

心臟衰竭新藥 Entresto[®] (Sacubitril/Valsartan)

何金蓮 吳奕璋

一、前言

心衰竭 (Heart failure, HF) 是結構性或功能性心臟疾病，影響心室充血或排出血液的能力。HF可能由心肌，心包膜，心內膜，心臟瓣膜，血管或代謝疾病引起。由左心室功能障礙引起的HF，根據左心室輸出容積比例 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 分類，減少的(reduced)輸出容積比例 (LVEF≤40%，稱為HFrEF，也稱為收縮型systolic HF) 和具有正常的(preserved)射輸出容積比例(LVEF > 40%，稱為HFpEF，也稱為舒張型diastolic HF)。^{[1][2]}無論是收縮型(systolic HF)或舒張型(diastolic HF)的心衰竭都會導致體液滯留而引起水腫。這時，心臟為了彌補功能的不足，而讓心室逐漸擴大，或讓心臟壁越來越厚。這樣的代償機制，對老年人而言，心臟衰竭是最常見的住院原因之一。

心衰竭的藥物治療收縮性心衰竭 (systolic HF, HFrEF) 的目標是改善症狀 (包括住院風險)，減慢或逆轉惡化心肌功能，並降低死亡率。^{[1][2]}

以往心衰竭的藥物治療有(一) Angiotensin-converting enzyme inhibitors

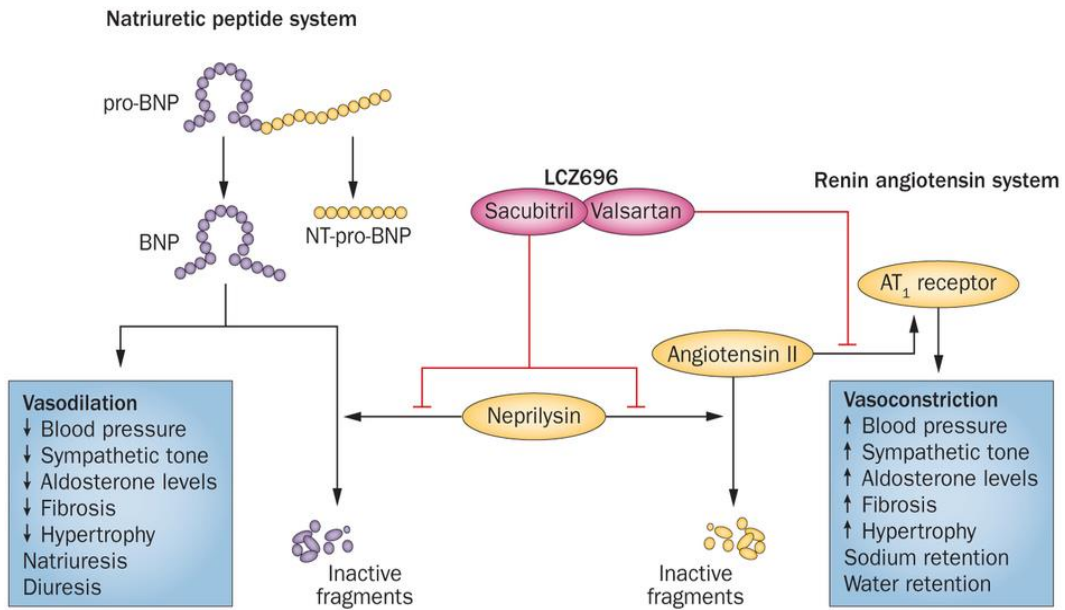
(ACEI) 或 Angiotensin-II receptor antagonists (ARB) (二) beta-blockers (三) Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)在沒有禁忌之下該盡快給予。心房顫動若心室速率過快，可以考慮使用毛地黃(digoxin)，在減少的(reduced)輸出容積比例的心衰竭病人同時可以改善心衰竭的症狀及住院率，其他建議藥物如利尿劑(Diuretics)，增加體內水分排除，而改善心臟負荷，減少水腫症狀。^{[1][2][3]}

