

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭患者中应用的中国专家共识

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

通信作者:张抒扬, Email: shuyangzhang103@163.com; 韩雅玲, Email: hanyaling@263.net

【摘要】 研究显示以沙库巴曲缬沙坦为代表的血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在降低心力衰竭(心衰)患者心血管死亡、心衰住院等终点事件及改善生活质量方面均优于既往心衰治疗首选药物血管转换酶抑制剂。为促进我国广大临床工作者合理、规范地使用此类药物,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组织相关专家,基于国内外最新临床研究成果,参考相关指南,结合我国国情及临床实践,撰写了该共识,对此类药物的药理学机制、临床适用人群以及使用方法等进行了介绍。

【关键词】 心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 治疗应用

基金项目:中华国际医学交流基金会公益基金(Z-2019-42-1907)

Chinese expert consensus on clinical application of angiotension-nepriylsin inhibitor in patients with heart failure

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: Zhang Shuyang, Email: shuyangzhang103@163.com; Han Yaling, Email: hanyaling@263.net

心力衰竭(心衰)是多种原因导致心脏结构和/或功能的异常改变,使得心室收缩和/或舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂的临床综合征,是心脏疾病的严重表现或终末阶段,心衰患者的死亡率和再住院率居高不下。发达国家心衰患病率为1.5%~2.0%,≥70岁人群中患病率≥10%^[1]。2012至2015年的流行病学调查显示,在我国≥35岁的居民中,加权后心衰患病率为1.3%,即我国约有心衰患者1 370万例^[2]。20世纪80年代末以来,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)与β受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂组成了治疗慢性射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)的基本

方案^[1]。但心衰的5年死亡率仍居高不下,可达50%^[3-4]。因此,人们不断地开发新型药物,以期进一步降低心衰的死亡率。

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂是一类新型药物,目前的主要代表药物为沙库巴曲缬沙坦(商品名:诺欣妥®),是由脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)缬沙坦组成的复方制剂。PARADIGM-HF研究显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦可进一步降低慢性HFrEF患者的心血管死亡和/或心衰住院风险^[5]。基于该研究,欧美心衰指南及《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》关于慢性HFrEF治疗中,均对沙库巴曲缬沙坦进行了I类推荐^[1, 6-7],但均是推荐沙库巴曲缬沙

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211124-01015

收稿日期 2021-11-24 本文编辑 徐静

引用本文: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. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在心力衰竭患者中应用的中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(7): 662-670. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211124-01015.



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



坦替代 ACEI/ARB, 以进一步降低心衰的发病率及死亡率。随着新的循证医学证据的出现, 尤其是沙库巴曲缬沙坦治疗急性失代偿性心衰 (acute decompensated heart failure, ADHF) 住院患者研究结果的发布, 2019 年欧洲心脏病学会 (ESC) 心衰联盟专家共识^[8] 和 2019 年美国心脏病学会 (ACC) 专家共识决策路径^[9] 均对沙库巴曲缬沙坦在心衰中的应用做出了修订, 指出对于新发 HFrEF 或慢性 HFrEF 失代偿的住院患者, 可考虑首选沙库巴曲缬沙坦进行治疗。2021 年美国 ACC 更新的优化心衰治疗专家共识决策路径更是直接推荐对于新诊断的 C 期 HFrEF 患者, 首选沙库巴曲缬沙坦进行治疗^[10]。2021 年 ESC 心衰指南推荐沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI 以减少 HFrEF 患者的心血管事件 (I 类推荐)^[11]。

为帮助我国广大临床工作者合理、规范地使用沙库巴曲缬沙坦, 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组织相关专家, 基于国内外最新临床研究成果, 参考相关指南, 结合我国国情及临床实践, 撰写了该共识, 内容涵盖了沙库巴曲缬沙坦的药理学特性、不同类型心衰患者应用沙库巴曲缬沙坦的临床建议及其使用的相关问题。

