

临床药师参与心衰合并慢性肾脏病药物治疗1例

胡扬¹, 夏彬一², 徐小微¹, 田庄^{3*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 3. 心血管内科, 北京 100730; 2. 贵州医科大学附属医院 药剂科, 贵阳 550001

【摘要】 本文介绍了临床药师在参与1例心衰合并慢性肾脏疾病患者的治疗过程中运用药学知识、通过检索相关文献, 为医师提供治疗方案调整意见的实践经验; 指出应权衡心衰和慢性肾脏疾病药物治疗的有效性和安全性, 将治疗方案调整为氯吡格雷、阿托伐他汀、美托洛尔、坎地沙坦、托伐普坦、托拉塞米长期服用。在随访期间, 患者心衰的临床症状明显改善, 右心房和右心室恢复正常, 肾功能未进一步恶化。此病例提示临床药师应参与到特殊人群的药物治疗中, 协助医师制定个体化的治疗方案, 使患者受益最大化。

【关键词】 临床药师; 心力衰竭; 慢性肾脏病; 药学服务; 腹膜透析

【中图分类号】 R541.6; R692

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)09-0071-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.014

A case of clinical pharmacists participated in the treatment of heart failure with chronic kidney disease

HU Yang¹, XIA Bin-yi², XU Xiao-wei¹, TIAN Zhuang^{3*}

1. Department of Pharmacy, 3. Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Gui Zhou Medical University, Guiyang 550001, China

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是心力衰竭最常见的合并症之一, 两者互为危险因素, 合并CKD的心衰患者常预后不良。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensinⅡ receptor blockers, ARB)、盐皮质激素受体拮抗剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)类和利尿剂, 均可能导致肾功能恶化, 且缺乏大样本量的临床试验证明这些药物在CKD 4-5期患者中的安全性。故治疗此类患者需多学科合作并密切全程管理, 在优化心衰治疗的同时不致肾功能恶化, 还要改善预后, 降低死亡率。本文通过分析临床药师在参与1例心衰合并CKD患者的治疗过程中运用药学知识, 并通过检索相关文献依据, 为医师提供治疗方案的调整意见, 以期为医药联合门诊提供高质量的药学服务发挥积极作用。

1 病例介绍

患者, 男, 76岁, 体重66 kg, 主因“胸闷、憋气1年、四肢重度水肿3月余”入院。现该患者心功能Ⅲ~Ⅳ级(纽约心脏病协会分级), 右下肺呼吸音低, 左下肺闻及少许湿罗音, 双上肢、腰骶部、双下肢重度凹陷性水肿。患者既往高血压20年、高脂血症10年、肾功能不全(多囊肾)30年, 血清肌酐浓度(serum creatinine concentration, SCr)波动在200~500 μmol/L, 否认糖尿病等其他慢性病史, 否认食物、药物过敏史。

2 治疗经过

患者2017年10月就诊于当地医院, 超声心动图(echocardiography, Echo)示节段性室壁运动异常,

*通信作者: 田庄, E-mail: tianzhuangcn@sina.com

左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)约50%左右,考虑冠心病可能性大,SCr约400 $\mu\text{mol/L}$ 。患者未行冠脉造影术,给予冠心病二级预防方案,患者依从性较好,能够规律服药。2018年4月起患者间断出现胸闷、憋气、咳嗽、咳血性泡沫痰,夜间不能平卧、端坐呼吸,活动耐量逐渐下降,12月起患者逐渐出现四肢水肿,尿量减少,每日约80~500 mL。期间给予呋塞米、托拉塞米利尿,症状缓解不明显,患者活动耐量下降,心功能Ⅲ~Ⅳ级。2019年2月4日当地医院Echo检查示节段性室壁运动异常、LVEF 36%。

