

心力衰竭

沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭患者中的用药策略*

邵夏炎¹ 刘洪智² 杨贝贝¹ 徐予^{1,2}

[摘要] 目的:探讨血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者中的用药策略。方法:对199例使用ARNI的HFrEF患者进行6个月随访,观察ARNI用药剂量变化,比较治疗前后患者的收缩压、心率、实验室检查水平、超声心动图参数以及 β -受体阻滞剂、螺内酯、袢利尿剂的用药剂量,对影响ARNI剂量变化的因素进行分析。结果:8例(4.0%)患者滴定至靶剂量,103例(52.0%)患者维持在低于靶剂量的水平没有变化。治疗6个月后,患者的收缩压、心率、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)较治疗前均明显下降($P<0.01$),左室射血分数(LVEF)较治疗前明显提升($P<0.01$)。6个月后, β -受体阻滞剂日剂量 ≥ 95 mg的比例较前上升6%(以琥珀酸美托洛尔为参考);袢利尿剂整体使用剂量较基线明显减少,日剂量40 mg的比例由44.7%下降为37.7%(以呋塞米为参考);螺内酯日剂量为20 mg的比例较前变化不大,由87.9%下降为85.4%。多因素Logistic回归分析显示,再住院($OR=2.90, 95\% CI: 1.22\sim 8.52, P<0.05$)是ARNI剂量增加的相关因素;收缩压 <100 mmHg($OR=4.12, 95\% CI: 1.54\sim 11.02, P<0.01$)、LVEF $<30\%$ ($OR=0.28, 95\% CI: 0.14\sim 0.56, P<0.01$)是ARNI剂量减少或撤药的相关因素。结论:目前ARNI治疗策略由小剂量起始,大部分患者维持在低于靶剂量的水平没有变化,极少数能够滴定至靶剂量。滴定由再住院实现,缺乏患者长期随访和管理是阻碍指南导向药物治疗滴定的关键因素,需加强以达到最佳获益。

[关键词] 沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;滴定;指南导向药物治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.012

[中图分类号] R541.6 [文献标志码] A

Sacubitril/valsartan in heart failure patients: An analysis on the prescription and treatment patterns

SHAO Xiayan¹ LIU Hongzhi² YANG Beibei¹ XU Yu^{1,2}

(¹Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou, 450003, China; ²Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Central China Fuwai Hospital)

Corresponding author: XU Yu, E-mail: xyu66@sina.com

Abstract Objective: To figure out the prescription and analyse real-world treatment patterns of Sacubitril/valsartan (ARNI) in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients. **Method:** After a 6-months follow-up of 199 consecutive patients diagnosed with HFrEF meanwhile using the ARNI, we compared the systolic blood pressure, heart rate, laboratory data, echocardiographic images, and β -receptor blockers, spiro lactone, loop diuretics doses changes before and after the prescription. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of dose changes. **Result:** Of the 199 patients, 8 (4.0%) were titration to target dose, while 103 (52%) had no ARNI dose change during the 6 months. After treatment, the systolic blood pressure, NT-proBNP were decreased significantly ($P<0.01$), left ventricular ejection fraction (LVEF) was significantly improved ($P<0.01$). After treatment, the daily doses of β receptor blockers which ≥ 95 mg increased by 6% (metoprolol succinate equivalent), daily loop diuretics dosage at 40 mg were decreased from 44.7% to 37.7%, spiro lactone daily dosage at 20 mg changed little from 87.9% to 85.4%. Multivariate Logistic regression analysis indicated that rehospitalization ($OR=2.90, 95\% CI: 1.22\sim 8.52, P<0.05$) was an independent predictor of ARNI up-titration, systolic blood pressure <100 mmHg ($OR=4.12, 95\% CI: 1.54\sim 11.02, P<0.01$), LVEF $<30\%$ ($OR=0.28, 95\% CI: 0.14\sim 0.56, P<0.01$) were predictors of ARNI down-titration or withdrawal. **Conclusion:** Most patients initially prescribed ARNI at a lowest dose, the major part stayed still at a small dose and few titrated at the target dose. Hospitalization is a potential time for ARNI titration; therefore a regular outpatient follow-up makes sense for guideline-directed medication therapy (GDMT) and needs to be reinforced to achieve optimal benefit.