沙库巴曲缬沙坦的药理学特性

一、结构

沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲阴离子、缬沙坦阴离子、钠阳离子和水分子以 1:1:3:2.5 的摩尔比结合的稳定共晶体盐复合物。其中, 沙库巴曲与缬沙坦以单一共晶体形式存在, 可使沙库巴曲与缬沙坦的吸收和消除速率相近, 保障在体内同步发挥作用^[12-13]。

二、作用机制

1. 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS): 慢性心衰患者 RAAS 持续过度激活会引起血管收缩、水钠潴留、心肌细胞肥大、心肌纤维化, 进而导致心肌重构^[14]。ACEI/ARB 可抑制 RAAS 活性, 改善血流动力学状态, 减轻淤血症状, 抑制心室重构, 延缓心衰进展, 从而改善预后^[15]。缬沙坦则可通过选择性阻断血管紧张素 II 1 型受体 (AT₁R), 抑制血管紧张素 II 的生物学作用, 抑制血管紧张素 II 依赖性醛固酮的释放, 进而改善心衰的症状和预后^[5, 16]。

2. 抑制脑啡肽酶水平: 利钠肽系统主要由 3 种

天然肽组成, 即 A 型利钠肽 (A-type natriuretic peptide, ANP)、B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 和 C 型利钠肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)。利钠肽系统是心衰调节机制中的关键组成部分^[17], 可激活膜结合鸟苷酸环化酶耦联受体, 导致三磷酸鸟苷向环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 转化, 使第二信使 cGMP 浓度增加。cGMP 具有舒张血管、利钠利尿、增加肾小球滤过率和肾血流量、抑制肾素和醛固酮分泌、降低交感神经活性以及抗心肌肥厚和纤维化的作用^[13]。有研究表明, 利钠肽水平升高不仅有助于心衰诊断, 还可用于预后判断和指导药物治疗^[18]。

脑啡肽酶可降解包括 ANP、BNP、CNP、缓激肽、血管紧张素 I 和 II、内皮素-1 在内的多种肽类^[19], 抑制脑啡肽酶可上调上述物质的浓度。脑啡肽酶在降解利钠肽的同时还可降解血管紧张素 II^[20-21], 单独使用脑啡肽酶抑制剂会同时上调利钠肽和血管紧张素 II 水平, 作用抵消。而沙库巴曲缬沙坦具有 ARB 和脑啡肽酶抑制剂的双重作用, 可通过同时抑制血管紧张素 II 受体和脑啡肽酶, 起到利钠利尿、舒张血管以及预防和逆转心脏重塑的作用 (图 1)^[13, 22]。

