

沙库巴曲缬沙坦致认知障碍的风险分析 – 基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库的研究

肖洁, 刘弋戈, 傅芳, 陈聪琴*

[摘要] 目的 评价沙库巴曲缬沙坦致认知障碍的风险。方法 根据 medDRA 术语标准,将认知障碍首选术语分为广义及狭义两个类别。以各首选术语为条件,检索美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2015 年 7 月至 2019 年 3 月期间的不良事件报告,采用报告比值比 (ROR) 法,评价沙库巴曲缬沙坦与认知障碍的关系,并通过比较沙库巴曲缬沙坦与其临床试验期间对照药品依那普利的 ROR 值,比较两者在真实世界应用中致认知障碍风险的大小。结果 共检索到沙库巴曲缬沙坦致认知障碍不良事件 2 059 份,其中广义认知障碍相关的不良事件 1 977 份,狭义认知障碍相关的不良事件 82 份。沙库巴曲缬沙坦致总体、广义、狭义认知障碍的 ROR 值分别为 0.87 (95% CI: 0.83 ~ 0.91)、0.85 (95% CI: 0.81 ~ 0.89)、2.43 (95% CI: 1.95 ~ 3.02)。依那普利致总体、广义、狭义认知障碍的 ROR 值分别为 1.51 (95% CI: 1.37 ~ 1.72)、1.51 (95% CI: 1.35 ~ 1.67)、2.54 (95% CI: 1.32 ~ 4.89),均大于沙库巴曲缬沙坦。结论 从总体上看,沙库巴曲缬沙坦与认知障碍不存在显著相关关系。且与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦不会增加患者认知障碍的风险。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦; 认知障碍; 依那普利; 报告比值比; FAERS 数据库

Risk of cognition impairment caused by sacubitril-valsartan: analysis of the FDA Adverse Event Report System (FAERS) database XIAO Jie ,LIU Yi-ge ,FU Fang ,CHEN Cong-qin* (Department of Pharmacy ,Xiamen University Cardiovascular Hospital ,Xiamen 361000 ,China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the risk of cognition impairment induced by sacubitril-valsartan. **Methods** According to medDRA terminology standard ,the preferred terms of cognitive impairment were divided into broad and narrow categories. Adverse event reports from the FDA adverse event reporting system (FAERS) from July 2015 to March 2019 were retrieved according to the preferred terms. The relationship between sacubitril-valsartan and cognitive impairment was analyzed by report ratio (ROR) method. The risk of cognitive impairment in real world applications was compared by comparing the ROR values of sacubitril-valsartan with that of enalapril during their clinical trials. **Results** A total of 2 059 cases of cognitive impairment caused by sacubitril-valsartan were retrieved ,including 1 977 AE reports related to broad cognitive impairment and 82 AE reports related to narrow cognitive impairment. The ROR values for overall ,broad and narrow cognitive impairment caused by sacubitril-valsartan were 0.87 (95% CI: 0.83 ~ 0.91) ,0.85 (95% CI: 0.81 ~ 0.89) and 2.43 (95% CI: 1.95 ~ 3.02) ,respectively. The ROR values were 1.51 (95% CI: 1.37 ~ 1.72) ,1.51 (95% CI: 1.35 ~ 1.67) and 2.54 (95% CI: 1.32 ~ 4.89) for enalapril-induced overall ,broad and narrow cognitive impairment respectively ,all of which were larger than those of sacubitril-valsartan. **Conclusion** In general ,there is no significant correlation between sacubitril-valsartan and cognitive impairment. Compared with enalapril ,sacubitril-valsartan does not increase the risk of cognitive impairment.

