

新型口服药物在慢性心力衰竭患者中的肾脏获益*

邓承豪¹ 陈康玉¹ 严激¹

[摘要] 心力衰竭(心衰)为各种心血管疾病的终末阶段,在中国人群中的患病率约为1.3%,随着年龄的增长而骤增,其中心衰伴肾功能不全患者占据了慢性心衰患者的40%。尽管目前临床拥有多种药物治疗方案,但仍然不能显著改善心衰患者的预后,特别是在合并肾功能不全患者中。因此亟需研发新型治疗药物。沙库巴曲/缬沙坦、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂、维利西呱作为近年来心衰治疗领域的新型药物,从不同机制改善心衰患者临床症状,降低心衰住院率与死亡风险,并且对肾功能的改善(降低血肌酐水平、延缓肾小球滤过率下降、降低尿白蛋白与肌酐比值等)有着独特的作用。沙库巴曲/缬沙坦和SGLT-2抑制剂的使用在心衰治疗中具有里程碑式的意义,维利西呱作为新型抗心衰口服药物在心肾方面也展现出积极的作用,这些药物的规范临床应用可以使更多的心衰患者从中获益。

[关键词] 心力衰竭,慢性;肾功能不全;沙库巴曲/缬沙坦;SGLT-2抑制剂;维利西呱

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.001

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

The renal benefits of new oral drugs in patients with chronic heart failure

DENG Chenghao CHEN Kangyu YAN Ji

(Department of Cardiology, Anhui Medical University Affiliated Anhui Provincial Hospital, Hefei, 230001, China)

Corresponding author: YAN Ji, E-mail: yanji111111@126.com

Summary Heart failure is the terminal stage of various cardiovascular diseases. The prevalence of heart failure in the Chinese population is about 1.3%, and increases sharply with age, among which the patients with heart failure and renal insufficiency account for 40%. Despite the availability of multiple therapeutic regimens, the prognosis of patients with heart failure has not been significantly improved, especially in patients with chronic kidney disease. Therefore, there is an urgent need to develop new therapeutic drugs. As new drugs in heart failure treatment in recent years, sacubitril/valsartan, SGLT-2 inhibitors, and vericiguat can improve the clinical symptoms of patients with heart failure with different mechanisms and reduce the heart failure hospitalization, and death risk. Moreover, they have unique effects on improving renal function(reducing serum creatinine level, delaying the decrease of glomerular filtration rate, reducing the urinary albumin: creatinine ratio, etc.). The use of sacubitril/valsartan and SGLT-2 inhibitors has been a milestone in treating heart failure. Vericiguat has also shown positive effects on the heart and kidney as a new oral drug for heart failure. The standard clinical use of these drugs could benefit more patients with heart failure.

Key words heart failure, chronic; chronic kidney disease; sacubitril/valsartan; SGLT-2 inhibitors; vericiguat

心力衰竭(心衰)是以各种心脏结构或功能性疾病导致的心室充盈或(和)射血功能受损为特征的一组综合征,为各种心血管疾病的终末阶段,根据中国最新的流行病学调查显示,我国心衰患病率约为1.3%,随着年龄的增长,年龄 ≥ 75 岁的人群患病率(3.2%)是年龄35~44岁人群患病率(0.8%)的4倍,且患病人数较2000年增长了约970万^[1],其5年生存率与Ⅲ~Ⅳ期乳腺癌相

当^[2]。其中心衰伴肾功能不全的患者占据了心衰患者的40%,轻微的肾小球滤过率下降都会对心衰患者的病死率产生巨大影响^[3]。由于共同的危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症等),心功能不全和肾功能不全是常见且相互影响的并存疾病,具有重叠和协同作用的机制^[4]。然而临床上现有的心衰基础治疗药物在面对肾功能不全的患者时都存在着用药限制或者治疗中断的现象。肾脏作为心脏的等位器官,其结局事件的改变可能在降低心血管疾病风险中发挥着关键的作用。因此,保持良好的肾脏功能是心衰患者药物治疗的重要前提与保障,心、肾共同获益对于心衰的治疗有着更加重要的意义。本文将主要对近期心衰相关治疗药物中

*基金项目:安徽省心血管病研究所科研项目(No: KF2018006)

