神经内分泌抑制剂在慢性射血分数降低的心力衰竭患者中应用现状调查分析

许曼，黄学桂，夏涛*(安徽省妇幼保健院，安徽医科大学附属妇幼保健院药学部，合肥 230001)

摘要：目的 调查安徽省妇幼保健院慢性射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF)患者神经内分泌抑制剂——血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker，ARB)、β受体阻滞剂(β-blocker，BB)和醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist，MRA)使用现状及其与指南的差距。**方法** 搜集并分析 2018 年 1 月—12 月慢性 HFrEF 住院患者基本资料和 3 类神经内分泌抑制剂使用情况。**结果** 纳入研究的 301 例慢性 HFrEF 患者中，ACEI/ARB、BB 和 MRA 使用率分别为 77.4%，60.5%和 94.0%，剂量达标率分别为 44.2%，22.5%和 100%。48.8%患者采用指南推荐的联合用药，包括 1.3%两药联合(ACEI/ARB+BB)和 47.5%三药联合(ACEI/ARB+BB+MRA)。**结论** 笔者所在医院慢性 HFrEF 患者神经内分泌抑制剂应用现状与指南仍有差异，ACEI/ARB 和 BB 的使用率、剂量达标率和两药联合用药率均不足，而 MRA 使用过度，需进一步提高医师对指南的依从性。

关键词：心力衰竭；血管紧张素转换酶抑制剂；血管紧张素 II 受体阻滞剂；β受体阻滞剂；醛固酮受体拮抗剂

中图分类号：R969.3　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2020)22-2780-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.22.016

引用本文：许曼，黄学桂，夏涛. 神经内分泌抑制剂在慢性射血分数降低的心力衰竭患者中应用现状调查分析[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2780-2784.

Investigation and Analysis on Current Status of Neuroendocrine Inhibitors in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

XU Man, HUANG Xuegui, XIA Tao*(*Department of Pharmacy, Anhui Women and Child Health Care Hospital, Affiliated Women and Child Health Care Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the use of neuroendocrine inhibitors—angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin II receptor blocker(ARB), β-blocker(BB) and mineralocorticoid receptor antagonist(MRA) in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF) in Anhui Women and Child Health Care Hospital and the gap between the use and the guideline. **METHODS** Basic data of chronic HFrEF inpatients and the use of 3 types of neuroendocrine inhibitors were collected and analyzed from January to December 2018. **RESULTS** Among the 301 patients with chronic HFrEF included in this study, the usage rates of ACEI/ARB, BB and MRA were 77.4%, 60.5% and 94.0%, respectively. The rates of reaching standard dose were 44.2%, 22.5% and 100%, respectively. The 48.8% of patients received the recommended combination of drugs, including 1.3% of two-drug combination(ACEI/ARB+BB) and 47.5% of three-drug combination(ACEI/ARB+BB+MRA). **CONCLUSION** There is still a certain gap between clinical practice and guideline in the usage of three neuroendocrine inhibitors in patients with chronic HFrEF in author's hospital. The usage rate, the rates of reaching standard dose and the rate of combined use of ACEI/ARB and BB are insufficient, while MRA is overused, which requires further improvement of physician's adherence to guideline.

KEYWORDS: heart failure; angiotensin converting enzyme inhibitor; angiotensin II receptor blocker; β-blocker; mineralocorticoid receptor antagonist

慢性射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF)在临床上十分常见，虽然随着近些年来医学技术的快速发展，其治疗已取得显著进步，但该病的发病率、再入院率及死亡率等仍处于较高水平，严重威胁着人们的生命健康安全[1]。心力衰竭为一种慢性、自发进展疾病，影响因素众多，其中神经内分泌系统的异常激活被认为是该病发生、发展的关键因素，因此《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》[2]推荐神经内分泌抑制剂应用于慢性 HFrEF 患者的治

作者简介：许曼，女，硕士，药师　Tel: (0551)62160028　E-mail: xuman947527836@126.com　*__通信作者：__夏涛，女，主管药师　Tel: (0551)69118029　E-mail: 1137263286@qq.com