Key words: Sacubitril-valsartan; Cognition impairment; Enalapril; Report ratio (ROR) ; FAERS Database

0 引言

沙库巴曲缬沙坦是一种新型的抗心衰药物,由抑制脑啡肽酶的沙库巴曲和拮抗血管紧张素受体的缬沙坦按 1:1 比例组成^[1]。多项临床研究指出,与传统抗心衰药物依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦可降低成人患者的心力衰竭住院和心血管死亡的风险,对射血分数降低的慢性心力衰竭患者

有显著的获益^[2-4]。

沙库巴曲缬沙坦临床疗效优于依那普利的机制在于其除了通过抑制血管紧张素 II 受体阻断肾素-血管紧张素系统外,还可抑制脑啡肽酶的活性,从而减少利钠肽等内源性血管活性肽的降解^[5]。然而,除了利钠肽之外,脑啡肽酶还与其他肽类的水解密切相关,如中枢神经系统中的 β 淀粉蛋白^[6]。β 淀粉蛋白的沉积与聚集,与阿尔茨海默病的发生、发展密切相关。有研究指出,与健康人群相比,阿尔茨海默病患者脑啡肽酶水平明显降低^[7]。因此,沙库巴曲缬沙坦是否会通过抑

收稿日期: 2019-06-24

作者单位: 厦门大学附属心血管病医院药学部 福建 厦门 361000

* 通信作者

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201911004

制中枢神经系统中 β 淀粉蛋白的降解,造成 β 淀粉蛋白在脑部的沉积与聚集,最终导致患者出现痴呆相关的认知障碍症状受到了密切的关注。

PARADIGM-HF 试验针对此风险进行了相关研究。结果显示,无论是广义痴呆(2.48% vs. 2.30%)还是狭义痴呆(0.29% vs. 0.36%),沙库巴曲缬沙坦组与依那普利组差异均无统计学意义^[8]。尽管 PARADIGM-HF 证实了沙库巴曲缬沙坦在认知障碍方面的安全性,但其在临床应用中的相关风险仍不明确。本研究通过提取美国 FDA 不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System,FAERS)相关数据,采用基于自发呈报系统的信号检测方法对沙库巴曲缬沙坦致认知障碍的不良事件进行分析,并就风险信号强度与依那普利进行比较,以评估其在真实世界应用中的相关风险。

1 资料与方法

1.1 数据来源与筛选 本研究数据收集于美国 FDA 公众健康项目数据库,原始数据由 FAERS 数据库导入^[9]。数据提取采用 ResearchAE 站点,该分析站点通过对接应用程序接口(API)直接提取数据库中结构化的不良事件报告信息,数据提取效率高且准确^[10]。限定时间为 2015 年 7 月至 2019 年 3 月,药品检索词为 Entresto 及 Enalapril。参考 McMurray 研究中 medDRA 术语标准^[11]设定广义痴呆相关认知障碍及狭义痴呆相关认知障碍的不良事件首选术语,具体如下:

广义的痴呆相关认知障碍首选术语: abnormal behaviour ,abulia ,activities of daily living impaired ,affect lability ,aggression ,agitation ,agnosia ,amnesia ,amnestic disorder ,anterograde amnesia ,apathy ,aphasia ,apraxia ,borderline mental impairment ,cerebral atrophy ,cerebral atrophy congenital ,change in sustained attention ,cognitive disorder ,confusional state ,delirium ,delusion ,delusional disorder (jealous type) ,delusional disorder (unspecified type) ,disinhibition ,disorientation ,disturbance in social behaviour ,executive dysfunction ,feeling abnormal ,flat affect ,hallucination ,hostility ,hypomania ,illusion ,impaired reasoning ,inappropriate affect ,initialinsomnia ,intelligence test abnormal ,irritability post-vaccinal judgement impaired ,learning disability ,learning

disorder ,memory impairment ,mental status changes ,mood altered ,mood swings ,morose ,negativism ,neuropsychological test abnormal ,personality change ,prodromal Alzheimer's disease ,psychotic behaviour ,psychotic disorder ,restlessness ,sexually inappropriate behaviour ,social avoidant behaviour ,somnambulism ,somnolence ,sopor ,speech disorder ,suspiciousness ,symbolic dysfunction ,thinking abnormal ,transient global amnesia ,vascular cognitive impairment and visual cortex atrophy。