为进一步诊治,该患者于2019年2月26日于北京协和医院(以下简称我院)心血管内科就诊。辅助检查示:氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)>35 000 ng/L;心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTn I) 0.052 $\mu\text{g/L}$; SCr 618 $\mu\text{mol/L}$; 血钾 5.0 mmol/L。入院后继续予冠心病二级预防,口服阿司匹林肠溶片 100 mg qd 和氯吡格雷 75 mg qd 联合抗血小板、阿托伐他汀 20 mg qn 降脂、美托洛尔缓释片 11.875 mg qd 控制心率及抗心室重构、单硝酸异山梨酯 60 mg qd 缓解心绞痛症状。患者全身浮肿,容量负荷过重,予托伐普坦 15 mg q12 h、呋塞米注射液 140 mg+氯化钠注射液 6 mL 静脉泵入利尿,维持出入量负平衡 500~1000 mL,体重每天下降 0.5 kg 至干体重。因患者 SCr 618 $\mu\text{mol/L}$ 暂缓冠脉造影术,治疗以缓解心衰症状为主。3月15日患者行首次腹膜透析替代治疗后,胸闷、憋气症状改善,夜间可平卧入睡,双下肢轻度水肿,活动耐量改善,于3月21日出院。出院时利尿剂更换为布美他尼片 2 mg qd,其余用药同前。患者出院2个月后随诊心血管内科医药联合门诊,药物治疗方案调整为氯吡格雷 75 mg qd、阿托伐他汀 20 mg qn、单硝酸异山梨酯 60 mg qd、美托洛尔缓释片 11.875 mg qd、坎地沙坦 8 mg qd、托伐普坦 15 mg qd、托拉塞米 40 mg bid。出院8个月药师查询医院信息系统随访,患者肾功能未继续恶化,SCr 约 500 $\mu\text{mol/L}$,心衰临床症状未再发。Echo 示左心房增大、左心室收缩功能减低,LVEF 33%。较3月出院时,右心房、右心室已恢复至正常大小。

3 药物分析与用药讨论

患者临床诊断明确是冠心病致心衰合并CKD,依据简化MDRD方程^[1]估算患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)为 8.19 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$,CKD 5期,现行腹膜透析替代治疗。冠心病及心衰的治疗药物针对该类患者的循证证据较少。临床药师通过和医师的合作查询Micromedex、UpToDate、Lexicomp数据库及相关文献,进一步制定患者的临床症状优化药物治疗方案。

3.1 药物分析

3.1.1 抗血小板药物 常用的口服抗血小板药有阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛。一项纳入287个研究共135 000例患者(2704例透析患者)的Meta分析显示,阿司匹林(每日75~150 mg)可降低透析患者的严重心血管事件风险41%,颅内出血未明显增加^[2]。2017年欧洲心脏病学会《ST段抬高型急性心梗(STEMI)管理指南》^[3]对CKD 4~5期ST段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者使用阿司匹林推荐强度是IA级。我国阿司匹林肠溶片说明书(最新修订日期:2018年11月8日)对eGFR<10 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 患者为禁用,氯吡格雷说明书(最新修订日期:2018年2月13日)提示CKD患者慎用。Bonello等^[4]认为替格瑞洛90 mg bid可能对轻中度CKD患者有益,但该研究未包括CKD 4期以上及透析的患者。因缺乏数据支持,国内外指南均不推荐CKD 5期患者使用替格瑞洛。本例患者无双联抗血小板指征,再结合高龄、高血压、CKD 5期、腹膜透析等因素,药师建议对本例患者暂停阿司匹林,仅用氯吡格雷75 mg qd预防血栓形成,因不经腹膜透析清除,建议可透析前服用,医师在评估患者临床和药物治疗基础上接受该建议。

3.1.2 β 受体阻滞剂 临床试验^[5]已证实射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者长期应用 β 受体阻滞剂能改善预后,国内外心衰指南推荐强度是IA级,但临床试验未包括CKD 4~5期患者。《美国肾脏病与透析患者生存质量指导指南》^[6](The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI)建议可

对急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)伴透析患者使用 β 受体阻滞剂,但应根据药物是否经肾脏排泄或透析清除来调整剂量。

临床药师从药物代谢动力学角度分析临床上几种常用的 β 受体阻滞剂,指出美托洛尔5%经肾脏代谢而卡维地洛不经肾脏代谢,对CKD患者均无需调整剂量;比索洛尔50%经肾脏代谢,需根据eGFR调整剂量。卡维地洛为亲脂性,蛋白结合率高达98%,不经透析清除;美托洛尔为水溶性,比索洛尔的蛋白结合率为30%,两者均可部分经透析清除,需透析后服用。医师考虑患者存在心衰恶化风险,药师则结合药物代谢动力学特点,建议患者在透析后服用美托洛尔,起始给予小剂量琥珀酸美托洛尔,并逐渐增至靶剂量。