疗，包括血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker，ARB)或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor，ARNI)、β受体阻滞剂(β-blocker，BB)和醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonist，MRA)，但 3 类药物在安徽省妇幼保健院临床实践中的使用情况与指南的差距仍不可知。本研究通过回顾性调查笔者所在医院慢性 HFrEF 住院患者应用神经内分泌抑制剂——ACEI/ARB、BB 和 MRA 治疗的情况，以期为慢性 HFrEF 规范化治疗提供一定的临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从医院信息系统(hospital information system，HIS)中调取 2018 年 1 月—12 月出院诊断为慢性心力衰竭的患者病历。纳入标准：以结构性心脏病为第一诊断，心功能 NHYA 分级II~IV 级且左心室射血分数(left ventricular ejection fraction，LVEF)<40%的患者。排除标准：急性心肌梗死或急性心肌炎所致心衰 1 个月以内；射血分数保留和中间值的心衰；右心衰竭；急性心力衰竭或慢性心力衰竭急性加重；肺源性心脏病。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法，查阅患者住院病历，统计所有符合上述入选标准的患者病例资料，包括：①患者基本情况：性别、年龄、NYHA 分级、基础心脏病、合并疾病、出院诊断等；②神经内分泌抑制剂使用情况：药品名称、单次剂量、用药频次、禁忌证、药物不良反应情况等(因笔者所在医院尚未引进 ARNI 代表药物沙库巴曲缬沙坦钠，本研究未统计 ARNI 的使用情况)；③体征及实验室检查：心率、血压、LVEF、N 末端 B 型利钠肽原(N-terminal pro-BNP，NT-proBNP)、肌酐、血钾。以《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》[2]作为评价标准评估神经内分泌抑制剂的适应证、禁忌证、目标剂量和最大耐受量。

1.3 统计学方法

数据处理方面使用 SPSS 22.0 软件进行分析，对于计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料以率/构成比(%)表示。

2 结果

2.1 一般资料

本次研究共纳入慢性 HFrEF 患者 301 例，男性 170 例，女性 131 例，平均年龄(71.3±11)岁，基线特征见表 1。入选患者中，平均 LVEF (32.1±7.2)%，心功能 II 级 22 例(7.3%)、III 级 121 例(40.2%)和 IV 级 158 例(52.5%)。156 例(51.8%)患者合并有高血压，其他常见合并疾病包括心房颤动 138 例(45.8%)、冠心病 79 例(26.2%)、糖尿病 52 例(17.3%)。心衰最常见的病因为心脏瓣膜病 103 例(34.2%)、冠心病 75 例(24.9%)、扩张型心肌病 67 例(22.3%)和高血压性心脏病 40 例(13.3%)。

表 1 患者基线特征

Tab. 1 Baseline characteristics of patients

特征	值
年龄/岁	71.3±11
男性/*n*(%)	170(56.5)
女性/*n*(%)	131(43.5)
LVEF/%	32.1±7.2
NYHA 分级/*n*(%)	
II 级	22(7.3)
III 级	121(40.2)
IV 级	158(52.5)
基础心脏病/*n*(%)	
心脏瓣膜病	103(34.2)
冠心病	75(24.9)
扩张型心肌病	67(22.3)
高血压性心脏病	40(13.3)
其他	16(5.3)
合并疾病/*n*(%)	
高血压	156(51.8)
心房颤动	138(45.8)
冠心病	79(26.2)
糖尿病	52(17.3)
慢性肾功能不全	50(16.6)
慢性阻塞性肺疾病	24(8.0)
哮喘急性发作	3(1.0)

2.2 神经内分泌抑制剂使用情况

2.2.1 使用率 301 例慢性 HFrEF 患者中，存在 ACEI/ARB 和 BB 禁忌证或须慎用的情况分别为 42 例(14.0%)和 54 例(17.9%)，剔除以上禁忌证患者之后，ACEI/ARB 和 BB 推荐用药患者分别为 259 例和 247 例，实际用药患者分别为 233 例(77.4%)和 182 例(60.5%)，即分别有 26 例(8.6%)和 65 例(21.6%)患者无禁忌证但未使用该类药物。301 例患者中有 283 例(94.0%)患者使用 MRA 治疗，10 例(3.3%)患者存在 MRA 禁忌证，仅 8 例(2.7%)患者无禁忌证未用药。3 类神经内分泌抑制剂使用情况见图 1。

