

## 沙库巴曲缬沙坦钠相关不良反应文献分析

白婷,杨蕊\*,朱琳,惠娇娇,何青青,梁乐,田娜妮,李霄

咸阳市第一人民医院 药学部,陕西 咸阳 712000

**【摘要】目的** 总结沙库巴曲缬沙坦钠不良反应(ADR)发生的规律、特点,为临床安全用药提供参考。**方法** 检索沙库巴曲缬沙坦钠自上市以来国内外发表的关于其ADR的病例报道,按照患者性别、年龄、用药情况、ADR发生的时间、临床表现及处理方法等进行统计分析。**结果** 共纳入21篇文献,涉及31例患者,男性23例,女性8例;患者年龄在70~79岁占比最高,为35.48%;ADR发生时间最短的为用药12 h,最长的为用药10个月,其中发生时间为用药1~10 d的比例最高(35.48%);ADR累及器官/系统有9个,其中最多的为心血管系统,占比44.12%;ADR类型为新的严重ADR占比最高为38.71%,其次为新的一般ADR,占比25.81%;20例患者经停药或停药并对症处理后痊愈,7例患者经停药并对症处理后好转,3例患者后期因原发病加重而死亡,1例患者经停药并对症处理后未好转。**结论** 临床在使用沙库巴曲缬沙坦期间,应密切监测该药相关的ADR,尤其是用药早期和老年男性患者,监测患者血压、肾功、心电图等,以便早期识别ADR。

**【关键词】** 沙库巴曲缬沙坦钠;药品不良反应;文献分析

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2022)09-0082-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.016

## Literature analysis of adverse reactions associated with sacubitril/valsartan

BAI Ting, YANG Rui\*, ZHU Lin, HUI Jiao-jiao, HE Qing-qing, LIANG Le, TIAN Na-ni, LI Xiao

Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China

**【Abstract】Objective** To summarize the characteristics of the adverse drug reaction (ADR) of sacubitril/valsartan, in order to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Searching for ADR case reports of sacubitril/valsartan published at home and abroad since it was marketed, statistical analysis was performed according to gender, age, medication status, time of adverse reactions, clinical manifestations, and treatment methods of patients. **Results** A total of 21 articles were included, involving 31 patients, 23 males and 8 females. Patients aged 70–79 years had the highest proportion, accounting for 35.48%. The shortest occurrence time of adverse reactions was 12 hours and the longest was 10 months, among them, the highest proportion of occurrence time is 1–10 d after medication (35.48%). There are 9 organs/systems involved in adverse reactions, of which the cardiovascular system is the most common, accounting for 44.12%. New and severe ADR accounts for 38.71%, followed by new general ADR (25.81%). Twenty patients recovered after drug withdrawal or drug withdrawal and symptomatic treatment, 7 patients improved after drug withdrawal and symptomatic treatment, of which 3 patients died due to aggravation of the primary disease in the later period, and 1 patient did not improve after drug withdrawal and symptomatic treatment. **Conclusion** Clinical use of sacubitril/valsartan should be closely monitored for potential ADR, especially during therapy initiation and in elderly male patients, and the blood pressure, renal function and electrocardiogram of patients should be monitored so as to identify ADR early.

**【Key words】** sacubitril/valsartan; adverse drug reactions; literature analysis

沙库巴曲缬沙坦钠是由脑啡肽酶(neprilysin, NEP)抑制剂沙库巴曲和缬沙坦按摩尔比1:1组成的新型

单一共晶体,其具有扩血管、降血压、促进尿钠排泄等作用<sup>[1]</sup>,现已被批准用于治疗高血压、心力衰竭的常

\*通信作者:杨蕊,主管药师,硕士,研究方向:临床药学。E-mail:1406647224@qq.com

用药物之一<sup>[2]</sup>。由于沙库巴曲缬沙坦钠在治疗心衰和高血压方面疗效确切,现已得到国内外多个国家指南推荐<sup>[3-6]</sup>。随着该药在临床中的应用,其不良反应(adverse drug reaction, ADR)的个案报道也在日益增多,且主要为国外报道。本研究收集了沙库巴曲缬沙坦钠自上市以来所致ADR的文献,并对其进行统计分析,以期临床安全用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索万方、中国知网、维普、中国生物医学文献服务系统、Embase、PubMed、Web of Science 数据库,收集沙库巴曲缬沙坦钠ADR相关的文献,排除重复报道、无ADR发生过程描述的临床研究、综述性文献以及无法查阅全文的文献,检索日期自沙库巴曲缬沙坦钠上市至2022年1月15日。