Key words sacubitril/valsartan; heart failure; up-titration; GDMT

* 基金项目:河南省科技发展计划(No:192102310063);河南省医学科技攻关计划项目(No:2018020441)

¹ 河南大学人民医院 河南省人民医院心内科(郑州, 450003)

² 郑州大学人民医院 河南省人民医院 阜外华中心血管病医院心内科

通信作者:徐予, E-mail: xyu66@sina.com

射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)治疗研究进展缓慢,自20世纪80年代以来,研究发现HFrEF发生基本机制为心室重构,而神经内分泌系统拮抗剂(交感神经系统拮抗剂、肾素血管紧张素醛固酮系统拮抗剂)能拮抗心室重构、改善症状和生活质量,降低心力衰竭(心衰)患者死亡、再住院率和猝死风险^[1]。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitors, ARNI)为血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)与脑啡肽酶抑制剂的盐复合物,沙库巴曲缬沙坦为全球首个ARNI,基于PARADIGM-HF的临床研究显示,接受ARNI的患者心血管病死率或心衰再住院率的主要结局指标较接受依那普利的患者降低了20%^[2]。我国推荐使用ARNI以降低心衰的发病率及病死率(I, B)^[3]。但国内目前对真实世界使用情况的反映较少。此外,ARNI有显著的低血压不良反应,而真实世界的慢性HFrEF患者往往存在更重的症状,且往往合并低血压、肾功能不全^[4]。因此明确真实世界ARNI的使用剂量及策略显得尤为重要,本研究通过探讨我院ARNI的临床使用情况,为临床医师提供建议与参考。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为回顾性观察研究,连续入选2018年1月—2019年2月在河南省人民医院心内科住院治疗的HFrEF患者199例,其中1例患者因临床资料缺失剔除,最终纳入198例患者。纳入标准:①HFrEF;②接受标准化抗心衰治疗,且包含ARNI治疗至少2周以上;③NYHA心功能Ⅱ~Ⅳ级慢性心衰患者;④年龄>18岁。排除标准:①失访;②心源性休克或急性心衰,或急性冠状动脉综合征;③严重肝肾功能不全;④消耗性疾病如恶性肿瘤;⑤存在血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或ARB使用禁忌证或药物相关的血管性水肿;⑥妊娠及哺乳期女性。本研究所有患者均签署知情同意书。诊断标准:①HFrEF诊断符合2016年ESC《急慢性心力衰竭诊断与治疗》指南^[5];心力衰竭的症状和体征、左室射血分数(LVEF)<40%;②若HFrEF合并继发性二尖瓣反流的,诊断符合2014年美国心脏协会与美国心脏病学会《心脏瓣膜病管理指南》^[6]。

1.2 研究方法

收集基线资料,包括性别、年龄、病史等一般资料,入院时血压及心率、血肌酐、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)等生化指标,及患者住院时用药情况、经胸超声心动图评估心脏结构和功能[左室舒张末期内径(LVEDD)、LVEF、二尖瓣反流面

积]。每例患者首次开立ARNI处方的时间记为开始日期,自开始日期6个月后,进行随访,随访内容包括患者一般状况、用药情况、实验室及超声心动图结果,并记录是否因心衰再住院、心因死亡及全因死亡。

超声心动图测量方法:二尖瓣反流面积采用彩色多普勒血流成像反流面积法评估,每例患者通过至少2位经验丰富的超声医师确认,记录反流束面积。

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 t 检验。非正态分布的计量资料以M(Q1, Q3)表示,比较采用配对秩和检验。计数资料以例数(%)表示,比较采用卡方检验或Fisher精确检验。采用多因素Logistic回归分析探讨影响ARNI剂量的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料及随访6个月后终点事件情况