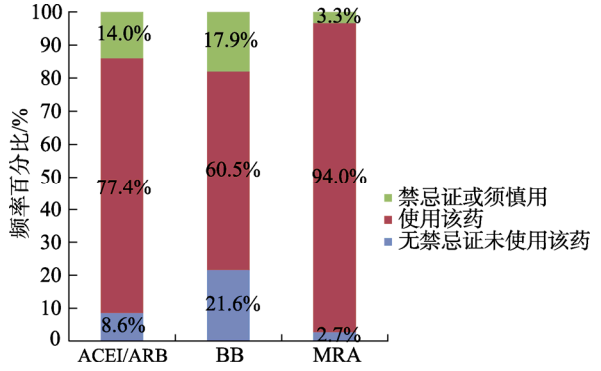

图 1 慢性 HFrEF 患者 3 类神经内分泌抑制剂使用情况

Fig. 1 Use of three types of neuroendocrine inhibitors in patients with chronic HFrEF

2.2.2 联合应用情况 301 例患者中有 259 例(86.0%)患者采用联合药物治疗方案，其中 143 例(47.5%)患者联合应用 3 类药物，116 例(38.5%)患者联合应用 2 种药物，包括 4 例(1.3%)ACEI/ARB+BB、81 例(26.9%)ACEI/ARB+MRA 和 31 例(10.3%)BB+MRA。3 类神经内分泌抑制剂联用情况见表 2。

表 2 3 类神经内分泌抑制剂联合应用情况

Tab. 2 Combined application of three types of neuroendocrine inhibitors *n*(%)

联合应用情况	ACEI/ARB+BB+MRA	ACEI/ARB+BB	ACEI/ARB+MRA	BB+MRA
用药例数	143(47.5)	4(1.3)	81(26.9)	31(10.3)

2.2.3 药物使用剂量情况 使用 ACEI 或 ARB 治疗的 233 例患者中，品种涉及贝那普利、培哚普利、依那普利、坎地沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦，以上药物的用法用量均符合指南推荐范围。233 例患者中，63 例(27.0%)达目标剂量，40 例(17.2%)达最大耐受量，总达标率为 44.2%。

使用 BB 治疗的 182 例患者中，品种以琥珀酸美托洛尔为主，药物的用法用量均符合指南推荐范围。182 例患者中，2 例(1.1%)达目标剂量，39 例(21.4%)达最大耐受量，总达标率为 22.5%。

使用 MRA 治疗的 283 例患者中，品种均选用螺内酯，药物的用法用量均符合指南推荐范围。283 例(100%)患者均达目标剂量，总达标率为 100%。结果见表 3~4。

2.3 用药禁忌证和不良反应

42 例患者存在须慎用 ACEI 或 ARB 的情况：6 例肌酐>221 μmol·L^{-1}；9 例肌酐>221 μmol·L^{-1} 且血钾>5.0 mmol·L^{-1}；24 例收缩压<90 mmHg；3 例收缩压<90 mmHg 且血钾>5.0 mmol·L^{-1}。6 例患者使用 ACEI 后出现刺激性干咳，1 例患者因复查血肌酐>221 μmol·L^{-1} 且血钾>5.0 mmol·L^{-1} 而停药，20 例患者因出现低血压而减量或停药。

54 例患者有 BB 禁忌证：3 例支气管哮喘急性发作；31 例收缩压<90 mmHg；1 例病态窦房结综合征；2 例二度及以上房室传导阻滞；12 例心率<每分钟 50 次；5 例三度房室传导阻滞且心率<每分钟 50 次。4 例患者使用 BB 后出现心动过缓，2 例出现低血压。

10 例患者有螺内酯禁忌证：3 例血钾>5.0 mmol·L^{-1}；2 例肌酐>221 μmol·L^{-1}；5 例肌酐>221 μmol·L^{-1} 且血钾>5.0 mmol·L^{-1}。住院期间 2 例男性患者出现乳房增生、疼痛不良反应，4 例血钾>5.0 mmol·L^{-1}，2 例肌酐>221 μmol·L^{-1} 且血钾>5.0 mmol·L^{-1}，1 例肌酐>221 μmol·L^{-1}。