¹安徽医科大学附属省立医院心内科(合肥,230001)
通信作者:严激,E-mail:yanji111111@126.com

同时具有肾脏获益的新型药物进行综述。

1 沙库巴曲/缬沙坦在慢性心衰中的肾脏获益

沙库巴曲/缬沙坦是一种脑啡肽酶和肾素-血管紧张素系统(RAS)的双重抑制剂,其中沙库巴曲在体内脱乙酯后的产物 LBQ657 能够通过抑制脑啡肽酶进而提高体内利钠肽浓度、诱导血管扩张和减轻心脏炎症反应及纤维化,并且具有逆转心室肌重构、降低蛋白尿、改善肾小球硬化等作用,但抑制脑啡肽酶的同时也会反射性激活 RAS 和抑制血管紧张素 II 的分解,从而抵消潜在的有益作用,因此脑啡肽酶抑制剂必须与 RAS 抑制剂联合使用^[5]。在心衰的治疗方面,沙库巴曲/缬沙坦已经被中国和欧美国家心衰指南列为一线用药,充分的临床证据已经证实其能够显著降低心衰患者的住院和心血管病死率并改善预后。在肾脏获益方面,PARADIGM-HF 的亚组分析^[6]和 PARAMOUNT 研究^[7]发现,沙库巴曲/缬沙坦与传统的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂相比可以更好地保留肾小球滤过率,显著降低血清肌酐水平。

沙库巴曲/缬沙坦在延缓肾小球滤过率下降方面的作用得到了 PARADIGM-HF 研究亚组分析的证实^[6]。PARADIGM-HF 作为一项前瞻性的大型随机双盲对照研究,纳入的 8399 例患者的基线平均射血分数为(29±6)%,估测肾小球滤过率为(70±20) mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,共有 2745 例患者(33%)患有慢性肾脏病。在其亚组分析中,与接受依那普利治疗的患者相比,接受沙库巴曲/缬沙坦治疗的患者估测肾小球滤过率下降速度更慢[-1.3 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹; -1.8 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹,*P*<0.0001],在伴或不伴糖尿病的心衰患者中该效果是一致的,并且和不伴有糖尿病的心衰患者相比,伴有糖尿病的心衰患者肾脏获益幅度更大(*P*=0.038)。在降低血清肌酐水平方面,针对射血分数保留心衰患者的 PARAMOUNT 研究^[7]结果显示,治疗 36 周时,沙库巴曲/缬沙坦组和缬沙坦组血清肌酐分别升高了(0.03±0.18) mg/dL 和(0.09±0.20) mg/dL(*P*=0.007),沙库巴曲/缬沙坦组(12%)的肾功能恶化发生率也要低于缬沙坦组(18%)。值得注意的是,沙库巴曲/缬沙坦在不伴有心衰的肾功能不全患者中并没有表现出额外的肾脏获益。HARP-III 研究^[8]评估了沙库巴曲/缬沙坦与厄贝沙坦对于中到重度慢性肾脏疾病患者的肾功能和心脏生物标志物的影响,但是该试验并没有把心衰作为纳入标准之一,试验共纳入 414 例慢性肾功能不全的患者;与厄贝沙坦相比,沙库巴曲/缬沙坦对肾小球滤过率没有额外的影响,治疗 12 个月后,沙库巴曲/缬沙坦组患者的肾小球滤过率[29.8 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]与厄贝沙坦组患者的肾小球滤过

率[29.9 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]无明显差异(*P*=0.86),尿白蛋白/肌酐比值(UACR)方面也没有显著差异。上述研究提示慢性肾脏病患者伴或不伴有心功能不全时,其肾功能损害的进展机制与影响因素并不相同,沙库巴曲/缬沙坦的优势可能仅体现在心衰伴有肾功能不全的患者。

综合分析以上 3 组研究,沙库巴曲/缬沙坦在心衰患者中表现出的肾脏获益依旧值得肯定。一项最新的针对 PARADIGM-HF、PARAMOUNT 和 HARP-III 的 Meta 分析通过综合比较 3 组试验数据得出,与血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)类药物相比,沙库巴曲/缬沙坦可显著提高估测肾小球滤过率(*MD*=1.90;95%*CI*:0.30~3.50;*P*=0.02),降低血压(*P*<0.001)和氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)(*MD*=-45.34;95%*CI*:-46.63~-44.06;*P*<0.001)水平,两组之间不良反应发生率与 UACR 差异无统计学意义^[9]。

因此,与传统的 RAS 抑制剂相比,沙库巴曲/缬沙坦对于估测肾小球滤过率和血清肌酐方面的额外获益在伴或不伴有糖尿病的心衰患者中表现一致;对不伴心衰的肾功能不全患者,与 ARB 类药物相比没有额外的肾脏获益。