狭义的痴呆相关认知障碍首选术语: behavioural and psychiatric symptoms of dementia ,Creutzfeldt-Jakob disease ,dementia ,dementia of Alzheimer's type ,dementia of Alzheimer's type (uncomplicated) ,dementia of Alzheimer's type (with delirium) ,dementia of Alzheimer's type (with delusions) ,dementia of Alzheimer's type (with depressed mood) ,dementia with Lewy bodies ,frontotemporal dementia ,hippocampal sclerosis ,Korsakoff's syndrome ,MiniMental State Examination abnormal ,pre-senile dementia ,progressive supranuclear palsy ,senile dementia ,variant Creutzfeldt-Jakob disease and vascular dementia。

1.2 沙库巴曲缬沙坦与认知障碍的风险相关性分析 报告比值比(ROR)是信号检测的方法之一,主要对自发呈报系统进行定量分析^[12],其算法基于比值失衡四格表(表 1), $ROR = (a/c) / (b/d)$,ROR 的 95% CI = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$ 。本研究首先从上报人员职业、患者性别、年龄、体重等基本特征对检索到的沙库巴曲缬沙坦认知障碍事件进行分析。随后采用 ROR 分析沙库巴曲缬沙坦与认知障碍的相关性,并将其与相同时间条件下依那普利致认知障碍的 ROR 进行对比,从多个维度对沙库巴曲缬沙坦致痴呆相关认知障碍的风险进行分析。

表 1 比例失衡四格表

项目	目标不良事件报告数	其他不良事件报告数	合计
目标药物	a	b	a + b
其他药物	c	d	c + d
合计	a + c	b + d	a + b + c + d

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据

处理和分析。计数资料采用频数(%)表示,药物致认知障碍事件相关性采用 ROR 表示。当 ROR 的 95% CI 下限 > 1,且目标药物目标不良事件报告数 ≥ 3 时,表明药物和该目标事件之间的相关性具有统计学意义,通常,报告比值比越大,相关性越强^[12]。

2 结果

2.1 沙库巴曲缬沙坦致认知障碍事件的基本特征

2.1.1 沙库巴曲缬沙坦致认知障碍不良事件 (Adverse Events ,AE) 上报数 2015 年 7 月至

2019 年 3 月,以 Open FDA 为检索端口在 FAERS 数据库中共检索到 AE 报告数 4 624 437 份。沙库巴曲缬沙坦 AE 报告数 30 658 份,其中广义认知障碍相关的 AE 报告数 1 977 份,狭义认知障碍相关的 AE 报告数 82 份,具体见表 2。

2.1.2 上报人员情况分析 从沙库巴曲缬沙坦 AE 报告数 30 658 份中提取出认知障碍相关 AE 数共 2 059 例,均为监管机构发送。其上报人员的职业分布上,以消费者或其他非医疗保健专业人士上报数最多(1 305 份,占比 63.38%),其次为医生和其他医疗保健人士。上报人员职业情况见表 3。

表 2 沙库巴曲缬沙坦致认知障碍相关 AE 报告数

首选术语	AE 报告数	占沙库巴曲缬沙坦总 AE 报告数比例(%)	占沙库巴曲缬沙坦广义或狭义痴呆相关认知障碍 AE 报告数比例(%)
广义痴呆相关认知障碍	1 977	6.45	100.00
feeling abnormal 感觉异常	559	1.82	28.28
memory impairment 记忆障碍	273	0.89	13.81
somnolence 嗜睡	237	0.77	11.99
confusional state 精神混乱状态	208	0.68	10.52
amnesia 健忘症	146	0.48	7.38
speech disorder 语言障碍	129	0.42	6.53
agitation 激动	74	0.24	3.74
cognitive disorder 认知障碍	49	0.16	2.48
disorientation 定向障碍	44	0.14	2.23
aphasia 失语症	41	0.13	2.07
hallucination 幻觉	40	0.13	2.02
disturbance in attention 注意力障碍	21	0.07	1.06
delirium 精神错乱	19	0.06	0.96
restlessness 坐立不安	19	0.06	0.96
mood altered 情绪改变	18	0.06	0.91
mental impairment 精神障碍	15	0.05	0.76
aggression 侵略性	14	0.05	0.71
apathy 冷漠	13	0.04	0.66
mental status changes 精神状态改变	13	0.04	0.66
abnormal behaviour 行为异常	8	0.03	0.40
psychotic disorder 精神病性障碍	8	0.03	0.40
impaired reasoning 推理障碍	8	0.03	0.40
delusion 迷惑	7	0.02	0.35
personality change 人格改变	7	0.02	0.35
thinking abnormal 思维异常	7	0.02	0.35
狭义痴呆相关认知障碍	82	0.27	100.00
dementia 痴呆	82	0.27	100.00

