

临床药师参与 1 例左室心肌致密化不全致心力衰竭伴低血压患者的药 学实践

黄春燕^a, 陈世志^b, 吴淑娟^a, 张芳芳^a, 陈晓孩^a, 黄鹏^a(温州医科大学附属第三医院, a.药学部, b.心血管内科, 浙江温州 325000)

摘要: 目的 探讨临床药师在左室心肌致密化不全致心力衰竭伴低血压患者治疗过程中发挥的作用。方法 临床药师参与 1 例左室心肌致密化不全致心力衰竭伴低血压患者的治疗过程, 实施全程药学监护, 以便评估疗效及不良反应。结果 临床医师采纳临床药师建议的给药方案, 该患者在药物治疗 11 个月后, 临床症状消失, 心脏功能和结构指标明显改善, 期间未出现症状性低血压等不良反应。结论 临床药师参与患者个体化用药方案的制定, 促进了临床合理用药, 确保患者用药安全。

关键词: 临床药师; 左室心肌致密化不全; 心力衰竭; 低血压; 药物治疗

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)17-2120-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.012

引用本文: 黄春燕, 陈世志, 吴淑娟, 等. 临床药师参与 1 例左室心肌致密化不全致心力衰竭伴低血压患者的药学实践[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2120-2123.

Pharmaceutical Practice of Clinical Pharmacists Participated in A Patient with Heart Failure and Hypotension Caused by Left Ventricular Noncompaction

HUANG Chunyan^a, CHEN Shizhi^b, WU Shujuan^a, ZHANG Fangfang^a, CHEN Xiaohai^a, HUANG Peng^a(The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Department of Cardiovasology, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the role of clinical pharmacists in the treatment of a patient with heart failure and hypotension caused by left ventricular noncompaction. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the treatment of a patient with heart failure and hypotension caused by left ventricular noncompaction, and implemented full-course pharmaceutical monitoring to evaluate the efficacy and adverse reactions. **RESULTS** Clinicians adopted the administration regimen recommended by the clinical pharmacist. After 11 months of drug treatment, the patient's clinical symptoms disappeared, and the cardiac function and structural indicators were significantly improved. During the period, there was no adverse reactions such as symptomatic hypotension. **CONCLUSION** The participation of clinical pharmacists in the formulation of individual medication plan, which promotes rational drug use and guarantee the safety of drug use.

KEYWORDS: clinical pharmacist; left ventricular noncompaction; heart failure; hypotension; drug treatment

左室心肌致密化不全(left ventricular noncompaction, LVNC)是一种罕见的遗传性心脏病, 其患病率至今尚未清楚。据报道, 心力衰竭(heart failure, HF)患者中 LVNC 患病率为 3%~4%, 但实际患病率可能更高^[1]。LVNC 多以 HF、心律失常和血栓为主要临床表现, 目前尚无特效药, 临床主要针对其临床表现进行干预^[2-4]。本研究通过报道临床药师参与 1 例 LVNC 致 HF 伴低血压患者的临床药物治疗实践, 以提高药物治疗的安全性及有效性。

1 病例资料

患者, 男, 45 岁, 身高 173 cm, 体质量 71 kg。因“胸闷心悸 6 年, 晕厥 4 h”入院。6 年前因胸闷心悸, 于 2012 年 2 月 24 日查心超提示左室射

血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 51%, 左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD) 63 mm, 左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD) 49 mm, 拟诊“心功能不全”, 予培哌普利叔丁胺片 2 mg qm[施维雅(天津)制药有限公司, 批号: 2017536; 规格: 每片 4 mg]、卡维地洛片 12.5 mg bid(齐鲁制药有限公司, 批号: 0F0104D26; 规格: 每片 12.5 mg)和螺内酯片 20 mg qm(杭州民生药业有限公司, 批号: T20C040; 规格: 每片 20 mg)治疗。2 月前患者因胸闷心悸加重复查心超提示 LVNC, LVEF 31%, LVEDD 81 mm, LVESD 73 mm, 医师在原有基础疾病用药上将培哌普利叔丁胺片更改为沙库巴曲缬沙坦片(Novartis Pharma Stein

作者简介: 黄春燕, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0577)65866275

E-mail: skies163@163.com

AG,批号:SDH657;规格:每片 100 mg) 50 mg bid。4 h 前患者无明显诱因下出现胸闷心悸,伴呼吸费力、头晕,随之出现晕厥、面色发绀、双眼上翻,无肢体抽搐、大小便失禁,约 7~8 min 后自行醒来,醒后无不适症状。急诊查心电图提示心房颤动、部分 T 波改变。于 2018 年 8 月 12 日收住入院。入院时,血压 106/69 mmHg,心率每分钟 57 次,律齐,心界向左扩大。既往有阵发性房颤 5 年,长期口服卡维地洛片 12.5 mg bid 治疗;饮酒 20 年,已戒 7 年;无吸烟史。入院诊断:①LVNC;②阵发性房颤。