3.1.3 利尿剂 利尿剂治疗常有肾功能恶化(SCr增加 $>26.5 \mu\text{mol/L}$ 或升高25%,或eGFR降低20%)^[7-9]。袢利尿剂是心衰患者的首选利尿药,一项开放性随机试验^[10]和上市后观察性研究^[11]结果显示,心衰患者口服托拉塞米比呋塞米更有益。噻嗪类利尿剂作用较弱,eGFR $<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时基本无利尿作用,仅适用于轻度体液潴留的心衰患者。临床主要应用保钾利尿剂螺内酯20 mg qd改善心肌重构,但CKD 4-5期患者使用时需注意高钾血症的发生。

血管加压素 V_2 受体拮抗剂排水作用强,且不影响钠和钾的排泄,代表药物托伐普坦可安全用于CKD 5期患者,与袢利尿剂合用可减少袢利尿剂的剂量^[12]。

对于利尿剂的使用,医师和药师的方案一致,本例患者同时服用托拉塞米和托伐普坦行利尿治疗,2种药均不经透析清除。本例患者腹膜透析时水的负平衡约500~1000 mL,体重有所增长。使用此利尿方案后,每日可有1000~1500 mL尿量。

3.1.4 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 ACEI/ARB是治疗HFrEF的一线药物,明确具有肾脏保护作用,但对HFrEF合并严重肾功能不全患者服用是否安全无足够证据。

CKD患者使用ACEI/ARB的最大问题之一是肾功能恶化。Ponikowski等^[13]指出,无绝对SCr上限禁用ACEI/ARB,但当SCr $>221 \mu\text{mol/L}$ 时需慎用。部分研究^[14-16]显示,HFrEF合并严重肾功能不全患者ACEI/ARB使用时间和预后程度呈正相关,腹膜透析患者使

用ACEI/ARB可减缓残余肾功能丧失速度。权衡药物的有效性和安全性,医师和药师讨论对本例患者启用ACEI/ARB治疗。在药物选择方案上,选择经肝肾双通道排泄或经肾排泄比例较小的ACEI类,如福辛普利、雷米普利和ARB类可降低肾衰竭的发生率。ARB在预防左心室重构和减少心血管病死率、心肌梗死、卒中和因心力衰竭住院方面的作用与ACEI相当。且中国人群对ARB的耐受性较好,咳嗽等不良反应发生率较低^[17]。CKD 4-5期患者无需调整ACEI/ARB的剂量,药师考虑ARB因蛋白结合率高不经透析清除,故本例患者选择坎地沙坦服用,服用期间应密切监测肾功能及血钾水平。

3.1.5 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 本类药物有ARB和脑啡肽酶抑制剂的作用,代表药物是沙库巴曲缬沙坦。PARADIGM-HF试验^[18]次要终点分析发现,CKD合并HFrEF患者使用沙库巴曲缬沙坦比使用依那普利eGFR下降速度慢,但该研究不包括CKD 4-5期的患者。中国台湾地区和意大利的真实世界研究^[19-20]证实,CKD 4-5期合并HFrEF患者使用沙库巴曲缬沙坦的有效性,且该药可减缓CKD进展。沙库巴曲缬沙坦对CKD 4-5期的患者是否受益需更多研究证实,本例患者暂缓启用沙库巴曲缬沙坦治疗。

3.1.6 他汀类 药师梳理和对比分析了几种常用的他汀类药物后认为,患者自2017年服用的阿托伐他汀仅2%经肾排泄,无需根据eGFR调整剂量,基本不被透析清除。药师和医师一致认为可继续服用。

3.2 患者教育

本例患者心衰合并CKD,需积极调整生活方式,药师通过门诊随访和微信随访2种方式,强调心衰患者的健康教育,告知患者饮食上应严格限钠(每日钠盐 $<2 \text{ g}$)、限水,坚持低脂饮食。指导患者需每日准确记录体重、24 h尿量、心率、血压及水肿情况,保持体重恒定。强调目前所用药物的必要性及药物停用带来的后果,并指导患者定期复查相关检验项目,让患者亲自参与到心衰管理中,这样既有助于提高患者用药的依从性,又能保障患者用药安全有效。