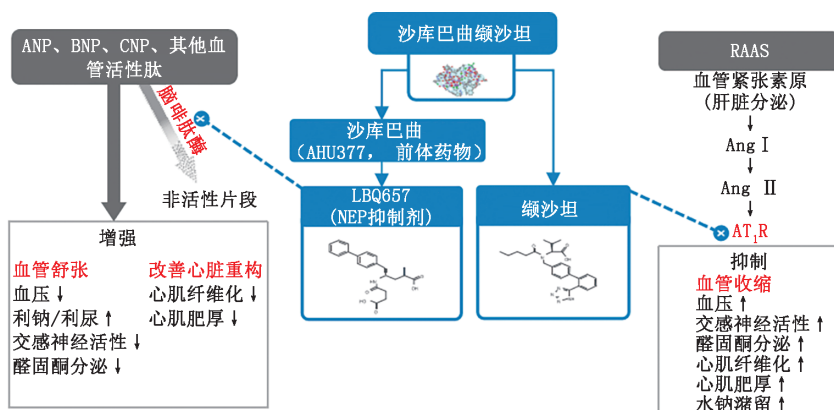
不同类型心衰患者应用沙库巴曲缬沙坦的临床建议

一、心衰患者

(一) HFrEF

1. 慢性稳定性心衰: (1) 患者特征: HFrEF 通常被认为是具有心衰的症状和/或体征、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) <40% 的患者^[1]。China-HF 研究和《2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告》分别显示 HFrEF 患者占心衰患者的 36.5% 和 40.2%^[23-24]。(2) 临床应用建议: 我国和欧美心衰指南推荐, 已应用并可耐受 ACEI/ARB 的纽约心脏协会 (NYHA) 心功能 II ~ III 级的有心衰症状的患者应替换为沙库巴曲缬沙坦, 以进一步减少心衰合并症和降低死亡率 [I, BR (即 B 级证据, 有随机对照试验证据)]。近年来, 关于沙库巴曲缬沙坦应用于未使用过 RAAS 抑制剂患者的临床研究和经验表明, 直接启用沙库巴曲缬沙坦安全、有效^[25-28]。对于 NYHA 心功能 II ~ IV 级的慢性 HFrEF 患者, 优先选择沙库巴曲缬沙坦进行治疗, 如患者





ANP: A 型利钠肽, BNP: B 型利钠肽, CNP: C 型利钠肽, NEP: 脑啡肽酶, RAAS: 肾素-血管紧张素-醛固酮系统, Ang: 血管紧张素, AT₁R: 血管紧张素 II 1 型受体, ↓: 降低, ↑: 升高

图 1 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

不耐受或有禁忌证,再考虑 ACEI/ARB,以进一步降低心衰住院率及死亡率。(3) 证据来源: PARADIGM-HF 研究^[5]共纳入 8 442 例 NYHA 心功能 II~IV 级的 HFrEF 患者,患者随机接受沙库巴曲缬沙坦(靶剂量 200 mg,每日 2 次)或依那普利(靶剂量 10 mg,每日 2 次)治疗,同时联合其他标准抗心衰药物治疗。主要终点是心血管死亡或首次心衰住院的复合事件,中位随访 27 个月。结果显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦可显著降低 HFrEF 患者的心血管死亡风险($HR=0.80$, $95\%CI$ 0.71~0.89)、心衰住院风险($HR=0.79$, $95\%CI$ 0.71~0.89)和全因死亡风险($HR=0.84$, $95\%CI$ 0.76~0.93),改善患者的症状和生活质量。在安全性方面,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦治疗后出现症状性低血压的比例较高,但出现咳嗽、血钾 ≥ 6.0 mmol/L 及血肌酐升高 ≥ 221 μ mol/L 的比例均较低,非严重性血管水肿方面二者相当^[5]。

2. ADHF 稳定后的患者:(1) 患者特征:ADHF 是以肺淤血、体循环淤血以及组织器官低灌注为特征的临床综合征,包括新发心衰和慢性心衰急性加重。大多数患者既往有心血管疾病及心血管危险因素^[1]。(2) 临床应用建议:对于新发 ADHF 或失代偿性 HFrEF 的住院患者,无论既往是否应用 ACEI/ARB,在血流动力学稳定后,可直接启用沙库巴曲缬沙坦治疗,以进一步降低 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平、减少严重复合临床事件。(3) 证据来源:TRANSITION 研究共纳入 1 002 例因 ADHF 住院的 HFrEF 患者,血流动力学稳定后随机分为 2 组,一组在院内接受沙库巴曲缬沙坦治疗,

另一组则在出院后 2 周内接受该药物治疗,主要终点为 10 周时两组达到靶剂量(200 mg,每日 2 次)的患者比例。结果显示,分组后第 10 周,院内起始治疗组达到靶剂量的比例为 45.4%,出院后起始治疗组为 50.7%,差异无统计学意义;两组患者主要不良事件发生率均较低,安全性及耐受性差异无统计学意义^[27]。PIONEER-HF 研究共纳入 881 例因 ADHF 住院的 HFpEF 患者,血流动力学稳定后随机分配到沙库巴曲缬沙坦组或依那普利组,主要终点为治疗 4、8 周时 NT-proBNP 的改变。结果显示,与依那普利比较,治疗 8 周时沙库巴曲缬沙坦可进一步降低 NT-proBNP 水平(改变比为 0.71, $95\%CI$ 0.63~0.81),并且可显著降低严重复合临床终点事件(死亡、心衰再住院、植入左心室辅助装置、列入心脏移植名单)的风险($HR=0.54$, $95\%CI$ 0.37~0.79)。亚组分析显示新诊断心衰组院内起始应用沙库巴曲缬沙坦降低 NT-proBNP 水平最为显著(改变比为 0.65, $95\%CI$ 0.53~0.81)。沙库巴曲缬沙坦与依那普利安全性相当,两组患者发生低血压、高钾血症、肾脏并发症和血管性水肿等的风险相当^[28]。

