DOI:10.16016/j.1000-5404.202006167

沙库巴曲缬沙坦在射血分数下降心衰患者中的应用分析

罗晓宇,陈运龙,陈沿辛,郭志念,胡华娟,何小龙,翁显贵,张 勇,王 江 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院心血管内科,全军心血管病研究所

[摘要] **目的** 探讨射血分数下降心衰患者(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)在真实临床实践中使用沙库巴曲缬沙坦(sacubitril/valsartan,ARNI)的治疗效果、对心脏结构和功能的影响以及治疗的剂量。**方法** 收集本院2017年9月至2020年2月启用ARNI治疗HFrEF患者共118例,中位随访8(6~12)个月,通过对比ARNI治疗前后的临床资料,回顾性分析HFrEF患者的纽约心功能分级(New York Heart Association, NYHA)改善、心肌结构改变及心力衰竭再入院率情况,并观察ARNI治疗HFrEF患者的药物副作用及用药现状。**结果** 118例HFrEF患者经ARNI治疗后心功能分级改善≥1级占83.1%,治疗总有效率为83.1%,左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)明显升高,左房前后径(left atrial diameter,LAD)、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)、右房横径(right atrium left-right dimension,RA)、右室横径(right ventricle left-right dimension,RV)均明显减小,差异均有统计学意义($P<0.001$)。ARNI目标维持剂量(200 mg,bid)达标率为3.4%,心力衰竭再入院率为24.6%,药物的不良反应包括症状性低血压(14例,11.9%)和皮肤瘙痒(2例,1.7%)。**结论** 尽管ARNI在临床应用中存在维持剂量偏低的问题,但仍可显著改善HFrEF患者的心脏结构和功能。症状性低血压是ARNI的常见不良反应以及造成ARNI目标维持剂量达标率低的主要原因。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;射血分数下降;临床应用

[中图法分类号] R541.6; R969.4; R972 [文献标志码] A

Real-world application of sacubitril/valsartan in patients suffering from heart failure with reduced ejection fraction

LUO Xiaoyu, CHEN Yunlong, CHEN Yanxin, GUO Zhinian, HU Huajuan, HE Xiaolong, WENG Xiangui, ZHANG Yong, WANG Jiang Department of Cardiology, Institute of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To observe and analyze the efficacy, the effect on cardiac structure and function and the dosage of sacubitril/valsartan (ARNI) in real clinical practice in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** A total of 118 HFrEF patients treated with ARNI in our hospital from September 2017 to February 2020 were recruited in this study. Their clinical data before and after treatment were collected. After all of them were followed up for a median time of 8 (6 to 12) months, the changes of New York Heart Association (NYHA) classification of cardiac function and myocardial structure, and the readmission due to heart failure were analyzed retrospectively. The side effects and current situation of drug use were also observed among these patients. **Results** After ARNI treatment, the improvement of NYHA grade ≥1 accounted for 83.1% of the HFrEF patients, and the total effective rate of treatment was 83.1%. They obtained significantly increased left ventricular ejection fraction (LVEF) ($P<0.001$), and obviously decreased left atrial anterior and posterior diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), right atrial left-right diameter (RA) and right ventricular left-right dimension (RV) ($P<0.001$).

[基金项目] 陆军军医大学第二附属医院临床科研课题(2015YLC11)

[通信作者] 王 江, E-mail: 1530579054@qq.com

During the follow-up period, the target dose (200 mg, bid) rate of ARNI was 3.4% and the readmission rate of heart failure was 24.6%. Adverse reactions of drugs included symptomatic hypotension (14 cases, 11.9%) and skin pruritus (2 cases, 1.7%). **Conclusion** Although ARNI has the problem of being maintained at low dose in clinical application, it can still significantly improve the cardiac structure and function of HFrEF patients. Symptomatic hypotension is the common adverse reaction in the use of ARNI and the main reason for the low rate of ARNI target maintenance dose.

