

61例心力衰竭患者血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦的应用分析^Δ

谢 诚^{1*}, 叶 静², 缪丽燕^{1#}(1.苏州大学附属第一医院药学部,江苏苏州 215006;2.新疆医科大学第五附属医院药学部,乌鲁木齐 830011)

中图分类号 R972⁺.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1124-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.21

摘 要 目的:了解心力衰竭患者血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦的使用情况,为该药的规范化应用提供参考。方法:通过医院信息系统调取2017年10月—2018年6月苏州大学附属第一医院心血管内科使用沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭住院患者的电子病历资料,对其适应证、禁忌证、用法用量、与血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)的转换情况、不良反应和靶剂量达标率等进行统计分析。结果:共有61例患者使用了沙库巴曲缬沙坦,其中7例(11.48%)为无适应证用药,5例(8.20%)存在禁忌证用药;34例初始剂量不合理(55.74%),4例给药频次不合理(6.56%),与ACEI转换不合理的有7例(11.48%),与ARB转换不合理的有2例(3.28%);9例患者(14.75%)出现了不良反应;所有患者均未达到目标剂量,但有27例患者(44.26%)血压达标。结论:61例患者沙库巴曲缬沙坦的使用与《2016年急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南》《2017年心力衰竭管理指南》的要求存在一定差距,主要表现在适应证、禁忌证、用法用量和药物转换等方面,尤其是初始给药剂量普遍较低。建议今后应通过实时审方和定期点评等手段进一步规范该药的临床应用。

关键词 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;临床应用

Analysis of Clinical Application of Angiotensin Receptor Enkephalinase Inhibitor Sacubitril Valsartan in 61 Patients with Heart Failure

XIE Cheng¹, YE Jing², MIAO Liyan¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical application of angiotensin receptor enkephalinase inhibitor sacubitril valsartan in patients with heart failure, and to provide reference for its standardized use. METHODS: The electronic medical records of inpatients with heart failure using sacubitril valsartan in cardiovascular medicine department of the First Affiliated Hospital of Soochow University were collected from hospital information system during Oct. 2017 to Jun. 2018. Those medical records were analyzed statistically in respects of indication, contraindications, usage and dosage, conversion with angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor antagonist (ARB), ADR and standard-reaching rate of target dose, etc. RESULTS: A total of 61 patients were given sacubitril valsartan, among which there were 7 cases (11.48%) without indication and 5 cases (8.20%) with contraindications. There were 34 cases (55.74%) with unreasonable initial dose, 4 cases (6.56%) with unreasonable frequency, 7 cases (11.48%) with unreasonable conversion with ACEI, 2 cases (3.28%) with unreasonable conversion with ARB. 9 cases (14.75%) suffered from ADR. All patients did not reach the target dose, but 27 patients (44.26%) met the target blood pressure. CONCLUSIONS: There is still a certain gap between clinical application of sacubitril valsartan and 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure and 2017 Guideline for the Management of Heart Failure, mainly involving indication, contraindications, usage and dosage, drug conversion, etc. Specially the initial dosage is generally low. It is suggested that its clinical application should be further standardized by means of real-time checking and regular evaluation.

KEYWORDS Angiotensin receptor enkephalinase inhibitor; Sacubitril valsartan; Heart failure; Clinical application

沙库巴曲缬沙坦为全球首个血管紧张素受体脑啡

肽酶抑制剂(ARNI)^[1]。有研究显示,与目前唯一能降低心力衰竭患者死亡率的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物依那普利比较,使用沙库巴曲缬沙坦的患者心血管死亡或因心力衰竭住院的复合终点事件发生率显著降低了20%,心力衰竭住院风险降低了21%,且心力衰竭患者的症状和生活质量能明显改善,故该药

^Δ 基金项目:国家卫生计生委国家临床重点专科建设项目(No.国卫办医函[2013]544号)

* 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0512-67781403。E-mail:xiecheng_1999@163.com