198例使用ARNI的患者随访6个月后,10例(5.0%)患者死亡,均为心因死亡,54例患者再住院,其中20例(10.1%)因心衰再住院。患者基线资料见表1。

2.2 基线及随访6个月时的ARNI的使用及剂量情况

基线及随访6个月时的ARNI的使用及剂量情况见表2。经过6个月的治疗,52.0%的患者维持在低于靶剂量的水平没有变化,15.2%能够逐步滴定使剂量增加,9.6%的患者剂量减少,21.7%的患者停止使用ARNI。在起始量为25 mg bid、50 mg bid、100 mg bid的患者中,剂量增加所占比例分别为34.2%、11.4%、9.8%,撤药率分别为34.2%、19.0%、19.6%。见表3。

2.3 影响ARNI剂量变化相关因素的Logistic回归分析

将可能影响ARNI剂量的相关因素纳入模型,包括男性、年龄>65岁、年收入<5万元、低血压(收缩压<100 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa)、NYHA分级(Ⅲ/Ⅳ级)、再住院、LVEDD \geq 70 mm、LVEF<30%。多因素Logistic回归分析显示,再住院(OR=2.90, 95% CI: 1.22~8.52, $P < 0.05$)是ARNI剂量增加的相关因素;收缩压<100 mmHg(OR=4.12, 95% CI: 1.54~11.02, $P < 0.01$)、LVEF<30%(OR=0.28, 95% CI: 0.14~0.56, $P < 0.01$)是ARNI剂量减少或撤药的相关因素;LVEF<30%(OR=1.94, 95% CI: 1.05~3.57, $P < 0.05$)是ARNI剂量无变化的相关因素。见表4。

2.4 治疗前后观察指标及其他用药比较

治疗6个月后,患者收缩压较治疗前明显降低

表 1 基线资料

Table 1 Baseline characteristics

项目	ARNI 组(198 例)
男性	144(72.7)
年龄/岁	52.6±14.3
年龄≥65 岁	46(23.2)
NYHA 心功能分级	
I / II 级	98(49.5)
III / IV 级	100(50.5)
个人年收入情况	
0~1 万元	54(27.3)
>1~5 万元	37(18.7)
>5~10 万元	50(25.3)
>10 万元	57(28.8)
病因	
扩张型心肌病	108(54.5)
缺血性心肌病	77(38.9)
其他	13(6.6)
病史	
冠心病	77(38.9)
高血压	73(36.9)
糖尿病	51(25.8)
室性心律失常	50(25.3)
心房颤动	41(20.7)
肺部感染	34(17.2)
心脏再同步治疗	14(7.1)
植入式心律转复除颤器	7(3.5)
慢性肾脏病	15(7.6)
其他心衰治疗情况	
既往使用 ACEI/ARB	98(49.5)
β受体阻滞剂	174(87.9)
螺内酯	175(88.4)
袢利尿剂	128(64.6)
收缩压/mmHg	122±19
心率/(次·min ⁻¹)	79.0±14.3
NT-proBNP/(pg·ml ⁻¹)	2565(895,5924)
血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	78(65,97)
LVEDD/mm	69(64,75)
LVEF/%	29.4±5.6

($P<0.01$), 发生症状性低血压 12 例(6.1%), 其中停药 1 例, 心率较治疗前明显降低 ($P<0.01$), NT-proBNP 水平降低 ($P<0.01$), 超声心动图 LVEF 较治疗前明显提升 ($P<0.01$)。继发性二尖瓣反流患者中, 二尖瓣反流面积在治疗 6 个月后较治疗前明显改善 ($P<0.01$), LVEDD 明显缩小 ($P<0.01$)。治疗前后的血肌酐水平变化差异无统计学

表 2 不同剂量的 ARNI 在基线与随访 6 个月后占比情况

Table 2 Percentage of patients treated with different doses of sacubitril/valsartan at baseline and after 6 months