[**Key words**] sacubitril/valsartan; heart failure; reduced ejection fraction; clinical application

Supported by the Clinical Scientific Research Program of the Second Affiliated Hospital of Army Medical University (2015YLC11). Corresponding author: WANG Jiang, E-mail: 1530579054@qq.com

心力衰竭是各种器质性心血管疾病的终末期阶段,我国现有心力衰竭患者逾1 000万人。《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》[1]根据左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)对心力衰竭进行分类:射血分数下降心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF)、射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)和射血分数中间范围心力衰竭(heart failure with midrange ejection fraction,HFmrEF)。PARADIGM-HF试验发现沙库巴曲缬沙坦(sacubitril/valsartan,ARNI)能有效降低HFrEF心血管死亡风险及因心力衰竭住院风险[2-3],国内外指南均对ARNI治疗HFrEF做出了Ⅰ类推荐[4]。但该药上市时间短,目前临床医师对于该药的应用经验较少。本研究对本院2017年9月至2020年2月采用ARNI治疗的118例HFrEF患者病例资料进行回顾性分析,观察ARNI对HFrEF患者左心重构的改善情况及其在现实世界中的应用情况,为其在心衰治疗中的合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2017年9月至2020年2月本院门诊或住院HFrEF患者118例临床资料进行回顾性队列研究。诊断标准:均符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》HFrEF的诊断标准。纳入标准:①有慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)的症状者;②符合心功能分级为Ⅱ~Ⅳ级者;③超声心动图提示LVEF<40%者;④此前未使用过血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(angiotension receptor blocker,ARB),或此前使用ACEI或ARB类药物需停药36 h后使用ARNI,连续规律药物治疗3个月以上;⑤配合治疗和积极随访者。排除标准:①治疗3个月后无超声心动图随访资料;②对药物不耐受或存在明显的过敏反应。本研究经陆军军医大学第二附属医院伦理委员会审批同意(2020-研第071-01)。

1.2 治疗方法

根据病情给予个体化治疗方案,给予β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂以及洋地黄、他汀类常规药物治疗,并根据患者个体差异增减ARNI起始剂量(临床常规使用起始剂量为50 mg,bid,我国指南推荐起始剂量25~100 mg,bid),根据患者血压及耐受情况,逐步上调至目标维持剂量200 mg,bid或最大耐受剂量,若患者既往使用ACEI/ARB,停用36 h启用ARNI治疗,连续ARNI治疗3个月以上,且定期至本院或当地医院随访。

1.3 观察指标

①观察入选患者人群基线特征:性别、年龄、病因、既往病史种类、起始及终点ARNI使用剂量。②比较ARNI治疗前后患者心功能分级。③比较ARNI治疗前后患者超声心动图指标,包括LVEF、LAV、左室舒张末内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)、右房横径(right atrium left-right dimension,RA)、右室横径(right ventricle left-right dimension,RV)。④比较ARNI治疗前后心电图的改变。⑤观察ARNI治疗期间不良反应发生情况。⑥因心力衰竭再入院次数。

1.4 疗效判定标准

其中临床有效性分为显效、有效和无效性。显效:心功能分级改善≥2级;有效:心功能分级改善=1级;无效:心功能分级无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学分析

应用SPSS 25.0统计软件进行数据分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$或中位数M(P_{25},P_{75})表示,连续变量前后比较采用配对t检验或Wilcoxon秩和检验;计数资料以频率(%)表示,采用χ^2检验或Fisher精确法,$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料特征

本研究共纳入118例HFrEF病例资料,年龄(53.0±14.2)岁,其中男性91例(77.1%),女性27例(22.9%);心功能Ⅲ级80例(67.8%),心功能Ⅱ级和Ⅳ级均为19例(16.1%);心衰病因:扩心病87例(73.7%),扩心病合并冠心病10例(8.5%),冠心病13例(11%),瓣膜病2例(1.7%),其他病因6例(5.1%)。本研究人群基线资料与PARADIGM-HF试验[2]纳入人群基线资料对比见表1。

表1 本研究与PARADIGM-HF基线资料对比[$\bar{x}\pm s$, M(P_{25},P_{75})]