2 临床治疗

患者入院后,查血清肌钙蛋白 I $0.215 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0.000\sim 0.080 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)、B-型脑利钠肽(brain natriuretic peptid, BNP) $1\ 904.3 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($0\sim 100 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$)和血钾 $3.39 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($3.5\sim 5.3 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$),其余指标正常。在原有基础疾病用药上加用呋塞米片 20 mg qm(上海朝辉药业有限公司,批号:2105N05;规格:每片 20 mg),同时医师将卡维地洛片更换为美托洛尔缓释片 47.5 mg qm(AstraZeneca AB,批号:2006014/SW;规格:每片 47.5 mg)。临床药师在患者随后治疗过程中需监护及宣教内容:①关注沙库巴曲缬沙坦片可能引起的低血压、血管神经性水肿及肾功能损害的风险;②关注美托洛尔缓释片可能引起心动过缓、头晕、晕厥及心衰症状恶化的风险;③严密关注沙库巴曲缬沙坦片和螺内酯片同时服用时对血钾浓度的影响;④嘱托患者定期随访,规律监测并记录血压及心率,每季度复查肾功能及血钾浓度,还需关注是否再发胸闷心悸、头晕或晕厥。

入院第 2 天,患者出现神志不清,心电监护提示 2 次室性心动过速,心率每分钟 230~236 次,血压 92/58 mmHg,立即予电除颤、静脉推注利多卡因注射液后转为窦性心律。医师和临床药师在讨论药物治疗方案时考虑此次血压下降可能为室性心动过速所致,认为继续予沙库巴曲缬沙坦片和美托洛尔缓释片治疗可以改善患者的长期预后,并计划在后续治疗中尽可能滴定至全剂量(沙库巴曲缬沙坦片 $400 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和美托洛尔缓释片 $190 \text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$),故暂不调整上述 2 种药物。查阅文献可知,参麦注射液具有升压作用^[5-6]。临床药师建议可予静脉滴注参麦注射液 50 mL qd(正大青春宝药业有限公司,批号:2003129;规格:每瓶 100 mL)

辅助升压,医师表示接受。临床药师严密关注患者血压、心率、胸闷、头晕及晕厥情况。

入院第 4 天,患者诉无不适症状,血压 $102\sim 91/72\sim 58 \text{ mmHg}$ (每日 2 次测量),BNP $1\ 126.7 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,血钾 $4.67 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。根据心超(LVEF 41%,LVEDD 81 mm,LVESD 64 mm)和心脏磁共振检查结果,LVNC 诊断明确。临床药师查阅文献可知,服用沙库巴曲缬沙坦片后发生低血压的情况多数在首次给药后 3~5 h,个别延迟至 8~18 h 甚至 3~6 d^[7]。患者经沙库巴曲缬沙坦片治疗 2 月后 LVEF 和 LVESD 明显改善。故建议将沙库巴曲缬沙坦片滴定至 150 mg bid,医师表示接受。同样,在入院第 7 天,患者血压 $92\sim 101/53\sim 67 \text{ mmHg}$,较前未明显下降,医师采纳临床药师的建议将沙库巴曲缬沙坦片滴定至 200 mg bid。

入院第 9 天,患者植入心脏转复除颤器。术后患者诉无不适症状,血压 107/66 mmHg,心率每分钟 65~70 次,医师将美托洛尔缓释片滴定至 95 mg qm。入院第 14 天,血压 $96\sim 91/51\sim 59 \text{ mmHg}$,心率每分钟 51~70 次,继续将美托洛尔缓释片滴定至 142.5 mg qm。临床药师严密关注药物调整过程后患者心率和血压情况。

入院第 18 天,血压 92/51 mmHg,最低心率每分钟 50 次,BNP $303.2 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$,患者诉无不适症状,给予出院。因患者已植入心脏转复除颤器,从患者长期预后的获益考虑,医师将美托洛尔缓释片滴定至全剂量。出院予沙库巴曲缬沙坦片 200 mg bid、美托洛尔缓释片 190 mg qm 和螺内酯片 20 mg qm 治疗。临床药师嘱咐患者定期心内科门诊随访,期间需自我监测和记录血压、心率,如出现血压 $<90 \text{ mmHg}$ 或心率每分钟 <50 次且伴头晕等不适症状时,应及时就医。

