

Aliskiren (Rasilez)藥品使用控管評估計劃

程思偉

一、目的

Aliskiren為新一代降血壓藥物，其作用機轉乃藉由抑制腎素及降低血中腎素活性(plasma renin activity)來抑制腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)，達到降血壓作用。根據NEJM在2008年發表的一篇文章¹表示，在HTN併有Type 2 DM nephropathy的患者，aliskiren併用losartan可比單獨使用losartan減少20%的蛋白尿產生，故建議

蛋白尿仍未獲控制患者須合併ACEIs或ARBs使用；另外，Aliskiren與保鉀利尿劑、鉀補充劑、含鉀之鹽類取代物或其他增加鉀量的藥物合併使用時，可能會造成血清鉀離子增加，故建議高血壓合併蛋白尿病人發生高血鉀，不建議併用ACEIs或ARBs。本計劃於新藥上線後進行醫師開方控管，希望瞭解藥品控管之效益及驗證臨床上使用Aliskiren之需求與角色，以做為後續藥品控管機制之參考。

二、研究方法

本研究採病歷回溯性方法收集民國99年8月至100年3月本院所有初次使用Aliskiren之患者資料，進行統計分析，並比較不同管控條件下之差異。(條件勾選：條件一：病人同時有高血壓合併蛋白尿，使用ACEIs或ARBs後，發生高血鉀狀況而需改藥。條件二：高血壓患者，目前已使用ACEIs或ARBs且合併其他

類降血壓藥治療，仍無法達到理想目標值需合併使用。條件三：病人使用ACEIs或ARBs，但蛋白尿仍未獲控制須合併使用。)

分析檢討管控條件之不符合原因，照會醫師意見，提交院方DUE小組會議討論；統計分析藥品使用控管成效與臨床治療結果。

三、結果

初步統計99年8月份之資料，共收件290例，結果發現醫師處方勾選不符合件數為153件(不符合率為52.8%)，其中，有64件不符合原因為勾選條件二，但未合併使用(改藥)，有34件不符合原因為勾選

條件二，但血壓控制良好(<140/90 mmHg)，有14件不符合原因為開方前未使用過ACEIs或ARBs類藥品，有35件為勾選條件一，但無高血鉀數值，有3件為勾選條件三，但無蛋白尿數值；根據不

符合原因(表一)，進行第二階段管控措施修正，增加1.電腦開方設限『本院過去六個月內無處方過ACEIs或ARBs藥物電腦管控無法開方』(圖一)，2.第一次開方Aliskiren時需勾選條件並填寫資料方可

開方(條件一血鉀須 $>5\text{mmol/L}$ ；條件二血壓須 $>140/90\text{ mmHg}$ ；條件三，須輸入蛋白尿檢驗數值)(圖二)。收集100年1月1日~3月1日資料並進行第二階段檢討，結果共收件297例，不符合件數降為17件(不符合率為5.7%)。

四、結論與討論

針對第一階段管控措施之64件不符合原因為勾選條件二但未合併使用(改藥)，經照會開方醫師意見，醫師回覆表示：「病人使用ARBs，無法長期有效控制血壓，所以改用Aliskiren，不須合併使用，更減少健保支出」。而依據MICROMEDEX與仿單建議Aliskiren可單獨或合併其他降血壓藥物使用(包括ACEI or ARBs)，雖然也有研究^{2,3}指出合併治療更能完整地抑制腎素-血管收縮素系統，而達到降血壓的效果，但必須合併使用之建議，確實缺乏更周延之考量與實證。因此，若不計上述之有併用爭議之不符合件數，則第一階段不符合件數為89件(不符合率為30.7%)。根據臨床醫師使用Aliskiren狀況分析，第一階段管控條件，以勾選條件二最多，勾選比率佔70.3%(204/290)，其次為勾選條件一，佔19.3%(56/290)，但其中卻有高達64.3%(36/56)不符合；經過第二階段管控條件修正後，仍是以勾選條件二最多，勾選比率佔83.8%(249/297)，而勾選條件一者，降低至只有2.7%(8/297)，而不符合者只有一件，不符合比率為

12.5%(1/8)(圖五)。而在醫師科別分布方面，勾選條件一，全部為腎臟科，勾選條件二，以心臟科與腎臟科為主(圖三)，勾選條件三，則是以腎臟科及內分泌暨糖尿病科醫師為主(圖四)。