变量	本研究人群	PARADIGM-HF试验人群
心率/min^{-1}	84.8±7.3	72.0±12.0
收缩压/mmHg	108(97,123)	122±15
体质量指数/$kg\cdot m^{-2}$	25.0±4.2	28.1±5.5
LVEF(%)	32.0(27.3,36.0)	29.6±6.1
NYHA心功能分级(%)		
Ⅱ	16.1	71.6
Ⅲ	67.8	23.1
Ⅳ	16.1	5.3

2.2 使用情况及总有效率

118例HFrEF患者在个体化心力衰竭治疗方案基础上加用ARNI治疗后,心功能分级情况见表2。1例患者心功能分级改善3级,28例患者心功能改善2级,69例患者心功能改善1级,即显效29例,有效69例,无效20例,治疗总有效率为83.1%。97例ARNI起始剂量是50 mg(bid),5例是75 mg(bid),1例是100 mg(bid),15例起始剂量低于50 mg(bid),其中9例是25 mg(bid)。随访期间根据患者耐受情况逐渐上调ARNI剂量,40例ARNI维持剂量是50 mg(bid),41例是100 mg(bid),15例是150 mg(bid),1例12.5 mg(bid),1例25 mg(qd),2例25 mg(bid),2例50 mg(qd),2例75 mg(qd),4例75 mg(bid),1例100 mg早/50 mg晚,2例125 mg(bid),1例150 mg早/100 mg晚,2例150 mg(qd),4例200 mg(bid)。

表2 ARNI治疗前后心功能分级指标比较[例(%)]

NYHA分级	治疗前	治疗后	Z值	P值
Ⅰ	0(0.0)	28(23.7)	109.7	<0.001
Ⅱ	19(16.1)	70(59.3)		
Ⅲ	80(67.8)	16(13.6)		
Ⅳ	19(16.1)	4(3.4)		

2.3 治疗前后超声心动图各项指标变化

启用ARNI治疗后,患者LVEF较治疗前明显升高,LAD、LVEDD、RA、RV较治疗前减小,差异均有统计学意义(P<0.05,表3)。

2.4 用药期间不良反应

ARNI治疗后患者出现皮肤瘙痒2例,出现症状性低血压14例,经调整用药或对症处理后可缓解或消失,1例出现明显低血压而停药,因不遵医嘱自行停药2例,无水肿或高钾血症等严重不良反应发生。

2.5 再入院率及新发房颤情况

29例患者因心力衰竭再入院,再入院率为24.58%,新发房颤/房扑7例(其中因心力衰竭再入院4例),新发室性心律失常2例(均因心力衰竭再入院2例),发生晕厥5例。根据发生因心力衰竭再入院、新发房颤/房扑、新发室性心率失常的患者定义为发生事件组,其ARNI维持剂量见表4,平均ARNI维持剂量为140.63 mg/d,未发生以上事件的患者平均维持剂量195.99 mg/d,差异有统计学意义(P<0.05)。

表4 再入院、新发房颤/房扑、新发室性心率失常患者ARNI维持剂量

ARNI维持剂量	例数(%)
25 mg bid	2(1.7)
50 mg qd	1(0.8)
50 mg bid	15(12.7)
75 mg qd	1(0.8)
100 mg早/50 mg晚	1(0.8)
100 mg bid	10(8.5)
125 mg bid	1(0.8)
150 mg早/100 mg晚	1(0.8)

表3 ARNI治疗前后患者超声心动图情况[M(P_{25},P_{75})]

变量	LVEF/%	LAD/mm	LVEDD/mm	RA/mm	RV/mm
治疗前	32.0(27.3,36.0)	44.0(40.0,48.8)	65.0(61.0,71.0)	42.0(36.0,47.0)	38.0(34.3,44.0)
治疗后	40.0(33.0,51.0)	40.9(36.3,46.0)	61.0(54.0,69.0)	37.0(34.0,44.7)	35.5(34.0,44.7)
Z值	−7.8	−4.9	−5.6	−4.4	−3.9
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