通信作者:主任药师,教授,博士生导师,博士。研究方向:医院药学。电话:0512-67780040。E-mail:miaolyszhou@163.com

对心力衰竭患者具有里程碑式的意义^[2]。欧洲心脏病学会(ESC)发布的《2016年急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[3]和美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心力衰竭协会(HFSA)联合发布的《2017年心力衰竭管理指南》^[4]均已将沙库巴曲缬沙坦作为治疗心力衰竭的I类推荐药物,即对于ACEI、 β 受体阻滞药和醛固酮受体拮抗药(MRA)优化治疗效果不佳的非卧床慢性心力衰竭患者,推荐使用沙库巴曲缬沙坦替代ACEI。该药于2017年7月经国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准在我国上市,并已逐步应用于临床,但现有临床证据大多数来源于欧美人群,国内相关研究较少。因此,为了解心血管内科心力衰竭患者的沙库巴曲缬沙坦的应用现状,现将苏州大学附属第一医院(以下简称“我院”)2017年10月—2018年6月该药的使用情况进行回顾性分析,以期为其规范化应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统调取2017年10月—2018年6月我院心血管内科使用沙库巴曲缬沙坦治疗的心力衰竭住院患者的电子病历资料。

1.2 信息采集

查看患者电子病历,采集下列信息:①基本情况,包括性别、年龄、临床诊断及住院时间等;②沙库巴曲缬沙坦使用情况,包括起始剂量、剂量调整周期、用药时间、维持剂量、与ACEI或血管紧张素II受体拮抗药(ARB)间的转换及不良反应等;③体征及实验室检查情况,包括血压、左心室射血分数(LVEF)、肝肾功能、血凝常规及电解质等。

1.3 评价方法

结合药品说明书及《2016年急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[3]和《2017年心力衰竭管理指南》^[4]对患者住院期间沙库巴曲缬沙坦的临床应用情况进行合理性评价,具体评价标准如下:①适应证,包括LVEF降低的慢性心力衰竭成人患者[纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为II~IV级,且LVEF \leq 40%];②禁忌证,包括血钾 $>$ 5.4 mmol/L、肾小球滤过率(eGFR) $<$ 15 mL/(min \cdot 1.73 m²)、重度肝功能损害(Child-Pugh分级为C级);③起始剂量,包括50 mg, bid [用药前未服用或服用低剂量ACEI或ARB、收缩压(SBP)为100~110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、eGFR为15~60 mL/(min \cdot 1.73 m²)、Child-Pugh分级为B级]或100 mg, bid(用药前已服用常规剂量ACEI或ARB);④与ACEI或ARB间的转换,包括与ACEI应间隔36 h,与ARB应间隔24 h;⑤靶剂量,达药品说明书最大剂量(即目标剂量)200 mg, bid或95 mmHg $<$ SBP $<$ 100 mmHg或60 mmHg $<$ 舒张压(DBP) $<$ 65 mmHg;⑥不良反应,包括在使用该药后出现的低血压、高钾血症、肾功能损害、血管性水肿等。

1.4 数据处理

应用SPSS 20.0软件对数据进行分析。计量资料以

$\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率表示。

2 结果

2.1 患者基本情况

2017年10月—2018年6月,我院共有61例患者使用了沙库巴曲缬沙坦,其中男性42例(68.85%),女性19例(31.15%);年龄为23~90岁,平均为(63.80 \pm 14.50)岁,其中年龄 $>$ 65岁的有32例(52.46%);原发疾病包括冠心病26例(42.62%),心肌病16例(26.23%),高血压9例(14.75%),心律失常5例(8.20%),心脏瓣膜病3例(4.92%),房间隔缺损1例(1.64%),病毒性心肌炎1例(1.64%);用药前LVEF为19%~67%,平均为(36 \pm 12)%;血钾为3.11~5.85 mmol/L,平均为(4.09 \pm 0.52) mmol/L;eGFR为8.57~141.82 mL/(min \cdot 1.73 m²),平均为(67.11 \pm 29.01) mL/(min \cdot 1.73 m²);住院时间为2~57 d,平均为(13.11 \pm 10.87)d;沙库巴曲缬沙坦使用时间为1~57 d,平均为(10.04 \pm 9.86)d,其中使用时间 \geq 14 d的有8例(13.11%)。