### 1.2 方法

**1.2.1 检索方法** 中文数据库以沙库巴曲缬沙坦、诺欣妥、ADR为检索词,英文数据库以Sacubitril/Valsartan、Entresto、LCZ696、adverse reaction、induced、related、associated为检索词,采用主题词与关键词相结合的方式检索各个数据库。

**1.2.2 观察指标** 采用回顾性分析方法,阅读所收集的文献,利用Microsoft Excel 软件统计每例ADR基本信息(报道国家、年龄、性别)、既往病史、用药原因、用药情况(药品名称、用法用量)、ADR名称、ADR发生时间、处理措施以及转归、关联性评价结果,总结分析沙库巴曲缬沙坦致ADR发生的临床特点及可能机制。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

共纳入21篇ADR文献<sup>[7-27]</sup>,涉及31例患者,报道国家及例数分别为中国4例、美国8例、加拿大3例、法国3例、澳大利亚3例、韩国1例、荷兰2例、西班牙6例、土耳其1例。其中男性23例,占比74.19%,女性8例,占比25.81%,年龄为15~84岁,平均年龄为63.8岁,70~79年龄段的占比最高,为35.48%。根据我国药物ADR关联性评价原则<sup>[28]</sup>,很可能有24例,

可能的4例,肯定的3例。

### 2.2 沙库巴曲缬沙坦钠用药剂量及用药原因

本文所纳入文献中沙库巴曲缬沙坦钠的规格为50 mg(沙库巴曲24 mg/缬沙坦26 mg)和100 mg(沙库巴曲49 mg/缬沙坦51 mg),个别病例用药规格不详。本品推荐起始剂量为每次100 mg,每日2次;未服用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blockers, ARB)的患者,推荐本品的起始剂量为50 mg,每日2次;中度肝肾功能不全和收缩压100~110 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的患者,考虑起始剂量为50 mg,每日2次;目标维持剂量200 mg,每日2次。本研究中的25例(占比80.65%)病例用药剂量符合说明书推荐,1例给药剂量不符合说明书推荐,5例报道中未提及给药剂量。26例患者用药原因为射血分数减低的心力衰竭,3例为扩张性心肌病,2例为缺血性心脏病,其用药原因均合理。

### 2.3 不良反应发生时间

本研究中,ADR发生时间最短的为用药2 h,最长的为用药10个月,ADR发生时间为用药1~10 d的有11例,占比最高为35.48%,其次为用药<1 d的有5例,占比为16.13%。

### 2.4 不良反应累及器官/系统

本研究中,沙库巴曲缬沙坦钠ADR累及9个器官/系统,34例次,其中有3个病例的ADR累及2个器官/系统,累及器官/系统最高的为心血管系统,占比44.12%,其次为肌肉骨骼肌系统,占比14.71%,见表1。

### 2.5 不良反应类型

ADR类型分为已知一般、新的一般、已知严重、新的严重4种类型,本研究中,沙库巴曲缬沙坦钠引起的新的严重ADR占比最高为38.71%,其临床表现主要有:横纹肌溶解(6.45%);小肠梗阻(3.23%);晕厥和心室颤动(3.23%);低血糖(3.23%);低钠血症(3.23%);虚构、偏执、妄想、幻觉和睡眠障碍(3.23%);心悸和房性心动过速(3.23%);持续性和非持续性室性心动过速(12.90%)。其次为新的一般,占比25.81%,临床表现(例数)主要有:鼻瘙痒(9.68%)、不自主肌肉运动(9.68%)、头痛(3.23%)和心率下降(3.23%)。

表1 34例次不良反应累及器官/系统

累及系统/器官	例次(%)	临床表现
心血管系统	15(44.12)	心悸、心室颤动、室性早搏、心脏骤停、心源性休克、持续室性心动过速、低血压、房性心动过速、血管麻痹、心力衰竭
神经系统	3(8.82)	反复晕厥、虚构、偏执、妄想、幻觉和睡眠障碍、头痛
皮肤及其附件	1(2.94)	皮疹、瘙痒
泌尿系统	3(8.82)	急性肾功能衰竭、急性肾小管坏死
肌肉骨骼肌系统	5(14.71)	横纹肌溶解、不自主肌肉运动
消化系统	1(2.94)	小肠梗阻
呼吸系统	3(8.82)	鼻塞痒
代谢和营养系统	2(5.88)	低钠血症、低血糖
全身系统	1(2.94)	血管性水肿