20世纪90年代以来,ACEI与β受体阻滞剂及醛固酮受体阻滞剂的"金三角"治疗方案使得慢性心力衰竭患者的生存率有所提高[5],但心力衰竭的发病率、死亡率及再住院率居高不下,5年治疗的死亡率高达50%。PARADIGM-HF研究比较了ARNI与依那普利治疗HFrEF患者的疗效,该试验纳入LVEF<40%(心功能分级Ⅱ~Ⅳ级)患者8 442例,随机接受ARNI及依那普利治疗,随访时间27个月,主要终点包括心血管死亡及因心力衰竭住院,结果表明ARNI对HFrEF较依那普利的心血管疾病死亡率和心衰住院率分别降低20%和21%,全因素死亡风险也降低16%[6],展现了较好的治疗效果和耐受性,是HFrEF治疗的一项重大突破。

然而,临床试验往往使用严格的纳入和排除标准,以增加在较少数量的试验患者中显示出明显结果的机会。如表1所示,对比PARADIGM-HF试验人群与真实临床中应用ARNI的人群基线特征发现,真实临床实践中使用ARNI的患者心率更快,收缩压更低,BMI更小,同时心功能Ⅲ级占比最多,表明临床实践中应用ARNI的心力衰竭患者往往病情更重。本研究观察其在临床实践应用中的治疗效果、对心脏功能和结构的影响以及使用过程中存在的问题,为临床使用ARNI提供参考。本研究结果显示HFrEF患者在常规心力衰竭治疗基础上加用ARNI后,心功能分级较前提高,治疗总有效率为83.1%,与苏斌杰等[7]研究结果大致相同,LVEF提高($\triangle x = 11.39\%$, $P<0.001$)。MARTENS等[8]随访4个月后LVEF平均提高5%,LAV、LVDD、RA、RV较前均减小,说明ARNI能改善心功能,改善左心室重构。临床普遍认为,心肌重构、心室重塑是慢性充血性心力衰竭发生和发展的重要病理基础[9-10],发生心力衰竭时肾素-血管紧张素系统、交感神经系统以及脑钠肽系统被激活[11]。而ARNI是一种血管紧张素Ⅱ受体和脑啡肽酶双重抑制剂,分别通过沙库巴曲的代谢产物和缬沙坦对脑啡肽酶和血管紧张素Ⅱ受体进行阻断[12],双通道拮抗神经内分泌系统的过度激活,抑制肾素-醛固酮的释放,从而产生扩血管、抑制心肌肥厚、减轻心脏前后负荷、改善心室重塑的作用[3]。

通过观察分析发现ARNI在临床实践应用中普遍存在接受目标维持剂量成功率低的问题。本研究中82.2%起始剂量大多为50 mg(bid),与大多ARNI的临床实践研究情况相符[13-14],ARNI维持剂量为50 mg(bid)占比33.9%,维持剂量为100 mg(bid)占比34.7%,维持剂量为150 mg(bid)占比12.7%,达到目标维持剂量200 mg(bid)占比3.4%。而最近的TITRATION随机对照试验中,有76%的患者能够在12周内上调到200 mg(bid)[15]。为什么真实临床应用中ARNI常以较低的剂量开始治疗,不能完全遵循指南推荐上调药物剂量至目标维持剂量?结合实际情况分析本院目标维持剂量成功率低的原因有:①本院外地患者多,随访间隔时间相对较长,可能会干扰滴定方案而不能达到目标剂量。随访不规律也是许多临床领域都普遍存在的问题,比利时的一项研究报告了他们的临床护理途径,其中涉及全科医师参与随访期间药物剂量的滴定上调,这种慢病管理模式值得我们借鉴和思考。因此,完善本院心力衰竭患者慢病管理模式有利于患者随访期间及时上调药物剂量。②经济压力大,ARNI是新上市药物,价格较高,患者的经济情况限制了目标剂量的上调。③PARADIGM-HF在单盲磨合期要求入选患者能接受目标剂量ACEI/ARB以确保研究药物的耐受性并能达到指南推荐剂量,但是,在真实临床实践中不可能要求患者启用ARNI前必须进行ACEI/ARB药物磨合。④真实临床HFrEF患者往往比PARADIGM-HF人群年龄更大、病情更重,基线风险更高,但本研究为反映本院临床实践情况的单中心研究,本院为教学医院,不排除因HFrEF患者病情更重而对ARNI的剂量耐受程度更低的情况。⑤本研究中73.7%患者病因是扩心病,扩心病患者常因血压偏低、收缩压下降更明显使上调ARNI剂量受阻。BÖHM等[16]研究发现,收缩压较低的患者使用ARNI时发生症状性低血压、药物剂量减少和停药等概率更大,同时收缩压低与预后较差有关,但是并没有证据表明PARADIGM-HF中基线收缩压低与合并更严重疾病有关,研究也发现低收缩压不是疾病更晚期或合并症更多的标志,而且如果逐渐增加低收缩压患者的ARNI治疗剂量,80%以上SBP≥100 mmHg的患者可以达到并维持ARNI的目标剂量,并从中获得更大的绝对益处[17],但与低血压相关的不良反应发生率增加。因此,低收缩压不应成为阻碍临床医师考虑使用ARNI的原因。

