

沙库巴曲/缬沙坦临床应用合理性分析

吴惠珍,邱学佳,刘洪涛

河北省人民医院 药学部,石家庄 050051

【摘要】目的 调查分析河北省人民医院(简称我院)沙库巴曲/缬沙坦的临床应用情况,为该药的合理应用提供参考。**方法** 调取我院HIS系统2018年3月至2020年2月应用沙库巴曲/缬沙坦的住院及门诊患者的病历资料,对其适应证、用法用量、禁忌证、与血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的联合用药及与ACEI的转换、目标剂量达标率、心功能分级、肝肾功能情况等进行分析。**结果** 共有488例患者应用了沙库巴曲/缬沙坦,其中121例(24.80%)为适应证不适宜,8例(1.64%)存在用药禁忌;37例(7.58%)与ACEI转换不合理,11例(2.25%)与ACEI联合应用不合理,11例(2.25%)与ARB联合应用不合理;162例(33.20%)起始剂量不合理,79例(16.19%)给药频次不合理;在488例患者中有7例(1.43%)患者达到目标剂量,214例(43.85%)患者血压达标,目标剂量达标率45.29%。**结论** 沙库巴曲/缬沙坦存在临床使用不合理现象,建议医疗机构加强事前审核处方、处方医嘱点评及合理用药培训,促进该药的规范应用。

【关键词】 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;沙库巴曲/缬沙坦;心力衰竭;合理用药

【中图分类号】 R969.3;R972.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)12-0073-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.12.015

Rationality analysis of clinical use of sacubitril/valsartan

WU Hui-zhen, QIU Xue-jia, LIU Hong-tao

Department of Pharmacy, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】Objective To investigate and analyze the clinical application of sacubitril valsartan in Hebei Provincial People's Hospital, so as to provide reference for the rational application of this drug. **Methods** The medical records of inpatients and outpatients in our hospital from March 2018 to February 2020 were collected. The indications, usage and dosage, contraindications, combination with angiotensin II receptor antagonist (angiotensin II receptor antagonist, ARB) or angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), conversion with ACEI, target dose compliance rate, cardiac function classification, liver and kidney function were analyzed. **Results** A total of 488 patients were treated with sacubitril/valsartan, of which 121 cases (24.80%) were unsuitable for indication, 8 cases (1.64%) were contraindicated, 37 cases (7.58%) were unreasonable conversion with ACEI, 11 cases (2.25%) were combined with ACEI unreasonably, and 11 cases (2.25%) were combined with ARB unreasonably; 162 cases (33.20%) patients had unreasonable initial dose, 79 cases (16.19%) patients had unreasonable frequency; Of the 488 patients, only 7 cases (1.43%) reached the target dose, but 214 patients (43.85%) achieved the target blood pressure. The target dose rate was 45.29%. **Conclusions** There is unreasonable application of shakubatril/valsartan in clinical practice. It is suggested that medical institutions should strengthen the prescription review, prescription doctor's advice review and rational drug use training, so as to promote the standardized application of the drug.

【Key words】 angiotensin receptor neprilysin inhibitor; sacubitril/valsartan; heart failure; rational drug use

沙库巴曲/缬沙坦是首个血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibi-

tor, ARNI),由脑啡肽酶抑制剂(neprilysin inhibitor, NEPI)沙库巴曲和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angio-

tensin II receptor blocker, ARB)缬沙坦按照1:1的摩尔比例构成,具有双重抑制神经内分泌系统的作用^[1]。PARAIGM-HF研究^[2]表明,沙库巴曲/缬沙坦钠与依那普利进行对比试验,沙库巴曲/缬沙坦可有效改善心肌纤维化及心室重塑,降低心血管死亡率及心力衰竭患者住院风险,耐受性及安全性也更好。欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)发布的《2016ESC急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南》^[3]和美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国心力衰竭协会(Heart Failure Society American, HFSA)联合发布的《2017年心力衰竭管理指南》^[4]、中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组/中国医师学会心力衰竭专业委员会/中华心血管病杂志编辑委员会联合发布的《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[5]均已将沙库巴曲/缬沙坦作为治疗心力衰竭的I类推荐药物,即对纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级II~III级、有症状的射血分数下降的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者,若能耐受血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/ARB,推荐以ARNI替代ACEI/ARB(I类推荐, B类证据)。国内针对该药临床应用的合理性研究较少^[6]。本文回顾性分析了河北省人民医院(简称我院)2018年3月至2020年2月该药的临床应用情况,以期临床规范合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