2.2 药物使用情况

2.2.1 适应证与禁忌证 无适应证(LVEF $>$ 40%)使用的有7例(11.48%);存在用药禁忌证的有5例(8.20%),其中血钾 $>$ 5.4 mmol/L的有3例(4.92%),eGFR $<$ 15 mL/(min \cdot 1.73 m²)的有1例(1.64%),Child-Pugh分级为C级的有1例(1.64%)。

2.2.2 用法用量 61例患者中起始剂量为12.5、25、50、100 mg的分别有2例(3.28%)、14例(22.95%)、40例(65.57%)、5例(8.20%),qd、bid、tid给药的分别有2例(3.28%)、57例(93.44%)、2例(3.28%),结果见表1。初始剂量不合理的有34例(55.74%),其中12.5、25 mg的分别有2例(3.28%)、14例(22.95%),应使用50 mg但实际予以100 mg的有3例(4.92%),应使用100 mg但实际予以50 mg的有15例(24.59%);给药频次不合理的有4例(6.56%),其中qd和tid各有2例(均为3.28%)。

表1 61例患者沙库巴曲缬沙坦的用法用量

Tab 1 Usage and dosage of sacubitril valsartan in 61 patients

| 初始治疗方案 | 维持治疗方案 | 例数,例 | 占比,% |
|--------------|------------------------------------|------|-------|
| 12.5 mg, bid | 12.5 mg, bid | 1 | 1.64 |
| | 减量至12.5 mg, qd | 1 | 1.64 |
| 25 mg, bid | 25 mg, bid | 11 | 18.03 |
| | 增量至50 mg, bid | 1 | 1.64 |
| | 增量至25 mg, tid;再增量至50 mg, bid | 1 | 1.64 |
| | 增量至25 mg, tid;再增量至100 mg, bid | 1 | 1.64 |
| 50 mg, bid | 50 mg, bid | 32 | 52.46 |
| | 减量至25 mg, bid | 2 | 3.28 |
| | 增量至100 mg, bid | 4 | 6.56 |
| | 增量至100 mg, bid;再减量至100 mg, qd | 1 | 1.64 |
| | 增量至早100 mg, 晚50 mg;再增量至100 mg, bid | 1 | 1.64 |
| 100 mg, bid | 100 mg, bid | 4 | 6.56 |
| | 减量至50 mg, bid | 1 | 1.64 |
| 合计 | | 61 | 100 |

2.2.3 药物间的转换 61例患者中有15例(24.59%)存在与ACEI转换的情况,其中7例(46.67%)转换不合理,

分别为未在最后一剂ACEI停用36 h内换用沙库巴曲缬沙坦的5例(71.43%)、未在最后一剂沙库巴曲缬沙坦停用36 h内换用ACEI的1例(14.29%)和同时使用ACEI和沙库巴曲缬沙坦4 d后停用ACEI的1例(14.29%);有14例(22.95%)存在与ARB转换的情况,其中2例(14.29%)转换不合理,分别为在最后一剂ARB停用36 h换用沙库巴曲缬沙坦的1例(50.00%)和同时使用ARB和沙库巴曲缬沙坦6 d后停用ARB的1例(50.00%)。

2.3 不良反应

有9例(14.75%)患者用药期间出现了不良反应,其中低血压7例(11.48%)、高钾血症2例(3.28%)。

2.4 靶剂量达标率

所有患者均未达目标剂量200 mg, bid。但有27例患者血压达标($95 \text{ mmHg} < \text{SBP} < 100 \text{ mmHg}$ 或 $60 \text{ mmHg} < \text{DBP} < 65 \text{ mmHg}$),故靶剂量达标率为44.26%。