分析使用ARNI的心力衰竭患者发生因心力衰竭再入院、随访期间发生房颤/房扑、室性心率失常的患者ARNI维持剂量可知,有以上事件发生的患者的ARNI维持剂量(平均ARNI维持剂量140.63 mg/d)比未发生以上事件患者的ARNI维持剂量(平均维持剂量195.99 mg/d)更低,VARDENY等[18]研究发现,

HFrEF 中需要降低 ARNI 维持剂量的患者发生重大心血管事件的风险比不需要降低 ARNI 维持剂量的患者高。因此,临床应用中对于 ARNI 剂量上调受阻的患者需密切关注。ARNI 在临床实践中药物维持剂量偏低,一项 PARADIGM-HF 事后研究分析发现:相比低剂量的依那普利,患者仍能从较低剂量的 ARNI 中获益,获益幅度与维持目标剂量的患者相似[18],但遵循指南滴定至靶剂量或最大耐受量,能使患者得到更好的临床获益,以实现在临床试验中看到的潜在益处。最近西班牙、葡萄牙和加拿大进行的一项研究发现,分别有35%、52%和70%患者达到目标维持剂量200 mg(bid)。由于 ARNI 在我国上市时间尚短,临床用药经验匮乏,本研究结果反映了 ARNI 真实临床实践中的应用情况,希望能为该药的临床使用提供参考。本研究尚存在一些局限性,首先是研究病例数较少,其次是采用自身对照而未使用 ACEI 或 ARB 药物进行对照。目前 ARNI 应用于其他人群的多项药物试验还在进一步展开[19-20],相信更多的心力衰竭患者能够获益。

参考文献:

[1] 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,等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,2(4):196-225. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.
Heart Failure Group of Branch of Cardiology of Chinese Medical Association; Chinese Heart Failure Society of Chinese Medical Doctor Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology, *et al*. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Cardiol, 2018, 2(4): 196-225. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.12.002.

[2] SAYAGO SILVA I, GARCÍA-LÓPEZ, SEGOVIACUBERO J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2013,66(8): 649-656. DOI: 10.1016/j.rec.2013.03.012.

[3] SAVARESE G, LUND L H. Global public health burden of heart failure[J]. Card Fail Rev, 2017, 3(1): 7-11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2.

[4] 戴雯莉,吴翔宇,王苏,等. 沙库巴曲缬沙坦治疗慢性充血性心力衰竭患者的临床研究[J]. 中国医药,2019,14(9):1297-1301. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.09.005.
DAI W L, WU X Y, WANG S, *et al*. Clinical research on sacubitril/valsartan treating patients with chronic congestive heart failure[J]. Chin Med, 2019, 14(9): 1297-1301. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2019.09.005.