通过我院HIS系统调取2018年3月至2020年2月使用沙库巴曲/缬沙坦治疗的住院及门诊患者的电子病历资料。

1.2 方法

1.2.1 信息采集 采集患者以下信息:①基本情况:患者性别、年龄、临床诊断、科室及住院时间等;②沙库巴曲/缬沙坦用药情况:起始剂量、维持剂量、与ACEI/ARB有无同时使用、与ACEI的转换时间及其他抗心力衰竭药物合并使用情况等;③体征和实验室检

查:血压、肝肾功能及心功能分级等。

1.2.2 判定标准 结合沙库巴曲/缬沙坦药品说明书及《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[5],评价患者该药临床应用的合理性,评价内容包括药品适应证、用药禁忌、用药剂量、与ACEI转换时机合理及目标剂量达标等,评价标准为:①适应证:HFrEF患者(NYHA分级为II~IV级,且LVEF \leq 40%),如不符合以上诊断为适应证不适宜;②禁忌证:肾小球滤过率(eGFR) $<15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 、重度肝功能损害(Child-Pugh 分级C级);与ACEI或者ARB同时使用。③起始剂量:每次50 mg bid [用药前未服用或已服用低剂量的ACEI/ARB、收缩压(SBP)100~110 mm Hg 1 mm Hg=0.133 kPa、eGFR 15~60 mL $\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 、Child-Pugh 分级B级]或者每次100 mg bid(用药前已服用常规剂量的ACEI/ARB);④与ACEI转换时机合理:与ACEI转换应间隔至少36 h;⑤目标剂量达标:剂量达每次200 mg bid或者患者达最大耐受剂量,即血压达标(95 mm Hg<收缩压<100 mm Hg、60 mm Hg<舒张压<65 mm Hg)。

1.3 统计学方法

应用excel表分析处理数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以率表示。

2 结果

2.1 患者基本情况

2018年3月至2020年2月,我院共488例患者应用沙库巴曲/缬沙坦片,门诊患者144例(29.51%),住院患者344例(70.49%);男性349例(71.5%),女性139例(28.5%);年龄范围20~98岁,平均为(65.00 \pm 16.40)岁,<75岁的患者341例(69.88%), \geq 75岁的高龄老年患者147例(30.12%)。

488例患者中,有心力衰竭诊断的为367例(75.20%),其中门诊患者85例(23.16%),住院患者282例(76.84%);无心力衰竭诊断的121例(24.80%),为适应证不适宜。367例心力衰竭患者中,85例门诊患者NYHA分级、肝肾功能检查等资料不全,282例住院患者中有5例肾小球滤过率(eGFR) $<15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 及3例Child-Pugh 分级C级患者应用了沙库巴曲/缬沙坦(为禁忌证)。详见表1。

表1 282例心力衰竭住院患者NYHA分级、肝肾功能情况

指标	例数(%)
NYHA 分级	
I	3(1.06)
II	38(13.48)
III	102(36.17)
IV	122(43.26)
未分级	17(6.03)
eGFR($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	
<15	5(1.77)
15 ~	20(7.09)
30 ~	87(30.85)
60 ~	113(40.07)
>90	57(20.21)
Child-Pugh 分级	
A	156(55.32)
B	123(43.62)
C	3(1.06)

注:eGFR表示肾小球滤过率

2.2 药物使用情况

2.2.1 用法用量 488例患者起始剂量从12 mg至300 mg不等,差异较大,用药频次有qd、bid和tid等。详见表2。488例患者中,403例(82.58%)维持剂量保持起始剂量未变,70例(14.34%)增加了剂量,15例(3.07%)减少了剂量。6例采用了早晚不同剂量的个体化给药方式,如50 mg(早))+25 mg(晚),100 mg(早)+50 mg(晚),100 mg(早)+75 mg(晚)等。起始剂量不合理的有162例(33.20%),如12、20和25 mg等小剂量起始;给药频次不合理的有79例(16.19%),其中qd和tid分别有77例(97.47%)和2例(2.53%)。107例(37.94%)中、重度肾功能损害患者中,起始剂量50 mg bid共58例(54.21%),大于50 mg bid共10例(9.35%),小于50 mg bid共39例(36.45%)。在488例患者中,仅有7例患者达到目标剂量200 mg bid,有214例患者达最大耐受剂量,即血压达标($95 \text{ mmHg} < \text{收缩压} < 100 \text{ mmHg}$ 或 $60 \text{ mmHg} < \text{舒张压} < 65 \text{ mmHg}$),目标剂量达标率45.29%。