2 SGLT-2 抑制剂在慢性心衰中的肾脏获益

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂作为一类新型的口服降糖药物,在降糖机制上区别于其他传统的降糖药物,通过作用于近端肾小管并限制葡萄糖和钠的重吸收,从而达到降低血糖浓度的目的。这类药物的降低血糖作用不依赖于胰岛素,但依赖于肾功能和血糖水平,当血糖下降到正常生理范围时,其降糖作用就会变得不那么明显^[10]。在心衰获益方面,来自 DAPA-HF、DECLARE 等以及 CVD-REAL、EMPRISE 真实世界研究均证实 SGLT-2 抑制剂可显著降低具有心血管疾病或心血管高危因素患者的心血管死亡风险、心衰住院率和全因死亡率,且不增加肾脏不良事件发生率,这些心血管益处既往有或没有糖尿病的个体中均能被观察到^[11]。

除了表现在减少心血管终点事件的治疗作用外,DAPA-CKD 研究^[12]、EMPA-REG 研究^[13]及其亚组分析^[14]与 CREDENCE 研究^[15]均发现 SGLT-2 抑制剂的独特肾脏保护作用:减少糖尿病合并心衰患者的肾功能恶化发生率、延缓肾小球滤过率下降、抑制蛋白尿进展,通过保护肾脏发挥心脏保护的作用。

恩格列净减少肾功能恶化发生率的作用得到了 EMPA-REG 研究^[13]的证实。该研究共纳入 42 个国家、590 个地区的 7020 例患者,入选标准包括 2 型糖尿病、估测肾小球滤过率≥30 mL·min⁻¹·

$(1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的任意射血分数的心衰患者。结果显示:恩格列净使心血管死亡率降低 38%、心衰住院事件减少 35%;与安慰剂组相比,恩格列净组的肾病发生率和肾功能恶化发生率减少了 46%,这些益处既往在有或没有心衰的患者中表现一致。在延缓肾小球滤过率下降方面,CREDENCE 研究^[15]发现,虽然在治疗的前 3 周,卡格列净组较安慰剂组的估测肾小球滤过率降幅更大,但是这种现象在 3 周后发生了变化,卡格列净组估测肾小球滤过率下降的速率比服用安慰剂的患者慢约 60% [分别为 -1.85 和 $-4.59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;组间差异为 $2.74 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]。该现象可能与服用卡格列净初期的血流动力学效应改变有关。同样的肾脏获益也出现在 DAPA-CKD 研究^[12]中的达格列净组。

除此之外,SGLT-2 抑制剂也表现出对抑制蛋白尿的有益影响。在 EMPA-REG 的亚洲人群二次分析^[14]中,研究者发现恩格列净可以降低出现大量蛋白尿的综合风险($HR:0.48,95\%CI:0.25\sim0.92$),并在第 12 周以后表现出快速的 UACR 降低。这些影响在基线时伴有微量蛋白尿或大量蛋白尿的患者中最为明显。其抑制蛋白尿的作用很大程度上独立于估测肾小球滤过率,单纯的降糖机制并不能解释^[16],这可能与 SGLT-2 抑制剂具有抗炎和抗纤维化作用有关;通过减少高血糖诱导的炎症和纤维化来减少葡萄糖对近端小管的损伤,从而起到肾脏保护作用^[17]。

尽管 SGLT-2 抑制剂最初作为降糖药物问世,但这些药物在改善心血管结局方面取得了良好的效果,在糖尿病尤其是合并心衰患者中,其肾脏获益也得到了一些大型随机对照试验的证实,其中卡格列净现在已经被 FDA 批准用于糖尿病肾病患者。正在进行的肾脏疾病结局试验,包括 DAPA-CKD 和 EMPA-KIDNEY,将进一步评估在伴或不伴心衰、2 型糖尿病的肾功能不全患者中使用 SGLT-2 抑制剂的具体获益情况。

3 维利西呱在慢性心衰中的肾脏获益

血管内皮的多种功能包括血管舒张、抗血小板、抗炎和抗纤维化等,都依赖于完整的一氧化氮-环鸟苷一磷酸(NO-cGMP)途径:NO 扩散到血管平滑肌细胞和其他组织中刺激可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),sGC 将三磷酸鸟苷(GTP)转化为 cGMP,进而导致蛋白激酶 G(PKG)的产生和 PKG 的流动效应^[18]。在心衰患者中,内皮功能障碍降低了 NO 的生物利用度,导致 sGC 相对缺乏和 cGMP 合成减少^[19]。维利西呱作为一种新型口服 sGC 激动剂,可以不依赖 NO 的结合位点直接刺激 sGC,增强 cGMP 途径,并通过与 NO 结合位点的稳定结合增加 sGC 对内源性 NO 的敏感度^[20]。其