[5] 中华医学会心血管病学分会,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2014[J]. 中国实用乡村医生杂志,2015,22(4):3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2015.04.002.
Branch of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiovascular Disease. China Heart Failure Diagnosis and Treatment Guidelines 2014[J]. Chin Pract J Rural Doctor, 2015, 22(4): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2015.04.002.

[6] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1409077.

[7] 苏斌杰,俞飞虎,程劲松,等. 沙库巴曲缬沙坦钠治疗扩张型心肌病临床疗效观察[J]. 心脑血管病防治,2019,19(6):570-572. DOI: 10.3969/j.issn.1009_816x.2019.06.028.
SU B J, YU F H, CHENG J S, *et al*. Clinical observation on the therapeutic effect of ARNI sodium in the treatment of dilated cardiomyopathy[J]. Prevent Treatf Cardio-Cerebral-Vascular Dis, 2019, 19(6): 570-572. DOI: 10.3969/j.issn.1009_816x.2019.06.028.

[8] MARTENS P, BELIEN H, DUPONT M, *et al*. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction[J]. Cardiovasc Ther, 2018, 36(4): e12435. DOI:10.1111/1755-5922.12435.

[9] FOX M E, BUCHER E S, JOHNSON J A, *et al*. Medullary norepinephrine projections release norepinephrine into the contralateral bed nucleus of the stria terminalis[J]. ACS Chem Neurosci,2016,7(12): 1681-1689. DOI: 10.1021/Acschemneuro.6b00210.

[10] 王天娇,周琳,刘一航,等. 评估心力衰竭预后相关指标的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志,2017,9(3):374-376. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.03.35.
WANG T J, ZHOU L, LIU Y H, *et al*. Research progress of prognostic indicators for heart failure[J]. Chin J Evid-Based Cardiol Med, 2017, 9(3): 374-376. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2017.03.35.

[11] MANGIAFICO S, COSTELLO-BOERRIGTER L C, ANDERSEN I A, *et al*. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics[J]. Eur Heart J, 2013,34(12): 886-893. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs262.

[12] KOBALAVA Z, KOTOVSKAYA Y, AVERKOV O, *et al*. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of sacubitril/

valsartan (LCZ696) in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. Cardiovasc Ther, 2016,34(4): 191-198. DOI:10.1111/1755-5922.12183.

[13] MARTENS P, BELIËN H, DUPONT M, *et al*. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice [J]. ESC Heart Fail, 2018, 5(3): 275-283. DOI:10.1002/ehf2.12258.

[14] WACHTER R, VIRIATO D, KLEBS S, *et al*. Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany [J]. Postgrad Med, 2018, 130(3): 308-316. DOI:10.1080/00325481.2018.1442090.

[15] SENNI M, MCMURRAY J J, WACHTER R, *et al*. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(9): 1193-1202. DOI:10.1002/ejhf.548.

[16] BÖHM M, YOUNG R, JHUND P S, *et al*. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF[J]. Eur Heart J, 2017, 38(15): 1132-1143. DOI:10.1093/eurheartj/ehw570.

[17] AMBROSY A P, VADUGANATHAN M, MENTZ R J, *et al*. Clinical profile and prognostic value of low systolic blood pressure in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the efficacy of vasopressin antagonism in heart failure: outcome study with tolvaptan (EVEREST) trial[J]. Am Heart J, 2013,165(2): 216-225. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.11.004.

[18] VARDENY O, CLAGGETT B, PACKER M, *et al*. Efficacy of sacubitril/valsartan *vs*. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial[J]. Eur J Heart Fail, 2016,18(10): 1228-1234. DOI:10.1002/ejhf.580.

[19] VOLPE M, RUBATTU S, BATTISTONI A. ARNI: A novel approach to counteract cardiovascular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(9): 2092. DOI:10.3390/ijms20092092.

[20] SOLOMON S D, RIZKALA A R, LEFKOWITZ M P, *et al*. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(7): e4962. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004962.

(收稿:2020-06-11;修回:2020-08-29)

(编辑 汪勤俭)