表 3 3 类神经内分泌抑制剂使用剂量情况

Tab. 3 Dosage of three types of neuroendocrine inhibitors

药品	用药例数/*n*(%)	<50%目标剂量/*n*(%)	50%至<100%目标剂量/*n*(%)	100%目标剂量/*n*(%)	指南规定目标剂量
ACEI/ARB	233(100.0)	71(30.5)	99(42.5)	63(27.0)	
贝那普利	56(24.0)	3(1.3)	38(16.3)	15(6.4)	10~20 mg，每天 1 次
培哚普利	64(27.5)	0(0)	19(8.2)	45(19.3)	4~8 mg，每天 1 次
依那普利	3(1.3)	3(1.3)	0(0)	0(0)	10 mg，每天 2 次
坎地沙坦	62(26.6)	61(26.2)	1(0.4)	0(0)	32 mg，每天 1 次
厄贝沙坦	2(0.9)	0(0)	2(0.9)	0(0)	300 mg，每天 1 次
替米沙坦	46(19.7)	4(1.7)	39(16.7)	3(1.3)	80 mg，每天 1 次
BB	182(100.0)	171(94.0)	9(4.9)	2(1.1)	
酒石酸美托洛尔	30(16.5)	24(13.2)	5(2.8)	1(0.5)	50 mg，每天 2~3 次
琥珀酸美托洛尔	125(68.7)	123(67.6)	1(0.5)	1(0.5)	142.5~190 mg，每天 1 次
卡维地洛	23(12.6)	21(11.5)	2(1.1)	0(0)	25~50 mg，每天 2 次
比索洛尔	4(2.2)	3(1.6)	1(0.5)	0(0)	10 mg，每天 1 次
MRA	283(100.0)	0(0)	0(0)	283(100)	
螺内酯	283(100.0)	0(0)	0(0)	283(100)	20 mg，每天 1 次

表 4 3 类神经内分泌抑制剂剂量达标情况

Tab. 4 Reaching standard dose of three types of neuroendocrine inhibitor

药品	用药例数	目标剂量达标例数/*n*(%)	最大耐受量达标例数/*n*(%)	总达标例数/*n*(%)
ACEI/ARB	233	63(27.0)	40(17.2)	103(44.2)
BB	182	2(1.1)	39(21.4)	41(22.5)
MRA	283	283(100.0)	0(0)	283(100.0)

3 讨论

心衰是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，高死亡率和再住院率给全世界卫生保健系统带来巨大的财政负担[2]。神经内分泌系统过度激活导致心肌重构是引起心衰发生和发展的主要原因，因此，神经内分泌抑制剂——ACEI 或 ARB、BB 和 MRA 是慢性 HFrEF 等心衰患者药物治疗的重要基石，可显著改善患者预后。指南推荐慢性 HFrEF 患者一经诊断应尽早使用 ACEI/ARB 联合 BB 治疗，除非有禁忌证或不能耐受的情况，当患者接受 ACEI/ARB 联合 BB 治疗且达到药物各自的目标剂量或最大耐受量后，仍有明显症状且 LVEF≤35%，推荐加用 MRA，治疗过程中应结合患者具体情况优化治疗方案，以获得最大收益[2]。

国内外调查资料显示[3-5]，神经内分泌抑制剂的使用现状与指南有一定的差距，规范化治疗仍待提高。本次调查结果显示，笔者所在医院慢性 HFrEF 患者治疗中 ACEI/ARB 和 BB 的使用率分别是 77.4%和 60.5%，无禁忌证或须慎用情况但未使用 ACEI/ARB 和 BB 的患者分别为 8.6%和 21.6%，这与指南[2]中“患者无禁忌证或不能耐受应推荐使用”有着明显差距。慢性 HFrEF 患者大多为老年患者，常合并有慢性肾功能不全、糖尿病、慢性阻塞性肺病等影响药物应用的疾病，这也是 ACEI/ARB 和 BB 使用率较低的原因之一，然而这些合并证的存在并不是HFrEF患者应用ACEI/ARB和 BB 治疗的障碍。尽管 ACEI/ARB 和 BB 使用不足，笔者所在医院 MRA 使用率却高达 94%，且常与 ACEI/ARB 和 BB 同时启动，未能遵循指南中的“当慢性 HFrEF 患者应用 ACEI/ARB、BB 治疗后，若仍有症状，eGFR≥ 30 mL·min^{-1}·(1.73 m)$^{-2}$、血钾<5.0 mmol·L^{-1}，推荐加用 MRA”，分析其原因可能为：ACEI/ARB、BB 有禁忌证或不能耐受，使用 MRA 作为一种替代；MRA 具有保钾作用，与利尿剂合用可以抵消对血钾的影响；相较于其他 2 类药物，MRA 对血压影响较小，对于基础血压偏低的患者使用 MRA 来避免血压过低。