已知严重的占比25.81%,已知一般的占比9.68%。

## 2.6 不良反应转归情况

4例患者经停药后痊愈,16例患者经停药并对症处理后痊愈,7例患者经停药并对症处理后好转,3例患者经对症处理后好转,但后期因原发病加重而死亡,1例患者经停药并对症处理后未好转,最后接受心脏移植。

## 3 讨论

### 3.1 沙库巴曲缬沙坦钠相关不良反应特点分析

本研究发现,沙库巴曲缬沙坦钠发生ADR的患者中男性明显多于女性(男性占74.2%),与世界卫生组织全球药物潜在ADR报告数据库中相关数据(男性占62%)<sup>[29]</sup>、Moulis等<sup>[30]</sup>报道(男性占79.1%)一致。ADR发生年龄为15~84岁,平均年龄63.8岁,70~79年龄段的占比最高,其原因可能为:①随着年龄增长,老年人机体生理功能在逐渐减退,药物在体内的代谢、排泄等发生变化,易蓄积,导致ADR发生<sup>[31]</sup>;②老年人基础疾病多,且多为慢性病,需长期用药,用药品种数多,易发生潜在的药物相互作用<sup>[32]</sup>;③老年人由于身体内环境的改变,对多数药物敏感性增强,易发生ADR。

本研究中,4例患者ADR发生在剂量增加之后,其中1例为给药剂量从50 mg/次(每日2次)增加为

100 mg/次(每日2次)后出现虚构、偏执、妄想、幻觉和睡眠障碍,3例为给药剂量从100 mg/次(每日2次)增加为200 mg/次(每日2次)后出现心律失常、持续性室性心动过速、肌肉不自主运动,提示该药在剂量增加后,需密切监测ADR的发生。

研究还发现,ADR发生时间最短的为用药2 h,最长的为用药10月,其中73.33%ADR发生在90 d以内,说明大多数ADR发生在这个时间段内,1~10 d发生的有11例,占比35.48%,提示该药在服用90 d内,需重点监测其ADR,若出现ADR应立即对症处理,但随着用药时间延长,仍要密切监测其ADR。

### 3.2 不良反应防范措施

建议在使用沙库巴曲缬沙坦前,详细询问患者的过敏史、既往使用ACEI类药物是否出现过血管性水肿。当合并使用沙库巴曲缬沙坦时,应密切监测患者血钠浓度变化,必要时可减少利尿剂剂量。对于该药引起的低血压,可以通过减量、调整合并用药来改善症状性低血压,对于没有症状的低血压且能耐受者可继续服用。合用他汀类药物时,应注意发生横纹肌溶解风险。

综上所述,本文研究的为国内外文献报道的病例,大部分为其严重或者新的ADR,医护人员应加强该药ADR的监测,特别新的或严重的ADR,对于高龄、合并多种疾病、既往有室性心律失常病史患者,用药期间需密切监测ADR的发生。然而,本次研究的样本量少,对于该药ADR发生年龄段、时间等规律及特点还需进一步研究,尤其在我国,因为本文研究ADR中,仅有4例为我国报道,其余均为国外报道。开展更深入的ADR调查,对于评估长期使用该药的安全性十分有必要,且该药致ADR的潜在机制也有待进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. Circulation, 2016, 15, 133(11):1115-1124.
- [2] Novartis Pharma Stein AG. 沙库巴曲缬沙坦说明书[Z]. 2021.
- [3] 中国医师协会全科医师分会. 沙库巴曲缬沙坦钠在基层心血管疾病临床应用的专家共识[J]. 中国全科医学, 2021, 24(23): 2885-2890, 2897.
- [4] Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Piv-