2015年7月7日，美國食品和藥物管理局 (The U.S. Food and Drug Administration) 核准了 Entresto[®] (Sacubitril / Valsartan) 用於治療心衰竭。Entresto[®]在臨床試驗中顯示可降低與心衰竭相關的心血管死亡和住院率，在2016年，歐洲心臟醫學會 (European Society of Cardiology, ESC)與美國心臟協會(the American College of Cardiology, the American Heart Association and the Heart Failure Society of America)納入最新治療指引中。^{[1][2][4]}

二、適應症^[5]

治療慢性心臟衰竭(紐約心臟學會 [New York Heart Association, NYHA] 第二級至第四級)且心室射出分率降低的患者，減少心血管死亡和心臟衰竭住院風險。

說明：Entresto[®]可以和其他心臟衰竭療法併用，用於取代血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)。



Nature Reviews | Cardiology

圖一^[6]：

Entresto[®]具有(Neprilysin inhibitor : Sacubitril及angiotensin receptor blocker) : valsartan。
 Entresto[®] 經由前驅藥物 sacubitril 的活性代謝物 LBQ657 抑制 Neprilysin (neutral endopeptidase ; NEP)；並經由 valsartan 阻斷 angiotensin II type-1 (AT₁) receptor。
 由於LBQ657 抑制Neprilysin，進而增加Neprilysin應降解的peptides（例如 natriuretic peptides)；同時 valsartan 可抑制angiotensin II的作用，因此Entresto[®]對心臟衰竭患者的心血管和腎臟會產生作用。Valsartan 經由選擇性阻斷AT₁受體，抑制angiotensin II的作用，並抑制仰賴 angiotensin II的醛固酮(aldosterone)釋放。

三、用法用量與劑量調整^[5]

1. 建議劑量：

Entresto[®] 的建議起始劑量為每日兩次 100 毫克。依據患者耐受情況於 2 至 4 週後加倍 Entresto[®] 劑量，達到每日兩次 200 毫克的目標維持劑量。

2. 建議劑量調整方式：

Entresto[®] 禁止與 ACEI 併用。如欲從原本使用的 ACEI 轉換為 Entresto[®]，兩種藥物之間須間隔 36 小時的藥物排除期 (washout period) [參閱禁忌症(四)及藥物交互作用(八)]。

- 1) 未服用 ACEI 或 ARB，或曾使用低劑量前述藥物患者之劑量調整：目前未服用 ACE 或 ARB 的患者，或是之前使用低劑量前述藥物的患者，建議之起始劑量為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，每 2 至 4 週加倍 Entresto[®] 劑量，達到每日兩次 200 毫克的目標維持劑量。

2) 重度腎功能不全患者之劑量調整：

重度腎功能不全 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) 患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，每 2 至 4 週加倍 Entresto[®] 劑量，達到每日兩次 200 毫克的目標維持劑量。

輕度或中度腎功能不全患者，不需要調整起始劑量。

3) 肝功能不全患者之劑量調整

中度肝功能不全 (Child-Pugh B 級) 患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 毫克。依據患者耐受情況，每 2 至 4 週加倍 Entresto[®] 劑量，達到每日兩次 200 毫克的目標維持劑量。

輕度肝功能不全患者，不需要調整起始劑量。

四、禁忌症^[5]

Entresto[®] 禁用於：

- 對藥品中任何成份過敏的患者。
- 過去使用 ACEI 或 ARB 治療曾有相關血管性水腫病史的患者 [參閱警語及注意事項(五)]。
- 併用 ACEI；禁止在使用 ACEI 的 36 小時內轉換至本藥物，或在使用本藥物的 36 小時內轉換 ACEI [參閱藥物交互作用(八)]。
- 同時併用 aliskiren 的糖尿病患者 [參閱藥物交互作用(八)]。

五、警語及注意事項^[5]

1. 胎兒毒性(Fetal toxicity)