2.5 典型病例

患者,男性,26岁,诊断为“扩张型心肌病(NYHA心功能分级为Ⅳ级),阵发性室上性心动过速”,血钾为 4.74 mmol/L , eGFR为 $102.39 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, Child-Pugh分级为C级, LVEF为22%, 血压为 $102/72 \text{ mmHg}$ 。予沙库巴曲缬沙坦25 mg, bid, 用药6 d后,测血压为 $103/64 \text{ mmHg}$;增量至25 mg, tid, 用药9 d后,测血压为 $110/78 \text{ mmHg}$;再次增量至100 mg, bid, 用药3 d后加用缬沙坦80 mg, qd, 联用6 d后停用缬沙坦,测血压为 $110/70 \text{ mmHg}$ 。该患者存在用药禁忌证(Child-Pugh分级为C级)、初始剂量不合理(用药剂量为25 mg)、给药频次不合理(tid)和联合用药不合理(联用ARB)。

3 讨论

心力衰竭为各种心脏疾病的严重和终末阶段,尽管患者接受了ACEI、 β 受体阻滞药和MRA组成的“金三角”方案^[5],但其5年病死率仍高达50%以上^[6-9]。沙库巴曲缬沙坦是沙库巴曲和缬沙坦两种成分以摩尔比1:1结合而成,但二者并非简单地混合,而是以钠盐复合物的形式存在^[10]。由于其兼有肾素-血管紧张素系统和脑啡肽酶的双重抑制作用,因此能同时产生对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、钠潴留和心肌重构等病理生理学改变的作用^[11]。

奥马曲拉是全球首个血管紧张素转换酶脑啡肽酶抑制剂^[12]。有研究表明,使用奥马曲拉40 mg, qd,并不能使脑啡肽酶在24 h内得到最佳抑制效果^[13]。而有研究表明,使用沙库巴曲缬沙坦400 mg, qd和200 mg, qd均可明显降低血压^[14]。为了达到既能24 h持续抑制脑啡肽酶,又能同时降低给药后低血压的发生风险,建议沙库巴曲缬沙坦的给药频次为bid^[15]。此外,沙库巴曲缬沙坦在其使用过程中最特殊的一点是与ACEI类药物转换需间隔36 h^[16]。因有研究显示,奥马曲拉可导致血管性水肿的发生风险明显增加^[13,17];进一步研究发现,导致

这种风险增加的原因可能是由于该药抑制了多种降解缓激肽的酶,如血管紧张素转换酶、氨基肽酶P和脑啡肽酶^[18-19]。本研究结果显示,61例患者中初始剂量不合理的有34例(55.74%),给药频次不合理的有4例(6.56%),与ACEI转换时机不合理的有7例(11.48%),与ARB转换时机不合理的有2例(3.28%)。虽然部分患者是由于血压偏低而予以较小剂量作为起始剂量或调整用药频次为qd,但上述用法用量仍缺少相关循证医学证据,故笔者认为仍应按药品说明书和相关指南^[3-4]要求给药。2018年发布的《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[20]中提及对于慢性心力衰竭患者,使用沙库巴曲缬沙坦的起始剂量为25 mg,这可能与种族差异导致的对药物敏感性不同有关。此外,在与ACEI或ARB的转换方面,临床可能更多地是关注从ACEI转换为沙库巴曲缬沙坦,而从沙库巴曲缬沙坦转换为ACEI时需间隔36 h则往往会被忽略;此外,沙库巴曲缬沙坦与ARB进行转换时并不需要间隔36 h。上述问题均应引起临床的重视。