另外，在追蹤藥品使用效果時發現，勾選條件一，若符合管控條件，使用Aliskiren時用ACEIs或ARBs，高血鉀問題明顯獲得改善(血鉀 $<5\text{mmol/L}$ ： $>5\text{mmol/L}$ = 4：2)，而且在有改善的四件中，醫師同時都選擇併用口服利尿劑Burinex使用，未改善中有一件則是選擇加上Kalimate，另一件則未併用任何降血鉀藥物；勾選條件三，若符合管控條件，使用Aliskiren時維持併用ACEIs或ARBs，其蛋白尿情形似乎較可獲得改善(Urine protein (-)：Urine protein (+)：no date =3：2：4)，但其中有4人因未再回診或無檢驗資料，無法評估，另外，在未改善中有一例是未再使用Aliskiren；由於這類病人大多合併有腎功能不全或糖尿病腎病變(diabetic nephropathy)，在其藥物治療與疾病診斷、嚴重度及蛋白尿改善目標有多種選擇⁴，所以臨床使用上有少部分並未選擇合併使用ACEIs或ARBs與Aliskiren。

綜合上述，Aliskiren目前在臨床上的角色仍是以降血壓作用為主，控制蛋白尿為輔，作用與ARBs類似。本計劃之管控措施，使開方不符率由30.7%降低至5.7%（圖六），最後，針對第二階段仍不符合原因再進行統計分析，發現不符合原因幾乎皆為勾選條件三而無相關蛋白尿檢驗數值(15件)，立即進行第三階段改善措施

，由電腦檢核相關檢驗數值，自動帶入醫囑系統，若醫師勾選條件三蛋白尿選項，電腦自動檢核一年內須有蛋白尿(++)100mg/dl 以上，否則不得開方(已於100.04.20系統上線)，以減少相關數值輸入錯誤(未檢驗)或不符合條件仍可開立處方藥品之情形，以達到藥品管控的目的，而適當的管控措施亦能幫助醫師能更合理地選擇及使用治療藥物。

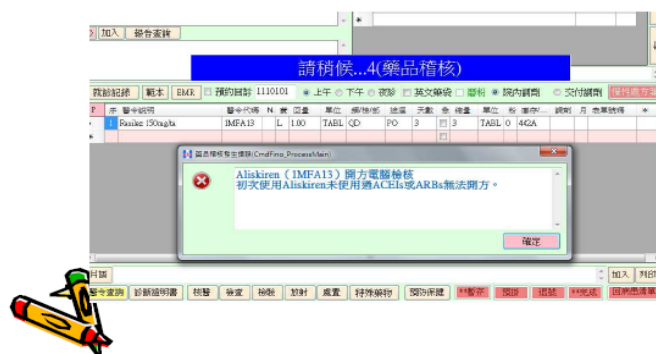
五、參考資料

1. Parving H-H, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID)-N Engl J Med.2008;358(23): 2433-46
2. Siragy, Helmy M. Rationale for combining a direct renin inhibitor with other renin-angiotensin system blockers. Focus on aliskiren and combinations. *Cardiovascular Drugs & Therapy.* 25(1):87-97, 2011 Feb.
3. Epstein, Benjamin J. Aliskiren and valsartan combination therapy for the management of hypertension. *Vascular Health & Risk Management.* 6:711-22, 2010.
4. Mandip Panesar, M.D. Aliskiren Combined with Losartan in Diabetes and Nephropathy *N Engl J Med 2008; 359:1068-1070. September 4, 2008*