表 3 上报人员职业分布

报告者职业	份数	比例(%)
消费者或其他非医疗保健专业人士	1 305	63.38
医生	403	19.57
其他医疗保健人士	323	15.69
药剂师	22	1.07
不详	6	0.29
律师	0	0.00

2.1.3 患者基本特征 在以沙库巴曲缬沙坦为怀疑药品的认知障碍报告中,有体重记录的 293 例,患者年龄有记录的 609 例。性别构成上,男性 1 250 例,女性 725 例,性别未知的 84 例。见表 4。

表 4 患者的体重、年龄、性别情况

基本特征	AE 报告数(份)	构成比(%)	
体重	50 kg 以下	20	0.97
	50 ~ 100 kg	219	10.64
	100 kg 以上	54	2.62
	不详	1 766	85.77
年龄	65 岁以下	212	10.30
	65 ~ 80 岁	273	13.26
	80 岁以上	124	6.02
	不详	1 450	70.42
性别	男	1 250	60.71
	女	725	35.21
	不详	84	4.08

从表 4 可以看出,不良事件报告中体重和年龄不详信息占较大比例,因此,无法从上述两方面对认知障碍 AE 进行分析。从性别构成比看,男性(60.71%)发生认知障碍的比例远高于女性(35.21%)。

2.2 沙库巴曲缬沙坦致痴呆相关认知障碍的风险分析

2.2.1 沙库巴曲缬沙坦致总体认知障碍的风险分析 本研究参考 McMurray 研究的术语标准^[11],分析了沙库巴曲缬沙坦致总体(广义加狭义)认知障碍的风险。其 ROR 值为 0.87(95% CI: 0.83 ~ 0.91),95% CI 下限小于 1,即从总体上来看,沙库巴曲缬沙坦与认知障碍无相关性。同时,

本研究还比较了沙库巴曲缬沙坦与依那普利致总体认知障碍的风险强度,结果显示,沙库巴曲缬沙坦 ROR 值小于依那普利(ROR 1.51,95% CI: 1.37 ~ 1.72),即其与认知障碍的风险相关性小于依那普利。

2.2.2 沙库巴曲缬沙坦致广义痴呆相关认知障碍的风险分析 本研究参考 McMurray 研究的术语标准^[11],计算了沙库巴曲缬沙坦致广义痴呆相关认知障碍的 ROR 值,其 ROR 值为 0.85(95% CI: 0.81 ~ 0.89),95% CI 下限小于 1,无法形成安全信号,不构成相关风险。同时,本研究还比较了沙库巴曲缬沙坦与依那普利致广义认知障碍的风险强度,依那普利致广义认知障碍的 ROR 值为 1.51(95% CI: 1.35 ~ 1.67),即与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦并不会增加患者广义认知障碍的风险。沙库巴曲缬沙坦致广义痴呆相关认知障碍各首选术语的 ROR 值见表 5。

2.2.3 沙库巴曲缬沙坦致狭义认知障碍的风险分析 本研究参考 McMurray 研究的术语标准^[11],在 FAERS 数据库中对沙库巴曲缬沙坦致狭义认知障碍的 AE 事件进行分析,结果只检索到以 dementia 为首选术语的 AE 事件。其 ROR 值为 2.43(95% CI: 1.95 ~ 3.02)。依那普利致狭义认知障碍的 ROR 值为 2.54(95% CI: 1.32 ~ 4.89),大于沙库巴曲缬沙坦的 ROR 值。结果显示,与依那普利相比,沙库巴曲缬沙坦不会增加患者狭义认知障碍的风险。见表 6。