沙库巴曲缬沙坦剂量	基线水平	随访 6 个月后
25 mg bid	38(19.1)	22(11.1)
50 mg bid	105(52.8)	86(43.2)
100 mg bid	51(25.6)	39(19.6)
200 mg bid	4(2.0)	8(4.0)
0 mg bid	0	43(21.6)

意义 ($P>0.05$)。见表 5。

治疗 6 个月后, β受体阻滞剂日剂量 ≥95 mg 的比例较治疗前上升 6% (以琥珀酸美托洛尔为参考); 袢利尿剂整体使用剂量较基线明显减少, 日剂量 40 mg 的比例由 44.7% 下降为 37.7% (以呋塞米为参考); 螺内酯日剂量为 20 mg 的比例较治疗前变化不大, 由 87.9% 下降为 85.4%。见图 1、2。

3 讨论

随着人口老龄化、人群心血管事件的风险状况恶化、急性心血管疾病患者生存率提高, HFrEF 患病率逐年上升, 治疗心衰药物的研究进展缓慢, 若不能强化指南导向药物治疗 (guideline-directed medication therapy, GDMT), 患者获益将受损。因此严格按照 GDMT 显得至关重要^[3,7]。从心衰指南看 ARNI 推荐剂量, 国内外均推荐由小剂量起始, 通过 2~4 周加倍, 逐步滴定至 200 mg bid, 以达充分的神经-内分泌系统抑制, 并避免症状性低血压的发生^[8]。本研究部分揭示了真实世界中 ARNI 使用剂量情况及影响剂量变化的因素。

本研究显示, 71.2% 的患者由小剂量 (剂量 ≤50 mg bid) 起始, 治疗 6 个月后, 仅少部分患者曾尝试增加 ARNI 用药剂量。起始剂量为 25 mg bid 的患者, 更易在随后的治疗中增加剂量, 也更容易停用 ARNI。这种截然相反的结果, 反映低剂量起始用药患者本身的低血压、药物耐受性不佳, 也反映了我院临床医师对起始用药的决策谨慎性。本研究提示, 3.5% 的患者在治疗 6 个月后能够滴定至靶剂量, 由小剂量起始者中, 17.5% 的在 6 个月治疗期间增加了剂量。相当部分患者 (52.0%) 维持在低于靶剂量的水平没有变化。对比既往研究, Sen-

表 3 不同 ARNI 起始剂量在 6 个月后的滴定情况

Table 3 Titration patterns after 6 months stratified by sacubitril/valsartan dose at index

初始沙库巴曲缬沙坦剂量	剂量增加	剂量无变化	剂量减少	撤药
25 mg bid(38 例)	13(34.2)	12(31.6)	—	13(34.2)
50 mg bid(105 例)	12(11.4)	65(61.9)	8(7.6)	20(19.0)
100 mg bid(51 例)	5(9.8)	26(51.0)	10(19.6)	10(19.6)
200 mg bid(4 例)	—	3(75.0)	1(25.0)	—
总计(198 例)	30(15.2)	106(53.5)	19(9.6)	43(21.7)

表 4 随访 6 个月后影响 ARNI 剂量的相关因素

Table 4 Independent associations between patient characteristics and ARNI dosing changes at 6-months follow-up