对心脏功能的潜在益处得到了最近完成的 SOC-RATES 和 VICTORIA 研究的证实,其中 VICTORIA 试验^[21]共纳入 5050 例射血分数减低的心衰患者,结果发现服用维利西呱的患者因心血管原因死亡($HR:0.93;95\%CI:0.81\sim1.06$)或因心衰住院的发生率($HR:0.90;95\%CI:0.81\sim1.00$)都要低于服用安慰剂的患者,差异具有统计学意义。

内皮功能障碍同时也是慢性肾功能不全的一个特征,低肾小球滤过率与慢性肾功能不全 1~5 期各阶段严重的内皮功能障碍有关,其中 NO-cGMP 途径受损导致传入和传出小动脉失调,加速肾间质纤维化和肾小管坏死^[22]。sGC 激动剂直接增强 cGMP 途径的特性,使其在肾脏获益方面也展现出积极的作用。在 Stasch 等^[23]的研究中,维利西呱降低了高盐饮食的盐敏感大鼠的病死率,改善全身性高血压和肾小球、肾小管病变。此外,在最近完成的 VICTORIA 试验^[21]中,通过对比维利西呱组和安慰剂组发生主要终点事件的人群构成差异,研究者发现在肾小球滤过率 $>30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的肾功能不全患者中,维利西呱组的死亡人数比例明显低于对照组($HR:0.84;95\%CI:0.73\sim0.96$)。

最近完成的大规模临床试验已经证实了维利西呱在心衰患者中的良好疗效。关于维利西呱的肾脏获益也已经在相关临床试验中得到初步证实,但仍需进行进一步的研究来明确。sGC 激动剂应用范围广泛,且不会有高钾血症的风险,维利西呱在这方面特别是伴有心衰的患者中有着巨大的应用前景。

4 总结

现有的慢性心衰的治疗药物在面对肾功能不全的患者时往往会应用受限,ACEI 类药物、 β 受体阻滞剂、螺内酯等利尿剂往往会因为肌酐升高、左室射血分数 $<35\%$ 以及肾脏灌注不足而减少使用,甚至会出现治疗中断的现象,这些均对心衰患者的病情改善及预后具有不利的影 响。随之而来的肾功能恶化也是临床心衰治疗中比较棘手的问题;利尿剂的疗效以及抗生素等药物的使用都会因为药物代谢清除率而受到影响。心衰患者合并肾功能不全增加了临床上心衰患者治疗的复杂性,良好的肾功能是影响心衰治疗效果的关键基础之一。沙库巴曲/缬沙坦和 SGLT-2 抑制剂的肾脏获益均得到了多项临床研究的证实,维利西呱在降低心衰患者的住院率和病死率的同时,其肾脏获益也得到了临床前实验阶段的证实和现有临床试验的初步验证,相关研究也在逐步开展中。这些均使得临床医生在面对心衰伴有肾功能下降的患者时有了更多的选择,使心、肾同时获益,改善临床症状的同时,带来更进一步临床预后的改善。

参考文献

- [1] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329-1337.
- [2] Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(8):1921-1930.
- [3] van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1):103-111.
- [4] 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.
- [5] Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34(4):191-198.
- [6] Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7):547-554.
- [7] Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(5):510-517.
- [8] 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.
- [9] Kang H, Zhang J, Zhang X, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: A meta-analysis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884:173444.
- [10] Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications [J]. *Circulation*, 2016, 134(10):752-772.
- [11] 王喆, 魏芳, 陈海燕, 等. 达格列净治疗心力衰竭疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9):854-861.
- [12] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1436-1446.
- [13] Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(5):363-370.
- [14] Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease—results from EMPA-REG OUTCOME® [J]. *Circ J*, 2017, 81(2):227-234.
- [15] Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al. The canagliflozin and renal endpoints in diabetes with established nephropathy clinical evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 46(6):462-472.
- [16] Dekkers C, Wheeler DC, Sjöström CD, et al. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(7):1280.
- [17] Gnudi L, Karalliedde J. Beat it early: putative renoprotective haemodynamic effects of oral hypoglycaemic agents [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(7):1036-1043.
- [18] Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2013, 218:279-313.
- [19] Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine [J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(1):42-50.
- [20] Stasch JP, Pacher P, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease [J]. *Circulation*, 2011, 123(20):2263-2273.
- [21] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1883-1893.
- [22] Gheorghide M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2):123-124.
- [23] Stasch JP, Schlossmann J, Hocher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 21:95-104.

(收稿日期:2021-05-22)