3 随访

治疗 1 月后门诊随访,患者诉无不适症状,血压 105/60 mmHg,心率每分钟 56 次,BNP $187.3 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。治疗 11 月后门诊随访。血压 $106\sim 120/53\sim 66 \text{ mmHg}$,心率每分钟 51~60 次,心功能从 NYHA IV 级改善到 NYHA I 级,临床症状消失,能胜任普通体力劳动。治疗 11 月复查心超提示左心室较前缩小,LVEF 较前明显改善;胸片 CT 提示心脏大小较前缩小。治疗 11 月后患者获益明显。见表 1。

表 1 药物调整治疗前后心脏超声对比

Tab. 1 Comparison of echocardiography after drug adjustment therapy

指标	LVEF/%	LVEDD/mm	LVESD/mm
基线	51	63	49
治疗前 6 个月	31	81	73
治疗 11 个月	50	74	70

4 讨论

4.1 药物的选择

该患者由于 LVNC 导致泵功能衰竭、心脏射血减少和神经内分泌系统激活。高浓度的儿茶酚胺作用于心脏,使心肌细胞内 Ca^{2+} 超负荷和儿茶酚胺代谢产物自由基的产生,从而使心肌受损。激活的肾素-血管紧张素系统和血管加压素,促进血管收缩,水钠潴留,冠脉血流量减少,心肌耗氧量增加,从而导致心肌缺血。然而,目前 LVNC 治疗缺乏特效药,经验性治疗也有限,临床医师主要针对其临床表现进行干预。该患者长期予正规系统的抗心衰治疗,但多次因症状性低血压迫使药物减量,导致疗效不佳。因此,该患者治疗药物的选择尤为重要。

4.1.1 β 受体阻滞剂的选择 β 受体阻滞剂在 LVNC 中的应用经验有限,目前仅有一小样本的回顾性研究表明 β 受体阻滞剂可改善 LVNC 患者的预后^[8]。临床主要针对 HF 进行干预。众多 β 受体阻滞剂在 HF 中应用具有循证医学证据的仅有美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛,三者均有良好的安全性及耐受性,但对血压的影响存在差异。从药理作用分析, β 受体阻滞剂降压作用主要是通过阻断心脏和肾脏 β_1 受体实现。增加 β_1 受体拮抗剂剂量,选择性会降低,对心脏 β_1 受体和外周血管 β_2 受体均有阻断作用,后者使外周血管收缩,血压升高,但心率保持正常。美托洛尔和比索洛尔虽同为选择性 β_1 受体阻滞剂,但后者对 β_1 受体选择性更高,体内吸收快,半衰期长,首过效应低,因此对血压影响相对较大。而卡维地洛是一种非选择性 β_1 、 β_2 、 α_1 受体阻滞剂,更全面地阻断交感神经活性,降低心脏去甲肾上腺素水平,抑制 β 受体密度升高的倾向。同时,卡维地洛还阻滞血管壁 α_1 受体,外周血管扩张作用较明显,与美托洛尔、比索洛尔相比,卡维地洛对血压影响较大。本例患者长期予卡维地洛片治疗,反复因症状性低血压迫使药物减量,疗效不佳。根据药物药理

学特性,临床药师认为,卡维地洛片不是该患者最优选择,患者可选用美托洛尔缓释片治疗。

4.1.2 逆转心室重构药物的选择 沙库巴曲缬沙坦片是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂。他是由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和缬沙坦以 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物。沙库巴曲抑制脑啡肽酶,减少利钠肽降解,促进水和盐排泄;抑制心肌肥厚。缬沙坦抑制交感神经兴奋、血管收缩、炎症和氧化应激,减少醛固酮分泌。牛潇玉等^[9-12]研究发现沙库巴曲缬沙坦片在改善 HF 患者的临床症状及心功能的效果明显优于培哚普利片,且不良反应较少,减少患者院内死亡及主要不良心血管事件的发生。另外,沙库巴曲缬沙坦片能降低 LVEF 下降的慢性心衰患者(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的心血管死亡和心衰住院风险^[13-15]。该患者予培哚普利叔丁胺片治疗后仍有症状且 $\text{LVEF} \leq 35\%$,临床药师认为可选用沙库巴曲缬沙坦片治疗。

4.1.3 升压药物的选择 目前临床常用升压药物包括肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺,它们不外乎都通过激动肾上腺素受体和多巴胺受体发挥升压作用。从作用机制分析,肾上腺素及去甲肾上腺素禁用于器质性心脏病,多巴胺禁用于快速型心律失常。该患者为 LVNC 并发室性心动过速,不能选用上述 3 种升压药物。然而,参麦注射液含人参皂苷等多种有效成分,具有 P-受体激动剂效应,影响 Na^+ - K^+ 和 Na^+ - Ca^{2+} 交换,使 Ca^{2+} 内流增多,心收缩力增强,心排血量增加,心脏血流动力学改善,从而降低心率,增加冠脉血流;其次,它具有激活网状内皮系统、兴奋垂体-肾上腺皮质系统、促进糖皮质激素分泌等,可促进低血压患者血压上升;再次,它还可调整 ET-1 和 NO 间的平衡,调节血管内皮功能,从而稳定温和升高血压。最后,张继明等^[5]研究表明参麦注射液能稳定 HF 患者的血压,改善左室收缩功能,减少左室收缩末期容积。潘春梅等^[6]研究发现参麦注射液能提高体位性低血压患者的立位血压,改善临床症状。临床药师认为该患者可选用参麦注射液辅助升压。