2.2.2 联合用药或药物转换 在488例患者中,沙库巴曲/缬沙坦与ACEI转换未间隔36 h以上者共37例(7.58%),与ACEI联合用药11例(2.25%),与

ARB联合用药11例(2.25%)。与ACEI合用或转换涉及培哚普利、贝那普利、依那普利叶酸、卡托普利、培哚普利吲达帕胺、依那普利、福辛普利等7种药物;与ARB合用涉及缬沙坦、厄贝沙坦、厄贝沙坦氢氯噻嗪、坎地沙坦、氯沙坦钾、缬沙坦氯氯地平6种药物。详见表3。

2.2.3 其他心力衰竭药物使用情况 282例心力衰竭住院患者中,260例(92.20%)使用了利尿剂,253例(89.72%)使用了 β 受体拮抗剂,250例(96.15%)使用了醛固酮受体拮抗剂。同时应用利尿剂、 β 受体拮抗剂及醛固酮受体拮抗剂3种抗心力衰竭药物的患者有219例(77.66%),同时应用利尿剂和醛固酮受体拮抗剂20例(7.09%),同时应用利尿剂和 β 受体拮抗剂16例(5.67%),同时应用 β 受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂11例(3.90%),3种均未使用者4例(1.42%)。

3 讨论

3.1 沙库巴曲/缬沙坦用于高血压治疗合理性分析

本调查显示有121例患者无心力衰竭诊断,其中有82例有高血压的诊断。目前沙库巴曲/缬沙坦国内批准的适应证为HFrEF,故用于高血压治疗为超说明书用药。国内外均有研究显示,沙库巴曲/缬沙坦在高血压治疗中显示了良好的效果^[7-9]。PARAMETER试验^[8]表明,与20 mg/d奥美沙坦相比,200 mg/d沙库巴曲/缬沙坦对老年收缩期高血压和动脉硬化患者效果更好。Ye等^[9]的荟萃分析显示,沙库巴曲/缬沙坦在降低平均坐位收缩压、平均动态收缩压、平均坐位舒张压、平均动态舒张压、坐位平均脉压方面优于20 mg奥美沙坦。但目前关于高血压的随机对照试验研究并不多,且随访时间较短,长期使用沙库巴曲/缬沙坦能否改善心血管疾病预后仍不清楚。

3.2 沙库巴曲/缬沙坦用药禁忌分析

终末期肾病及重度肝功能损害患者应避免应用沙库巴曲/缬沙坦。本调查有5例终末期肾病患者、3例重度肝功能损害患者使用了沙库巴曲/缬沙坦,10例中重度肾功能损害患者用药剂量大于50 mg bid,存在用药风险。提示在临床应用中,对于肝肾功能重度损害患者用药指标及剂量应严格掌握,以避免造成潜

表2 488例患者沙库巴曲/缬沙坦的用法用量

起始用法	维持用法	例数(%)	起始用法	维持用法	例数(%)
12 mg, bid	12 mg, bid	2(0.41)	50 mg, bid	100 mg(早)+50 mg(晚)	1(0.20)
20 mg, qd	20 mg, bid	1(0.20)	50 mg, bid	先增量至100 mg(早)+50 mg(晚), 再增量至100 mg, bid	1(0.20)
20 mg, bid	20 mg, bid	1(0.20)	50 mg, bid	100 mg, bid	36(7.38)
25 mg, qd	25 mg, qd	2(0.41)	50 mg, tid	50 mg, tid	2(0.41)
25 mg, qd	25 mg, bid	1(0.20)	75 mg, bid	100 mg, bid	1(0.20)
25 mg, qd	50 mg, bid	1(0.20)	100 mg, qd	100 mg, qd	62(12.70)
25 mg, bid	25 mg, bid	72(14.75)	100 mg, qd	50 mg, qd	2(0.41)
25 mg, bid	25 mg, qd	1(0.20)	100 mg, qd	100 mg, bid	2(0.41)
25 mg, bid	50 mg, bid	17(3.48)	100 mg(早)+ 50 mg(晚)	100 mg(早)+50 mg(晚)	1(0.20)
25 mg, bid	100 mg, bid	3(0.61)	100 mg(早)+ 50 mg(晚)	100 mg, bid	1(0.20)
50 mg, qd	50 mg, qd	2(0.41)	100 mg(早)+ 75 mg(晚)	先减量至75 mg(早)+50 mg(晚), 再减量至50 mg(早)+25 mg(晚), 最后减量至25 mg, bid	1(0.20)
50 mg, qd	50 mg, bid	1(0.20)	100 mg, bid	100 mg, bid	93(19.06)
50 mg, qd	100 mg, bid	1(0.20)	100 mg, bid	50 mg, bid	2(0.41)
50 mg(早)+ 25 mg(晚)	50 mg, bid	1(0.20)	150 mg, bid	150 mg, bid	3(0.61)
50 mg, bid	50 mg, bid	157(32.17)	200 mg, bid	200 mg, bid	4(0.82)
50 mg, bid	25 mg, qd	1(0.20)	200 mg, qd	200 mg, qd	1(0.20)
50 mg, bid	25 mg, bid	3(0.61)	250 mg, qd	250 mg, qd	1(0.20)
50 mg, bid	50 mg, qd	2(0.41)	250 mg, bid	25 mg, bid	1(0.20)
50 mg, bid	先减量至50 mg, qd, 再增量至50 mg(早) +25 mg(晚)	1(0.20)	300 mg, bid	100 mg, bid	1(0.20)
50 mg, bid	50 mg, tid	1(0.20)			
50 mg, bid	75 mg, bid	1(0.20)			