综上所述,针对透析患者用药时需考虑2点:首先,因肾脏已失去功能,患者用药调整剂量应避免过量暴露和药物毒性;其次,经透析的药物清除,应为透

析患者选择合适的用药时机。本例患者涉及腹膜透析替代治疗后抗心衰药物治疗方案的调整。治疗心衰的药物如ACEI/ARB类、盐皮质激素受体拮抗剂、ARNI类药物和利尿剂,均可能导致急性肾损伤,对心衰合并透析患者使用这些药物,存在是否会损伤透析患者残余肾功能的顾虑。就用药安全性、有效性及所用药物能否改善患者预后方面,临床药师通过文献复习、查询指南及Micromedex、UpToDate、Lexicomp数据库等,和医师就各自侧重点提出本例患者的药物治疗调整方案,与医师共同优化患者的药物治疗方案。

在对本例患者的治疗中,最大的意义是凸显了临床药师在慢病特殊人群药物治疗中的作用。在心血管内科医药联合门诊中,临床药师可借助药专业知识、协助医师分析患者病情,积极参与慢病特殊人群的药物治疗方案调整,及时查阅相关权威治疗证据,为医师提供治疗方案调整意见;指导患者合理用药,提高其用药依从性,通过个体化药学服务,减少不良反应的发生,保证临床治疗效果。心血管专业临床药师是慢病管理团队中的一员,应发挥药师优势,与医师共同优化药物治疗方案,使患者受益最大化,提升心衰患者的生活质量。

【参考文献】

- [1] Washam J B, Herzog C A, Beitelshes A L, et al. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the american heart association[J]. *Circulation*, 2015, 131(12):1123-1149.
- [2] Collaboration A T. Collaborative Meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients[J]. *BMJ Clinical Research*, 2002, 324(7329):71-86.
- [3] Borja I, Stefan J, Stefan A, et al. 2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-Segment Elevation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 229-313.
- [4] Bonello L, Laine M, Lemesle G, et al. Meta-analysis of potent P2Y₁₂-ADP receptor antagonist therapy compared to clopidogrel therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(10): 1839-1846.
- [5] Packer M, Coats A J, Fowler M B, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):1651,1658.
- [6] 贾凤玉,孟建中. 慢性肾脏病(透析)患者的心血管疾病诊疗指南解读[J]. *中国血液净化*, 2011, 10(10):570-575.
- [7] 中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(1):8.
- [8] 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.
- [9] Felker G M, Lee K L, Bull D A, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9):797-805.
- [10] Murray M D, Deer M M, Ferguson J A, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure[J]. *Am J Med*, 2001, 111(7):513-520.
- [11] Cosín J, Díez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(4):507-513.
- [12] 朱文玲. 心力衰竭伴肾功能不良的治疗策略[J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(10):15-19.
- [13] Ponikowski P, Ronco C, Anker S D. Cardiorenal syndromes: recommendations from clinical practice guidelines: the cardiologist's view[J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 165:145-152.
- [14] Yong J S, Chull C S, Hwan B M, et al. Effect of renin-angiotensin system blockade in patients with severe renal insufficiency and heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 266(1):180-186.
- [15] Li H F, See L C, Chan Y M, et al. End stage renal disease patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may reduce the risk of mortality: a taiwanese nationwide cohort study[J]. *Intern Med J*, 2018, 48(9):1123-1132.
- [16] Liu Y, Ma X, Zheng J, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a Meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMC Nephrology*, 2017, 18(1):206.
- [17] 李建平,魏盟,严晓伟,等. 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂在冠心病患者中的临床应用建议(2018)[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2018, 26(8):421-424.
- [18] Matthew J, Braden M. Neprilysin inhibitor and effects on kidney function and surrogates of cardiovascular risk in chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(15):1515-1518.
- [19] Chang H Y, Feng A N, Fong M C, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4): 372-380.
- [20] Spannella F, Marini M, Giulietti F, et al. Renal effects sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study[J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(8):1287-1297.

收稿日期:2020-01-03

本文编辑:蒋少薇