(二) 射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)

1. 患者特征:通常认为 HFpEF 是具有心衰的症状和/或体征、LVEF $\geq 50\%$ 、利钠肽水平升高,并符合以下至少 1 条:(1) 左心室肥厚和/或左心房扩大;(2) 心脏舒张功能异常^[1]。China-HF 研究和《2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告》分别显示 HFpEF 患者占心衰患者的 46.9% 和 38.0%^[23-24]。相较于 HFrEF, HFpEF 患者通常年龄较大、女性比例较高以及合并高血压、心房颤动、慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)和非心血管疾病的比较较高^[11]。

2. 临床应用建议:2021 年 2 月 16 日美国食品药品监督管理局(FDA)批准了沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心衰的扩展适应证——用于降低成人慢性心衰患者的心血管死亡和心衰住院风险,对于 LVEF 低于正常的患者获益最大。可考虑在 HFpEF 患者中使用沙库巴曲缬沙坦,以降低心衰恶化事件(心衰住院+急性心衰就诊)风险,改善生活质量,其中

以 LVEF \leq 57% 的患者获益最大。

3. 证据来源: PARAGON-HF 研究共纳入 4 822 例 HFpEF 患者(LVEF $>$ 45%), 随机接受沙库巴曲缬沙坦(200 mg, 每日 2 次)或缬沙坦(160 mg, 每日 2 次)治疗, 主要终点是心血管死亡和总心衰住院的复合终点, 中位随访 35 个月^[29]。结果显示, 与缬沙坦组比较, 沙库巴曲缬沙坦组患者主要终点事件风险有降低趋势($RR=0.87$, $95\%CI$ 0.75~1.01, $P=0.06$), 特定亚组患者有临床获益, 如在 LVEF 较低(\leq 57%)以及女性患者中, 主要终点事件风险显著降低。此外, 研究显示沙库巴曲缬沙坦可进一步降低扩展复合终点事件(心血管死亡+总心衰住院+急性心衰就诊)风险($RR=0.86$, $95\%CI$ 0.75~0.99)以及总心衰恶化事件(总心衰住院+急性心衰就诊)风险($RR=0.84$, $95\%CI$ 0.73~0.95), 且沙库巴曲缬沙坦组患者 NYHA 心功能分级和堪萨斯城心肌病问卷评分明显改善。而且, 该研究再一次证明了沙库巴曲缬沙坦的安全性和耐受性良好, 总体安全性结果与 PARADIGM-HF 一致。

(三) 射血分数轻度降低的心衰(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)

1. 患者特征: 2021 年 ESC 心衰指南首次将 LVEF 41%~49% 的心衰患者归类为 HFmrEF^[6]。国外多项注册研究显示, HFmrEF 患者占心衰患者的 13%~24%^[30-31], 我国流行病学调查结果为 16%~23%^[26-27]。HFmrEF 的临床特征与 HFrEF 更为接近, 常见于男性、患者较年轻、合并冠状动脉疾病的比例较高(50%~60%), 而合并心房颤动和非心脏合并症的比例较低, 但死亡率低于 HFrEF, 接近 HFpEF^[11, 32-33]。2021 年 ESC 心衰指南推荐沙库巴曲缬沙坦用于治疗 HFmrEF, 以降低患者的住院率和死亡率(IIb)^[11]。