3 讨论

沙库巴曲缬沙坦是由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦组成的新型抗心衰药物^[1]。由于脑啡肽酶不仅可以抑制利钠肽等内源性血管活性肽的降解,还与 β 淀粉蛋白的水解密切相关^[5]。而 β 淀粉蛋白的聚集与沉积更是阿尔茨海默病的重要发病机制之一。因此,沙库巴曲缬沙坦在临床使用中是否会引发患者发生痴呆相关的认知障碍症状得到了广泛的关注。本研究以 FAERS 数据库为基础,对沙库巴曲缬沙坦致认知障碍的不良事件进行分析,并与依那普利进行比较,以评估其在临床实际应用中的相关风险。

本研究结果指出,从总体上看,沙库巴曲缬沙坦不存在相关风险,不会导致患者出现认知障碍,根据首选术语类别进一步分析后发现,沙库巴曲

表 5 沙库巴曲缬沙坦致广义痴呆相关认知障碍的 ROR 值

首选术语(PTs)	AE 上报数	ROR 值	95% CI 下限	95% CI 上限
impaired reasoning 推理障碍	8	12.49	6.07	25.69
speech disorder 语言障碍	129	1.75	1.47	2.08
amnesia 健忘症	146	1.52	1.29	1.79
feeling abnormal 感觉异常	559	1.32	1.22	1.44
memory impairment 记忆障碍	273	1.13	1.00	1.28
aphasia 失语症	41	0.96	0.71	1.31
confusional state 精神混乱状态	208	0.85	0.74	0.98
disorientation 定向障碍	44	0.79	0.59	1.06
somnolence 嗜睡	237	0.78	0.68	0.88
cognitive disorder 认知障碍	49	0.71	0.53	0.93
agitation 激动	74	0.65	0.52	0.82
apathy 冷漠	13	0.60	0.35	1.04
personality change 人格改变	7	0.55	0.26	1.16
delirium 精神错乱	19	0.45	0.29	0.71
mood altered 情绪改变	18	0.42	0.27	0.67
hallucination 幻觉	40	0.41	0.30	0.56
mental impairment 精神障碍	15	0.41	0.25	0.69
mental status changes 精神状态改变	13	0.38	0.22	0.66
restlessness 坐立不安	19	0.36	0.23	0.56
delusion 迷惑	7	0.33	0.16	0.69
disturbance in attention 注意力障碍	21	0.26	0.17	0.40
thinking abnormal 思维异常	7	0.24	0.12	0.51
aggression 侵略性	14	0.20	0.12	0.34
psychotic disorder 精神病性障碍	8	0.20	0.10	0.40
abnormal behaviour 行为异常	8	0.13	0.06	0.25
合计	1 977	0.85	0.81	0.89

表 6 沙库巴曲缬沙坦致狭义痴呆相关认知障碍的 ROR 值

首选术语(PTs)	AE 上报数	ROR 值	95% CI 下限	95% CI 上限
dementia 痴呆	82	2.43	1.95	3.02

缬沙坦亦与广义的认知障碍无关 ,ROR 值为 0.85 (95% CI: 0.81 ~ 0.89) ,而其致狭义认知障碍 ROR 值为 2.43(95% CI: 1.95 ~ 3.02) 。分别就致总体、广义、狭义认知障碍风险将沙库巴曲缬沙坦与依那普利进行对比后发现 ,沙库巴曲缬沙坦的 ROR 值均低于依那普利。由此可以得出 ,与依那普利相比 ,沙库巴曲缬沙坦并不会增加患者认知障碍的风险。

虽然从总体认知障碍及广义认知障碍上看 ,沙库巴曲缬沙坦的 ROR 值及 95% CI 下限均小于 1 不存在相关风险 ,但其致狭义认知障碍的 ROR

值为 2.43(95% CI: 1.95 ~ 3.02) 。为明确其与狭义认知障碍的风险关系 ,本研究计算了依那普利致狭义认知障碍的 ROR 值(2.54 ,95% CI: 1.32 ~ 4.89) 。结果显示 ,与依那普利相比 ,沙库巴曲缬沙坦并不会增加患者狭义认知障碍的风险。本研究分析出现此现象的原因可能是由于心衰患者本身常合并糖尿病、高血压及其他血管疾病 ,往往更容易出现认知障碍的症状。同时 ,心衰本身还可间接(抑郁、合并症) 和直接(血流量不足) 导致认知功能减退^[13]。因此 ,沙库巴曲缬沙坦和依那普利致狭义认知障碍 ROR 值均略大于 1 的原因可