慢性心衰患者的治疗应尽可能采取 ACEI/ARB 和 BB 联合给药的方式，两者合用会产生有益于进一步降低死亡风险的协同作用，在上述两药基础上加用 MRA 可降低 HFrEF 患者全因死亡、心血管死亡、猝死和心衰住院风险。调查发现笔者所在医院 86.0%患者采用联合药物治疗方案，但仅有 48.8%患者采用指南推荐的联合用药，包括 1.3%两药联合(ACEI/ARB+BB)和 47.4%三药联合(ACEI/ARB+BB+MRA)，其他联合用药包括 ACEI/ARB+MRA(26.9%)、BB+MRA(10.3%)，联合用药情况同指南推荐存在一定差距，其主要原因考虑与 ACEI/ARB 和 BB 使用不足及 MRA 使用过量且启动过早有关。

根据指南推荐，神经内分泌抑制剂应逐渐增量，直至达到最大耐受剂量或目标剂量，以降低 HFrEF 患者的死亡率和发病率。许多研究已经证实神经内分泌抑制剂的剂量与患者临床结局存在剂量相关性[6-7]。尽管证据充足，但临床实践中这些药物往往未达到目标剂量或最大耐受量[8-9]，本研究中调查结果显示，笔者所在医院慢性 HFrEF 患者 ACEI/ARB 和 BB 的剂量达标率仅为 44.2%和 22.5%，处于较低水平，对其原因进行分析，认为主要与以下几方面因素有关：①老年人所占比例高：考虑到患者大多数为老年人，发生低血压的可能性较高，易于造成危险情况，需有效维持血压水平；②ACEI/ARB 的降压作用：两类药物的降压效果较强，不利于患者血压的维持，特别对于老年人群更为危险；③BB 的降压、降低心率作用：该类药物不但具有降压效果，还会降低患者心率，患者往往难以耐受，特别对于老年人群更为危险；④医师因素：医师治疗过程中可能以经验性治疗为主，出现同指南推荐不同的情况。与 ACEI/ARB 和 BB 低达标率不同，笔者所在医院 MRA 均达到目标剂量，高于 QUALIFY[10]研究中 MRA 达标率(70.8%)，可能因笔者所在医院螺内酯规格为每片 20 mg，起始剂量即为达标剂量。

综上所述，笔者所在医院 HFrEF 患者 ACEI/ARB 与 BB 使用率相对不足且剂量达标率较低；MRA 使用率及剂量达标率较高，存在过分使用的情况；ACEI/ARB 与 BB 联合使用例数较少，神经内分泌抑制剂治疗的规范化尚需加强。

REFERENCES

[1] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(1): 1-8.

[2] 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方面专业委员会. 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.

[3] LI J, XIE C. A survey on neuroendocrine inhibitors usage in patients with chronic heart failure [J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2014, 17(7): 839-841.

[4] CHANG H Y, WANG C C, WEI J, et al. Gap between guidelines and clinical practice in heart failure with reduced ejection fraction: Results from TSOC-HFrEF registry [J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80(12): 750-757.

[5] GREENE S J, BUTLER J, ALBERT N M, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: The CHAMP-HF registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(4): 351-366.

[6] SARGENTO L, SIMÕES AV, LONGO S, et al. Treatment with optimal dose angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers has a positive effect on long-term survival in older individuals (aged>70 years) and octogenarians with systolic heart failure [J]. Drugs Aging, 2016, 33: 675-683.

[7] FIUZAT M, WOJDYLA D, KITZMAN D, et al. Relationship of beta-blocker dose with outcomes in ambulatory heart failure patients with systolic dysfunction: results from the HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(3): 208-215.

[8] BHATT AS, DEVORE AD, DEWALD TA, et al. Achieving a maximally tolerated betablocker dose in heart failure patients: Is there room for improvement? [J]. J Am Coll Cardiol 2017, 69: 2542-2550.

[9] HEYWOOD JT, FONAROW GC, YANCY CW, et al. Comparison of medical therapy dosing in outpatients cared for in cardiology practices with heart failure and reduced ejection fraction with and without device therapy: report from IMPROVE HF [J]. Circ Heart Fail, 2010, 3: 596-605.

[10] KOMAJDA M, ANKER S D, COWIE M R, et al. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFT global survey [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(5): 514-522.

收稿日期：2020-01-17

(本文责编：李艳芳)

http://www.chinjmap.com