Entresto[®]用於懷孕女性會對胎兒造成傷害。在妊娠第二、三期使用作用於腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)的藥物，會降低胎兒腎功能並增加胎兒及新生兒疾病和死亡率。如果懷孕，請改用其他藥物，並停用Entresto[®]。然而，如果沒有其他適當替代藥物，請告知懷孕女性本藥物對胎兒的潛在風險。

2. 血管性水腫(Angioedema)

Entresto[®]可能造成血管性水腫。PARADIGM-HF試驗^[6]的雙盲期內，0.5%接受Entresto[®]治療的患者及0.2%接受enalapril治療的患者發生血管性水腫。若發生血管性水腫，請立即停用Entresto[®]，提供適當治療，並監測呼吸道受阻的情形。若患者曾有血管性水腫病史，使用Entresto[®]發生血管性水腫的風險可能較高。如果患者過去使用ACEI或ARB治療曾有相關血管性水腫病史，則不得使用。

3. 低血壓(Hypotension)

Entresto[®]會使血壓下降，也可能造成有症狀的低血壓。腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system, RAAS)活化的患者，例如體液或鹽分流失(如接受高劑量利尿劑治療)的患者，其風險更高。

PARADIGM-HF試驗^[3]的雙盲期內，18%接受Entresto[®]治療的患者及12%接受enalapril治療的患者，曾發生低血壓之不良事件；兩治療組中各約有1.5%患者曾發生低血壓之嚴重不良事件。使用Entresto[®]

前應先矯治體液減少或鹽分流失，或採用較低的起始劑量。

4. 腎功能不全(Impaired renal function)

ARADIGM-HF試驗^[6]的雙盲期內，使用Entresto[®]和enalapril的治療組均有5%患者發生腎衰竭之不良事件。若患者依賴腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)活性維持腎功能(例如重度鬱血性心臟衰竭患者)，接受ACEI和ARB治療，會造成尿量減少(oliguria)、漸進性氮血症(progressive azotemia)，極少數會發生急性腎衰竭和死亡。請密切監測血清肌酸酐(serum creatinine)，若患者發生具臨床意義的腎功能降低，應調降劑量或中斷劑量[參閱特定族群使用(七)]。就像其他影響RAAS的藥物，Entresto[®]用於雙側或單側腎動脈狹窄患者時，可能會增加血中尿素和血清肌酸酐濃度。應監測腎動脈狹窄患者的腎功能。

5. 高血鉀(Hyperkalemia)

由於藥物作用於RAAS，因此使用Entresto[®]可能會發生高血鉀。PARADIGM-HF^[6]試驗的雙盲期內，12%接受Entresto[®]治療的患者及14%接受enalapril治療的患者，曾發生高血鉀之不良事件。應定期監測血清鉀離子濃度並適當治療，尤其是對於有重度腎功能不全、糖尿病、低醛固酮症(hypoaldosteronism)或接受高鉀含量膳食等高血鉀風險因子的患者，必要時須降低劑量或中斷Entresto[®]。

六、副作用^[5]

- 血管性水腫(Angioedema)
- 腎功能不全(Impaired renal function)
- 低血壓(Hypotension)
- 高血鉀(Hyperkalemia)

七、特殊族群使用^[5]

1. 懷孕(Pregnancy)

Entresto[®]用於懷孕女性會對胎兒造成傷害。在妊娠第二、三期使用作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，會降低胎兒腎功能並增加胎兒及新生兒疾病和死亡率。大部分流行病學研究僅檢查妊娠第一期使用降血壓藥物導致的胎兒異常，並未區別影響腎素-血管收縮素系統的藥物和其他降血壓藥物的差異。如果懷孕，請改用其他藥物，並停用 Entresto[®]。沒有其他適當替代藥物，或本藥可救治母親性命時，請告知懷孕女性本藥物對胎兒的潛在風險。

2. 哺乳(Lactation)

尚無資料顯示 sacubitril/valsartan 是否會排入人類的乳汁、對接受哺乳嬰兒的影響，或對母乳分泌的作用。由於接受哺乳嬰兒暴露於 sacubitril/valsartan 可能發生嚴重不良反應，不建議在哺乳期間接受 Entresto[®] 治療。