变量	剂量增加		剂量减少或停药		剂量无变化	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
男性	3.04(0.95,9.69)	>0.05	1.22(0.57,2.64)	>0.05	0.57(0.29,1.15)	>0.05
年龄>65 岁	1.29(0.44,3.79)	>0.05	1.54(0.67,3.56)	>0.05	0.69(0.32,1.49)	>0.05
低血压(收缩压<100 mmHg)	—	—	4.12(1.54,11.02)	<0.01	0.57(0.22,1.46)	>0.05
NYHA 分级(Ⅲ/Ⅳ级)	1.73(0.76,3.96)	>0.05	1.52(0.79,2.93)	>0.05	0.61(0.34,1.10)	>0.05
LVEDD≥70 mm	0.49(0.21,1.14)	>0.05	1.20(0.61,2.38)	>0.05	1.24(0.67,2.28)	>0.05
LVEF<30%	1.97(0.84,4.64)	>0.05	0.28(0.14,0.56)	<0.01	1.94(1.05,3.57)	<0.05
再住院	2.90(1.22,8.52)	<0.05	0.55(0.26,1.17)	>0.05	1.02(0.51,2.03)	>0.05
年收入<5 万元	0.54(0.22,1.31)	>0.05	0.70(0.35,1.40)	>0.05	1.56(0.84,2.91)	>0.05

表 5 使用 ARNI 治疗前后观察指标比较

Table 5 Index changes before and after a-6-months treatment

变量指标	基线水平	6 个月后水平	M(Q1, Q3), $\bar{x} \pm s$	P 值
收缩压/mmHg	122±19	109±16		<0.01
心率/(次·min ⁻¹)	79.0±14.3	70.0±12.2		<0.01
实验室				
NT-proBNP/(pg·ml ⁻¹)	2 565(895, 5 924)	986(147, 2 412)		<0.01
血肌酐/(μmol·L ⁻¹)	78(65, 97)	87(65, 105)		>0.05
超声心动图				
LVEF/%	29.4±5.6	40.5±10.9		<0.01
LVEDD/mm	69(64, 75)	61(56, 71)		<0.01
二尖瓣反流面积/cm ² ¹⁾	7.5(4.1, 11.5)	5.92(2.6, 10.0)		<0.01

注: ¹⁾ 在继发性二尖瓣反流患者中观察。

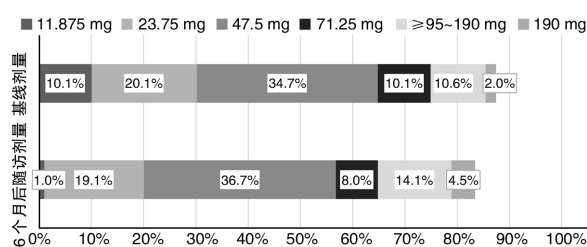


图 1 β 受体阻滞剂在 6 个月前后剂量变化

Figure 1 Dosing changes of β receptor blockers after 6-months follow-up

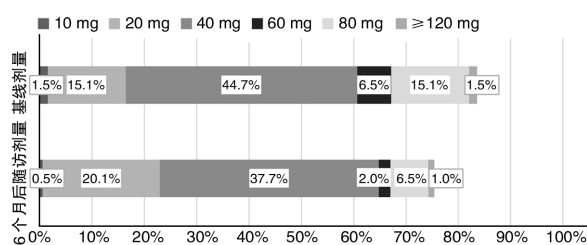


图 2 袢利尿剂在 6 个月前后剂量变化

Figure 2 Dosing changes of loop diuretics after 6-months follow-up

ni 等^[8]探讨滴定 ARNI 的模式时发现,在随机对照试验中,76%的患者在 3 个月内可滴定至靶剂量。

然而, Greene 等^[9]在临床实践中随访 12 个月, ARNI 累计处方率为 19.8%, 3.4% 达靶剂量, 德国一项观察研究显示^[10], 由小剂量起始的患者中, 80% 的在 6 个月后成功增加了剂量, 21% 达到靶剂量。差异在实践与试验中固然存在, 但实践之间的差异可能提示患者的不耐受并非滴定至靶剂量的制约因素, 尝试滴定才是解决问题的关键。

