－05－30）