3. 兒童患者使用(Pediatric Use)

尚未確立 Entresto[®] 用於兒童患者的安全性及療效。

4. 老年患者使用(Geriatric Use)

相較於整體試驗族群，老年(≥65歲)和極老年(≥75歲)患者的藥物動力學並未觀察到相關差異。

5. 肝功能不全(Hepatic Impairment)

輕度肝功能不全(Child-Pugh A級)患者服用 Entresto[®] 時，不需要調整劑量。中度肝功能不全(Child-Pugh B級)患者之建議起始劑量為每日兩次 50 毫克。由於未針對重度肝功能不全患者進行過試驗，不建議重度肝功能不全(Child-Pugh C級)患者使用。[參閱用法用量(三)]。

6. 腎功能不全(Renal Impairment)

輕度(eGFR介於60至90 mL/min/1.73 m²)至中度(eGFR介於30至60 mL/min/1.73 m²)腎功能不全患者不須調整劑量。重度腎功能不全(eGFR <30 mL/min/1.73 m²)患者之建議起始劑量為每日兩次 50 毫克。[參閱用法用量(三)、警語及注意事項(五)]。

八、藥物交互作用^[5]

1. 腎素-血管收縮素-醛固酮系統雙重阻斷 (Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System)
Entresto[®]禁止與ACEI併用，以免血管性水腫風險升高 [參閱禁忌症(四)]。由於Entresto[®]含有第二型血管收縮素受體阻斷劑valsartan，故應避免併用Entresto[®]和ARB。
糖尿病患者禁止併用Entresto[®]和aliskiren [參閱禁忌症(四)]。腎功能不全(eGFR<60 mL/min/1.73m²)患者應避免併用aliskiren。
2. 保鉀型利尿劑 (Potassium-Sparing Diuretics)
就像其他阻斷第二型血管收縮素(angiotensin II)或其作用的藥物，併用保鉀型利尿劑 (例如spironolactone、triamterene、amiloride)、鉀離子補充

劑或含鉀的代鹽可能會導致血鉀增加 [參閱警語及注意事項(五)]。

3. 非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs)，包括選擇性環氧合酶抑制劑 (COX-2 抑制劑)

若患者年長、細胞外液體積減少(包括接受利尿劑治療患者)或腎功能不全，併用Entresto[®]和NSAIDs (包括COX-2 抑制劑)可能導致腎功能惡化，可能造成急性腎衰竭。這些作用通常可逆。應定期監測腎功能。

4. 鋰鹽(Lithium)

併用鋰鹽及第二型血管收縮素受體拮抗劑 (angiotensin II receptor antagonists)，曾造成血清鋰鹽濃度增加和鋰鹽中毒。併用Entresto[®]和鋰鹽時，應監測血清鋰鹽濃度。

九、結論

Entresto[®]是用於心衰竭治療的新抑制途徑，具有突破以往固有方向的新藥，期許未來能針對此機制有更多的臨床研究，對於心衰竭在臨床上的治療必有更進一步的進展與突破。

Entresto[®]目前在台灣已上市但未納入健保，需要病人自費，病人每日服用2顆Entresto[®]開支為12.5美元，若要長期服用，

需要考量與其他藥物治療的經濟效益比較。

用於心衰竭之新藥，除之前的Ivabradine (Coralan[®])，現在有Entresto[®]，陸續有這些新藥出來，用藥選擇更多了，研究結果也顯示對於疾病的控制有一定顯著的效果，對於心衰竭病人是一大福音。

十、參考資料

1. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., ... & Hollenberg, S. M. (2016). 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An 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. *Journal of the American College of Cardiology*.
2. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Jessup, M. (2015). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, ehw128.
3. 2016 UpToDate · Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction.
4. FDA News Release · FDA approves new drug to treat heart failure. July 7, 2015.
5. Entresto®中/英文仿單
6. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., ... & Zile, M. R. (2014). Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*, 371(11), 993-1004.