在损害。

3.3 沙库巴曲/缬沙坦起始剂量、用药频次及目标剂量合理性分析

沙库巴曲/缬沙坦起始剂量应根据患者是否应用ACEI/ARB、血压及肾功能情况,每次50或100 mg bid。对于肝肾功能正常及轻度损害者,沙库巴曲/缬沙坦用药剂量保持不变,但在中重度肾功能损害时起始剂量应调整为50 mg bid。

本调查发现,沙库巴曲/缬沙坦在临床用药中存在起始剂量偏小、频次偏少、目标剂量达标率低等不合理应用现象。分析可能原因一是沙库巴曲/缬沙坦上市时间尚短,临床缺少使用经验,担心其不良反应,用药趋于谨慎。二是受患者住院时间短的制约,较少有时间从起始剂量逐步调整为目标目标剂量;对于门诊患者,因不能及时评估血压、肾功能等情况,医师一般不做剂量调整,仅给予日常的维持剂量。

根据药品说明书,沙库巴曲水解活性产物LBQ657半衰期为11.48 h,缬沙坦半衰期为9.9 h,为了能24 h持续抑制脑啡肽酶,同时又减少低血压的风险,无论患者年龄、肝功能和血压情况,均建议沙库巴曲/缬沙坦bid给药^[10]。

沙库巴曲/缬沙坦剂量调整原则是:在患者耐受情况下,剂量应每2~4周倍增1次,直到200 mg bid的目标维持剂量,该目标剂量是PARADIGM-HF研究证实的获益剂量。《2017ACC专家共识:优化心衰治疗的决策路径》^[11]特别提出指南指导性药物治疗的十大原则,其中首要原则即为“目标剂量与最佳预后相关”。本研究中沙库巴曲/缬沙坦目标剂量达标率仅为45.29%,因此应尽量保证药物的目标剂量治疗,才能获得最佳的心血管获益。

本调查有6例患者采用了早晚不同剂量的给药方式,说明临床根据患者血压及检验指标等进行了个

表 3 沙库巴曲/缬沙坦与 ACEI、ARB 联合用药时间或转换用药时间间隔情况

药品名称	例数(%)	药品名称	例数(%)
培哚普利/叔丁胺		福辛普利	
联用 1 d	2(3.39)	联用 2 d	1(1.69)
联用 2 d	1(1.69)	缬沙坦	
联用 3 d	2(3.39)	联用 1 d	1(1.69)
间隔<36 h	26(44.07)	联用 5 d	2(3.39)
贝那普利		联用 6 d	1(1.69)
联用 1 d	3(5.08)	联用 30 d	1(1.69)
间隔<36 h	4(6.78)	厄贝沙坦	
依那普利/叶酸		联用 11 d	1(1.69)
联用 3 d	1(1.69)	联用 4 d	1(1.69)
间隔<36 h	2(3.39)	厄贝沙坦/氢氯噻嗪	
卡托普利		联用 1 d	1(1.69)
间隔<36 h	2(3.39)	坎地沙坦	
培哚普利/吲达帕胺		联用 2 d	1(1.69)
间隔<36 h	2(3.39)	氯沙坦钾	
依那普利		联用 2 d	1(1.69)
间隔<36 h	1(1.69)	缬沙坦/氯氯地平	
联用 30 d	1(1.69)	联用 6 d	1(1.69)