附件

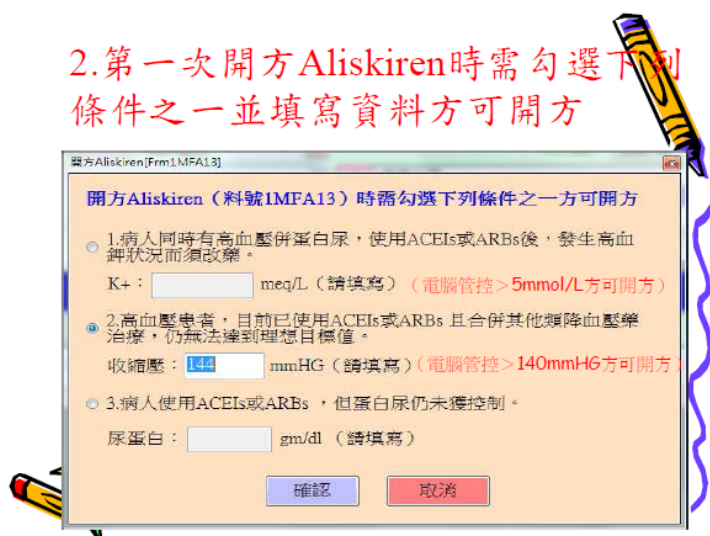
1.電腦管控

- 條件：本院過去六個月內無處方過ACEIs或ARBs藥物電腦管控無法開方。

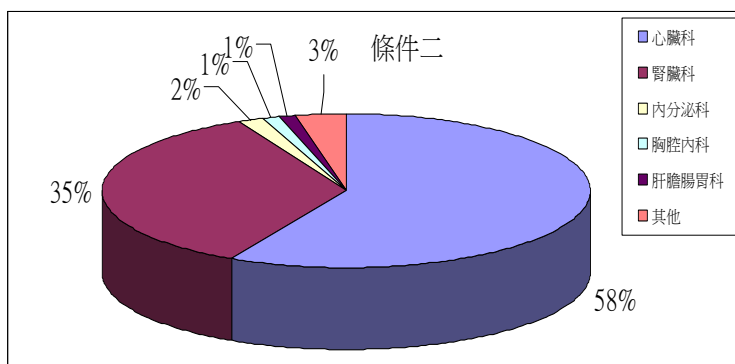


圖一、第二階段電腦管控措施『本院過去六個月內無處方過ACEIs或ARBs藥物電腦管控無法開方』

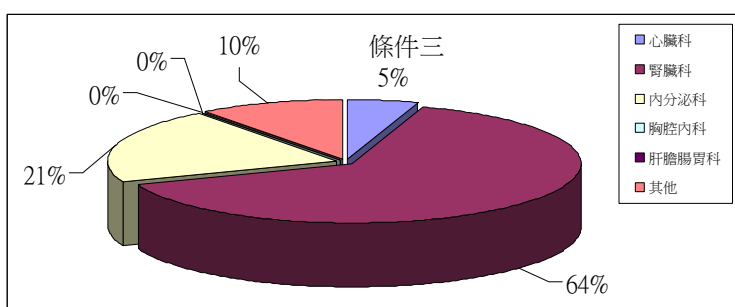
2. 第一次開方Aliskiren時需勾選下列條件之一並填寫資料方可開方



圖二、第二階段電腦管控措施，勾選條件須輸入符合之檢驗資料



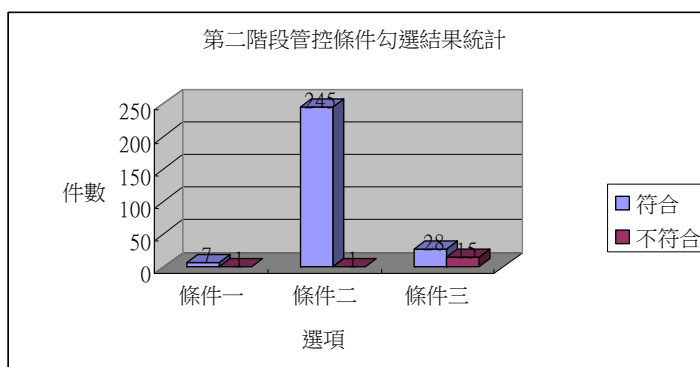
圖三、第二階段管控勾選條件二(高血壓患者無法達到治療目標)之醫師科別分布



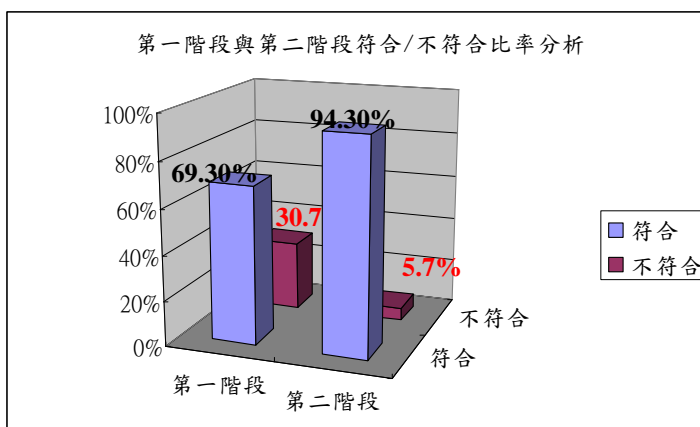
圖四、第二階段管控勾選條件三(已使用ACEI or ARBs，但蛋白尿未獲控制)之醫師科別分布

表一：Aliskiren 150mg/tab 第一階段使用管控不符合原因分析

條件一：病人同時有高血壓合併蛋白尿，使用ACEIs或ARBs後，發生高血鉀狀況而需改藥			
不符合原因	1. 未停用ACEIs或ARBs	2. 開方前無高血鉀	3. 1 + 2
不符合件數	1	7	28
條件二：高血壓患者，目前已使用ACEIs或ARBs且合併其他類降血壓藥治療，仍無法達到理想目標值需合併使用			
不符合原因	1. 開方後停用ACEIs或ARBs	2. 開方前未使用ACEIs或ARBs	3. 血壓控制良好且不符合1.or 2.
不符合件數	64	13	34
條件三：病人使用ACEIs或ARBs，但蛋白尿仍未獲控制須合併使用			
不符合原因	1. 開方後停用ACEIs或ARBs	2. 開方前未使用ACEIs或ARBs	3. 開方前無蛋白尿
不符合件數	2	1	3



圖五、第二階段管控條件勾選結果統計



圖六、第一階段與第二階段管控條件符合/不符合比率分析