- otal 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.
- [5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic heart Failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [6] Silva-Cardoso J, Fonseca C, Franco F, et al. Optimization of heart failure with reduced ejection fraction prognosis-modifying drugs: a 2021 heart failure expert consensus paper [J]. Rev Port Cardiol, 2021, 40(12):975-983.
- [7] European Journal of Heart Failure. Proceedings of Heart Failure 2018 and the 5th World Congress on Acute Heart Failure [C]. New Jersey: WILEY, 2018, 20: 168.
- [8] Hsiao FC, Chu PH. Prolonged first-dose hypotension induced by sacubitril/valsartan[J]. Acta Cardiologica Sinica, 2018, 34(1): 96.
- [9] Li JM, Chen H. Recurrent hypotension induced by sacubitril/valsartan in cardiomyopathy secondary to Duchenne muscular dystrophy: a case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(23): 4098.
- [10] Rawal HA, Kocheril AG. Sacubitril/valsartanstive heart failure: cardiogenic shock [J]. Case Rep Cardiol, 2018, 2018: 8231576.
- [11] Wooster J, Cook EA, Shipman D. Psychiatric manifestations with sacubitril/valsartan: a case report[J]. J Pharm Pract, 2020, 33(4):553-557.
- [12] Rawla P, Raj JP, George SM, et al. A rare adverse event of rhabdomyolysis caused by sacubitril/valsartan [J]. Diseases, 2019, 7(2): 38.
- [13] Bejan-Angoulvant T, Genet T, Vrignaud L, et al. Three case reports of involuntary muscular movements as adverse reactions to sacubitril/valsartan[J]. Brit J Clin Pharmacol, 2018, 84(5): 1072.
- [14] Gan J, Rheault H, Wong YW. Who 'nose', is it the angiotensin receptor neprilysin inhibitor?: a case series of persistent nasal pruritus in heart failure patients receiving sacubitril/valsartan[J]. Eur Heart J Case Rep, 2021, 5(12): ytab506.
- [15] Vicent L, Juárez M, Martín I, et al. Ventricular arrhythmic storm after initiating sacubitril/valsartan[J]. Cardiology, 2018, 139(2): 119-123.
- [16] Okutucu S, Oto A. Electrical storm after initiating sacubitril/valsartan: arrhythmic paradox[J]. Cardiology, 2019, 142(1): 24-25.
- [17] Almufleh A, Mielniczuk L M, Zinoviev R, et al. Profound vasoplegia during sacubitril/valsartan treatment after heart transplantation[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(3): 343. e5-343. e7.
- [18] Groo VL. Heart failure hotline as an innovation to address medication issues[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 11(21): 2101.
- [19] Faber ES, Gavini M, Ramirez R, et al. Rhabdomyolysis after coadministration of atorvastatin and sacubitril/valsartan (Entresto™) in a 63-year-old woman [J]. Drug Saf Case Rep, 2016, 3(1):1-4.
- [20] Hanefeld-Fox L, Jimenez L, Heflin R, et al. Sacubitril/valsartan-associated small bowel ileus [J]. AM J THER, 2018, 25(6): e705-e706.
- [21] Chiu MH, Howlett JG, Kuriachan VP, et al. A case of palpitations due to T-wave oversensing caused by sacubitril/valsartan [J]. Can J Cardiol, 2018, 34(8): 1089. e1-1089. e3.
- [22] Fuzaylova I, Lam C, Talreja O, et al. Sacubitril/valsartan (Entresto®)-induced hyponatremia [J]. J Pharm Pract, 2020, 33(5): 696-699.
- [23] Kim MJ, Jang HN, Song HN, et al. Acute tubular necrosis associated with angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor [J]. Intern Med, 2021, 10(26):1573-1576.
- [24] Raheja H, Kumar V, Kamholz S, et al. Life threatening angioedema due to valsartan/sacubitril with previously well-tolerated ACE inhibitor[J]. Am J Ther, 2018, 25(4): e508-e509.
- [25] Barry AR. Severe hypoglycemia in a patient with type 1 diabetes mellitus recently started on sacubitril/valsartan: a case report[J]. CJC Open, 2020, 2(3): 176-178.
- [26] 雷玲芳, 张丽, 汪小惠, 等. 沙库巴曲缬沙坦致皮疹1例[J]. 医药导报, 2021, 40(4): 558-559.
- [27] 何亚菲, 林文华. 沙库巴曲缬沙坦致急性肾损害一例[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2):189.
- [28] 国家食品药品监督管理局药品安全监管司, 国家药品ADR监测中心. 药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. [2022-05-31]. <https://www.doczhi.com/p-1437051.html>.
- [29] World Health Organization. VigAccess[DB/OL]. [2022-02-14]. <http://www.vigiaccess.org/>.
- [30] Moulis F, Rousseau V, Chebane L, et al. Serious adverse drug reactions with sacubitril/valsartan Entresto®: a French pharmacovigilance survey [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(7): 983-984.
- [31] Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical application[J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 57:6-14.
- [32] 王茹. 老年人潜在不适当用药分析及其风险研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.

收稿日期:2022-02-23

本文编辑:郭美晨