能与心衰患者本身的疾病因素有关,而不是由特异性药物因素导致。

沙库巴曲缬沙坦不会导致认知障碍风险的可能原因分析如下:由于沙库巴曲缬沙坦的结构特点,其血脑屏障穿透性极差,不会通过血脑屏障进入大脑,抑制大脑中的脑啡肽酶,引起 β 淀粉样蛋白在中枢神经系统的沉淀和聚集^[13],因此,不会使患者出现认知障碍的症状。已有临床试验证明,健康志愿者口服沙库巴曲缬沙坦后,其脑脊液中的 β 淀粉样蛋白的浓度较安慰剂组没有升高,且沙库巴曲活性代谢产物 LBQ657 在脑脊液中浓度极低,仅为血浆的 0.28%^[14]。

本研究存在一定的局限性,FAERS 系统的内在缺陷(如漏报、报告中信息缺失、药物与 AE 因果关系不确定等)^[15]、主观倚倚(不同药物 AE 事件报告数与其上市时间及关注度相关)^[16]等都可能影响研究结果。本研究采用 ROR 法检测信号,虽然可以表明药物与相关风险信号具有统计学关联,有重要的提示作用,但其确切的因果关系仍需进一步设计更为严谨的临床研究来确定。

综上所述,本研究对 FAERS 数据进行信号检测及分析后发现,由于沙库巴曲缬沙坦血脑屏障穿透性差,无法进入脑组织抑制脑啡肽酶,所以沙库巴曲缬沙坦不存在导致患者发生认知障碍的风险。由于该推测结果主要基于 FAERS 数据库的比例失衡法信号检测方法,具体的、确切的因果关系仍需通过进一步严谨的临床研究来论证。

参考文献:

- [1] 刘岳,汪芳.沙库巴曲缬沙坦的药代动力学和药效学特点[J].中国循环杂志 2018,33(2):198-200.
- [2] McMurray JJ,Packer M,Desai AS,et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. N Engl J Med 2014,371(11):993-1004.
- [3] Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy[J]. Ther Adv Chronic Dis 2016,7(6):278-290.
- [4] Tsutsui H,Momomura S,Saito Y,et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: rationale for and design of the randomized double-blind PARALLEL-HF study[J]. J Cardiol 2017,70(3):225-231.
- [5] McMurray JJ. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science,serendipity,and second chances[J]. Eur J Heart Fail 2015,17(3):242-247.
- [6] Langenickel TH,Tsubouchi C,Ayalasomayajula S,et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol 2016,81(5):878-890.
- [7] Teich AF,Arancio O. Is the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease therapeutically relevant[J]. Biochem J 2012,446(2):165-177.
- [8] Cannon JA,Shen L,Jhund PS,et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail 2017,19(1):129-137.
- [9] 包旭.美国 OpenFDA 公众健康项目介绍[J].中国执业药师 2015,(10):18-22.
- [10] 杨悦,尹戎,董丽.美国 FDA 药品不良反应监测体系简介[J].中国工业医学杂志 2003,16(5):305-307.
- [11] Cannon JA,Shen L,Jhund PS,et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Eur J Heart Fail 2017,19(1):129-137.
- [12] 江静,侯永芳,刘秀娟,等.药品不良反应信号检测方法概述[J].中国药物警戒 2010,7(2):78-80.
- [13] 白煜佳,许顶立.沙库巴曲缬沙坦安全性回顾[J].中国循环杂志 2018,33(2):206-208.
- [14] Langenickel TH,Tsubouchi C,Ayalasomayajula S,et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid- β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol 2016,81(5):878-890.
- [15] Sakaeda T,Tamon A,Kadoyama K,et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Int J Med Sci 2013,10(7):796-803.
- [16] Pariente A,Gregoire F,Fourrier-Reglat A,et al. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias[J]. Drug Saf 2007,30(10):891-898.