体化给药方案调整,沙库巴曲/缬沙坦的主要不良反应是低血压、高血钾及肾功能损害,因此对于老年患者、伴发疾病及合并用药较多的患者,初次给药或剂量调整时,早晚不同剂量逐渐滴定加量是一种较为谨慎安全的给药方案。

3.4 沙库巴曲/缬沙坦与 ACEI/ARB 联合用药、与 ACEI 转换合理性分析

患者服用 ACEI 转换为 ARNI 时,应停用 ACEI 36 h^[5],这是因为 ACEI 和 ARNI 同时作用于肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统,同时应用会增加血管神经性水肿的风险,因此 ACEI 应停用 36 h,ACEI 代谢排泄完全后再使用 ARNI 比较安全。对于服用 ARB 的患者,可直接转换为 ARNI,无时间间隔要求。本调查沙库巴曲/缬沙坦与 ACEI/ARB 联合用药 22 例,与 ACEI 转换未间隔 36 h 共 37 例。表明临床在应用 ARNI 时对于脑啡肽酶抑制剂和 ACEI 联用会增加血管神经性水肿的风险认识不足。此外,心血管疾病患者使用 ACEI/ARB 者较多,在更换为沙库巴曲/缬沙坦时,由于住院时间短,又急于药物调整,故未给予充分的时间间隔。提示临床在使用该药前对患者全面评估,及时停止 ACEI/ARB,并掌握至少 36 h 的间隔。

3.5 沙库巴曲/缬沙坦用于高龄患者合理性分析

中华老年医学会心血管病分会 2018 年发布的《高龄老年(≥ 75 岁)急性冠状动脉综合征患者规范化诊疗中国专家共识》^[12],对于 ≥ 75 岁的高龄老年患者急性冠状动脉综合征合并急性左心衰竭时,对于利尿剂效果不佳者,可试用沙库巴曲/缬沙坦片,既有 A、B、C 型利钠肽的有益作用,又拮抗了 RAAS 的不良反应。本研究 488 例用药患者中, ≥ 75 岁的高龄老年患者共 147 例(30.12%),其中有 25 例出现低血压。药品说明书虽然标明 65 岁以上老年人无需调整剂量,但在高龄患者中,需要警惕切忌降压过快过低,以免影响心脑肾重要脏器的灌注。

3.6 心力衰竭基础用药

本调查发现,282 例 HFrEF 住院患者,在使用 ARNI 基础上,77.66% 患者同时应用了利尿剂、 β 受体拮抗剂及醛固酮受体拮抗剂 3 种抗心力衰竭药物,符合心力衰竭基础药物治疗原则,ARNI 代替 ACEI/ARB、与 β 受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂共同组成传统“金三角”基石治疗,在临床已得认可和应用,符合国内外权威心力衰竭指南的推荐,将为患者带来更多获益。

综上,心力衰竭是威胁人类健康的主要疾病之

一,国内外权威心力衰竭指南将ARNI推荐为RAS抑制剂中可供选择的新型药物,在心力衰竭治疗方案发展过程中具有重要意义^[4-5]。目前在临床应用中尚存在适应证、用法用量、转换时机、目标剂量等方面不合理应用现象。提示临床应充分评估患者整体情况,合理选择起始剂量,逐渐滴定至目标剂量或最大耐受剂量,注意药品不良反应,避免用药禁忌,以达到临床预期的治疗获益。

【参考文献】

- [1] Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4):401-414.
- [2] 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.
- [3] 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, 37(27):2129-2200.
- [4] 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 Card Fail*, 2017, 23(8):628-651.
- [5] 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.
- [6] 谢诚,叶静,缪丽燕. 61例心力衰竭患者血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲/缬沙坦的应用分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(8):1124-1127.
- [7] 朱林,单其俊.沙库巴曲/缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(4):382-386.
- [8] Williams B, Cockcroft J R, Kario K, et al. Effects of sacubitril / valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study [J]. *Hypertension*, 2017, 69(3):411-420.
- [9] Ye L, Wang J, Chen Q, et al. LCZ696, a promising novel agent in treating hypertension (a Meta-analysis of randomized controlled trials) [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (64):107991-108005.
- [10] McMurray J J, Packer M, Desai A S, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the 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*, 2013, 15(9):1062-1073.
- [11] Yancy C W, Januzzi J L Jr, Allen L A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues about Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2):201-230.
- [12] 中国老年医学学会心血管病分会.高龄老年(≥ 75 岁)急性冠状动脉综合征患者规范化诊疗中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(8):732-750.

收稿日期:2020-06-21 本文编辑:杨昕