进一步分析影响 ARNI 剂量变化的因素。6 个月治疗期间, ARNI 减量或停药, 与低血压及心功能低下有关。同时, 心功能低下的患者更倾向于在治疗过程中, 维持原有剂量。再住院是 ARNI 滴定的绝佳时机, 患者收入这一客观因素并未影响药物的增加或减少。随访中发现, 在 ARNI 治疗的同时, β-受体阻滞剂使用剂量较前增多; 维持在低于靶剂量的水平无变化的患者, 未定期门诊或住院随访, 因此未调整包括 ARNI 在内的金三角药物剂量。此用药情况在我国 ARNI 上市 2 年后来看, 并不理想。Zhang 等^[11]研究发现, 我国的金三角药物使用率在亚洲注册的临床研究中处于中低水平, 患者依从性差, 反映出目前慢性心衰治疗环节中, 患者随访和管理欠缺, 应当加强。孙强等^[12]采用心衰疾病管理的干预方式, 对患者进行一对一院内教育、出院前强化、出院后每周随访并持续 3 个月, 降

低了心衰再住院率,并提高患者心衰知识掌握,实现自我照顾。因此,院内治疗和随访调整并重,不仅要尽量在院内进行 GDMT 优化,把握住住院期和刚出院这 2 个延缓和预防心衰进展的重要时期,对 ARNI 及其他 GDMT 药物进行及时增加、减少或撤药^[10,13-15];并且建立长期随访系统,使 GDMT 滴定至靶剂量,使患者最佳获益。

本研究中,经 ARNI 治疗后 NT-proBNP 水平降低,LVEF 有明显改善,证实了 ARNI 疗效。继发性二尖瓣反流往往二尖瓣结构正常,因严重的左室功能障碍如冠心病、相关的心肌梗死或原发性心肌疾病导致。与既往研究一致^[16],本研究发现治疗后的继发性二尖瓣反流面积较治疗前明显减少,提示 ARNI 可治疗继发性二尖瓣反流,具体机制可能与脑啡肽酶抑制剂增强血管扩张、利尿、抗细胞增殖的生理作用,减少心脏后负荷有关。随访中发现,在 ARNI 治疗的同时, β -受体阻滞剂使用剂量较前明显增多,此结果反映患者尚可耐受药物在血流动力学方面的影响。此外,联合使用袢利尿剂的剂量较前减少,袢利尿剂对心衰长期并无改善预后作用,进一步提示 ARNI 有利尿、肾脏保护的作用,并能够缓解心衰症状^[17]。动物试验已证明,联合内源性脑啡肽,ACEI 类药物可降低更多血肌酐、尿蛋白,但具体机制尚无明确的证据^[18]。

综上所述,目前 ARNI 治疗策略由小剂量起始,大部分患者维持在低于靶剂量的水平没有变化,极少数能够滴定至靶剂量。滴定由再住院实现,缺乏患者长期随访和管理是阻碍 GDMT 滴定的关键因素,需加强以达到最佳获益。ARNI 同时可增加 β 受体阻滞剂应用,并减少袢利尿剂的使用。

参考文献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
[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] 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.
[4] Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation[J]. *J Cardiol*, 2019, 74(4):372-380.
[5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 Heart J*, 2016, 37(27):2129-2200.
[6] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22):2438-2488.
[7] Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4):351-366.
[8] Senni M, McMurray JJ, 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.
[9] Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction [J]. *JACC*, 2019, 73(19):2365-2383.
[10] Wachter R, Fonseca AF, Balas B, et al. Real-world treatment patterns of sacubitril/valsartan: a longitudinal cohort study in Germany [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5):588-597.
[11] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) Registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12):868-875.
[12] 孙强,王宝英,王庆胜,等.心力衰竭疾病管理对患者预后的影响[J].临床心血管病杂志,2017,33(2):165-168.
[13] Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8):998-1007.
[14] Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(1):1-12.
[15] Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, et al. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(4):220-229.
[16] Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation [J]. *Circulation*, 2019, 139(11):1354-1365.
[17] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking Sacubitril/valsartan compared with enalapril [J]. *Circulation*, 2019, 21(3):337-341.
[18] Haynes R, Zhu D, Judge PK, et al. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019.
(收稿日期:2019-10-21; 修回日期:2019-12-12)