4.2 药物剂量的调整

根据多个 HF 诊断和治疗指南,在患者可耐受下应将沙库巴曲缬沙坦片和美托洛尔缓释片滴定至最大耐受剂量或目标剂量,使 HF 患者获得更大

的效益^[13-15]。PARADIGM-HF 研究表明沙库巴曲缬沙坦片发生低血压事件的人群多数年龄较大,多发生在首次给药后 3~5 h,个别延迟至 8~18 h 甚至 3~6 d^[7]。TITRATION 研究表明收缩压 ≥ 100 mmHg 的 HFrEF 患者使用不同滴定速度的沙库巴曲缬沙坦片至全剂量时,其降压幅度与基线血压相关,并指出收缩压在 100~110 mmHg 的 HFrEF 患者治疗 12 周后降压幅度为 1.4 mmHg,耐受性和相对获益相似,证明沙库巴曲缬沙坦片不同滴定方式均可使 HFrEF 患者达到全剂量^[16]。本例患者 45 岁,已服用该药 2 月,自测收缩压 ≥ 100 mmHg,耐受性良好。临床药师认为,在参麦注射液辅助升压下可较快滴定(每隔 3 d)沙库巴曲缬沙坦片至全剂量。查阅文献可知,长期使用 β 受体阻滞剂能改善 LVNC 患者的临床症状^[8]。患者已植入心脏转复除颤器,可将美托洛尔缓释片滴定至全剂量,使其获益更大。

4.3 治疗及随访中药物不良反应监护

本例患者血压为正常或正常低值,在使用沙库巴曲缬沙坦片和美托洛尔缓释片时,临床药师密切关注其血压、心率、肾功能和症状情况。在患者突发室速时血压下降,临床药师和医师协商给予参麦注射液辅助升压,以便后续治疗中药物能快速滴定至全剂量。患者在整个治疗和随访过程中未出现症状性低血压、心动过缓、血管神经性水肿、高钾血症和肾功能损伤等不良反应。

REFERENCES

- [1] PIGNATELLI R H, MCMAHON C J, DREYER W J, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: A relatively common form of cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2003, 108(21): 2672-2678.
- [2] ARAS D, TUFEKCIOGLU O, ERGUN K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(9): 726-733.
- [3] STANTON C, BRUCE C, CONNOLLY H, et al. Isolated left ventricular noncompaction syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 104(8): 1135-1138.
- [4] KOVACEVIC-PRERADOVIC T, JENNI R, OECHSLIN E N, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: A single center experience[J]. *Cardiology*, 2009, 112(2): 158-164.
- [5] ZHANG J M, HOU Z R. Clinical study on effect of Valsartan and Shenmai injection in treating congestive heart failure[J].

Chin Heart J(心脏杂志), 2007, 19(2): 202-204.

- [6] PAN C M, SHEN D T, LIN Z Q, et al. Forty-nine cases of Shenmai injection administration for elderly with orthostatic hypotension[J]. *Her Med(医药导报)*, 2015, 34(11): 1472-1475.
- [7] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in 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*, 2014, 16(7): 817-825.
- [8] LI J, FRANKE J, PRIBE-WOLFERTS R, et al. Effects of β -blocker therapy on electrocardiographic and echocardiographic characteristics of left ventricular noncompaction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(3): 241-249.
- [9] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 993-1004.
- [10] NIU X Y, ZHAO X Y. Comparison of effects between entresto and perindopril for treating chronic heart failure[J]. *Chongqing Med(重庆医学)*, 2019, 48(11): 1874-1877.
- [11] PENG C H, YIN N, FU J J, et al. Efficacy observation on sacubitril/valsartan and perindopril in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. *China Pract Med(中国实用医药)*, 2020, 15(7): 121-123.
- [12] WANG M, HU J J, CAI Z B. Advances research of sacubitril-valsartan's pleiotropic effects on cardiovascular diseases[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(17): 2236-2239.
- [13] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2018, 2(4): 196-225.
- [14] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, 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 J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [15] YANCY C W, 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 Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6): 776-803.
- [16] SENNI M, MCMURRAY J J V, WACHTER R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Insights from the TITRATION study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 491-500.

收稿日期: 2020-09-16

(本文责编: 沈倩)