有研究显示,沙库巴曲缬沙坦200 mg, bid给药后所提供的缬沙坦暴露量与缬沙坦单药160 mg, bid相似^[15],而后者是治疗心力衰竭和心肌梗死的推荐剂量^[21-22]。另有研究结果显示,有76%的患者达到了沙库巴曲缬沙坦目标剂量200 mg, bid,并保持至研究结束^[2]。该研究中有353例(4.2%)中国患者进入意向性分析,亚组分析结果显示,中国患者服用沙库巴曲缬沙坦的平均日剂量和平均暴露时间与整体人群相似,虽然低血压更多见,但无患者因此终止治疗^[23]。本研究结果显示,61例使用沙库巴曲缬沙坦的患者中靶剂量达标率为44.26%,均为血压达目标范围,未有达目标剂量200 mg, bid的患者,这与前期我院住院心力衰竭患者ACEI/ARB的剂量达标率78.6%^[24]相比,还有一定差距,可能与其初始给药剂量较小有关,可在门诊随访过程中视血压情况增加剂量以进一步改善预后。

本研究结果还显示,61例患者沙库巴曲缬沙坦的使用与《2016年急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[3]和《2017年心力衰竭管理指南》^[4]的要求存在一定差距,主要表现在适应证、禁忌证、用法用量和药物转换等方面,尤其是初始给药剂量普遍偏低。由于沙库巴曲缬沙坦在我国上市时间尚短,因此应用的患者数和临床经验均相对较少,故建议在医师工作站中增加该药与ACEI类药物转换的医嘱模板,并将该药的适应证、禁忌证和用法用量添加至我院中心审方系统的审方规则中进行实时审方。同时,药师也应及时掌握新药信息,当医院引进新药时应在相关临床科室对其合理使用进行宣讲,并在查房和药学监护过程中加强对新药临床使用的关注,尤其是用法用量和不良反应;一旦发现不合理现象应及时干预,并对其临床应用进行定期点评、分析和总结。

参考文献

- [1] 李小荣,郑旭辉,李新立.血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭治疗中的研究进展及展望[J].中国循环杂志,2018,33(2):195-198.
- [2] MCMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [3] PONIKOWSKI P, VOORS AA, ANKER SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
- [4] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *J Card Fail*, 2017, 23(8):628-651.
- [5] 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.
- [6] LEVY D, KENCHIAH S, LARSON MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(18):1397-1402.
- [7] ROGER VL, WESTON SA, REDFIELD MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population[J]. *JAMA*, 2004, 292(3):344-350.
- [8] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16):147-239.
- [9] GO AS, MOZAFFARIAN D, ROGER VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(3):28-292.
- [10] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4):401-414.
- [11] MILLS J, VARDENY O. The role of neprilysin inhibitors in cardiovascular disease[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2015, 12(6):389-394.
- [12] ROULEAU JL, PFEFFER MA, STEWART DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9230):615-620.
- [13] PACKER M, CALIFF RM, KONSTAM MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)[J]. *Circulation*, 2002, 106(8):920-926.
- [14] RUILOPE LM, DUKAT A, BÖHM M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study[I]. *Lancet*, 2010, 375(9722):1255-1266.
- [15] MCMURRAY JJ, PACKER M, DESAI AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(9):1062-1073.
- [16] CANNON JA, SHEN L, JHUND PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(1):129-137.
- [17] KOSTIS JB, PACKER M, BLACK HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2):103-111.
- [18] FRYER RM, SEGRETI J, BANFOR PN, et al. Effect of bradykinin metabolism inhibitors on evoked hypotension in rats: rank efficacy of enzymes associated with bradykinin-mediated angioedema[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(5):947-955.
- [19] VON LUEDER TG, SANGARALINGHAM SJ, WANG BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3):594-605.
- [20] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组.中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J].临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.
- [21] COHN JN, TOGNONI G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23):1667-1675.
- [22] PFEFFER MA, MCMURRAY JJ, VELAZQUEZ EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20):1893-1906.
- [23] 崔晓通,周京敏,葛均波. PARADIGM-HF 研究结果解读[J].中国循环杂志,2018,33(2):203-205.
- [24] 李静,谢诚.慢性心力衰竭患者神经内分泌抑制剂应用调查与分析[J].中国全科医学,2014,17(7):839-845.

(收稿日期:2018-07-23 修回日期:2019-01-29)
(编辑:余庆华)