2. 临床应用建议: 推荐 HFmrEF 患者使用沙库巴曲缬沙坦进行治疗, 以进一步降低患者的心血管死亡率及心衰住院风险。

3. 证据来源: PARAGON-HF 研究亦纳入了部分 LVEF 45%~49% 的患者, 发现沙库巴曲缬沙坦可显著降低 LVEF \leq 57% 的亚组人群的主要终点事件风险^[29]。PARADIGM-HF 和 PARAGON-HF 研究的联合数据分析显示, 与其他 RAAS 阻滞剂比较, 沙库巴曲缬沙坦可使 HFmrEF 患者获益更多, 尤其可降低心衰住院风险^[34]。

二、特殊人群

(一) 心衰合并 CKD

1. 心衰与 CKD 的关系: 心衰与 CKD 之间存在着多重共同通路, 包括炎症、免疫反应、神经内分泌机制、矿物质及骨质代谢异常等代谢营养变化、液体及酸碱平衡改变等^[35]。临床上, 心衰合并 CKD 十分常见。HFrEF 和 HFpEF 患者中估算的肾小球滤过率(eGFR) $<$ 60 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73m $^{-2}$ 的比例分别为 51% 和 55%^[36]。而在 CKD 患者中, 合并最多的是冠心病(18.22%), 其次是心衰(16.02%)^[37]。心衰是 CKD 患者死亡的重要原因。

2. 临床应用建议: 心衰合并 CKD 1~3 期以及透析的患者可优先使用沙库巴曲缬沙坦替代 ACEI/ARB, 应小剂量启用, 逐步滴定, 需定期监测肾功能和血钾, 及早发现和干预肾功能和血钾异常, 管理药物相关肾功能恶化, 避免同时使用肾脏毒性药物。对于 CKD 4~5 期(未透析)的患者临床应用经验有限, 建议根据患者病情进行个体化治疗。

3. 证据来源: PARADIGM-HF 研究纳入了 2 745 例 HFrEF 合并 CKD(eGFR $<$ 60 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$)的患者。事后分析显示, 与依那普利组比较, 沙库巴曲缬沙坦组患者的肾脏复合终点事件(eGFR 下降幅度 \geq 50% 或终末期肾病)发生率较低($HR=0.63$, $95\%CI$ 0.42~0.95), eGFR 年平均下降值较低(-1.61 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$ 比-2.04 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$)^[38]。PARAGON-HF 研究纳入了 2 341 例(48.8%)HFpEF 合并 CKD(eGFR $<$ 60 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$)的患者。事后分析显示, 与缬沙坦组比较, 沙库巴曲缬沙坦组患者肾脏复合终点事件(eGFR 下降幅度 \geq 50%、终末期肾病或肾衰竭死亡)风险较低($HR=0.50$, $95\%CI$ 0.33~0.77), eGFR 年平均下降值较低(-2.0 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$ 比-2.7 ml \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$)^[39]。

(二) 心衰合并室性心律失常

1. 心衰与心律失常的关系: 心衰患者死亡的主要原因为泵衰竭或心脏猝死, 后者 50%~75% 与快速性室性心律失常有关。室性心动过速(室速)可使心衰患者病情迅速恶化, 引起急性血流动力学障碍, 进一步导致心室扑动、心室颤动直接威胁患者生命^[40]。在心衰患者中, 非持续性室速发病率为 30%~80%。

2. 临床应用建议: 对于心衰合并室性心律失常的患者, 应首先寻找并纠正导致心律失常的诱因(如低钾血症、低镁血症、心肌缺血、使用了致心律

失常药物等),同时进行抗心衰治疗。对于 HFrEF 合并室性心律失常的患者,使用 RAAS 抑制剂时应首选沙库巴曲缬沙坦,以降低全因死亡率和心脏猝死风险。

3. 证据来源: PARADIGM-HF 研究结果表明,沙库巴曲缬沙坦可较依那普利进一步降低慢性 HFrEF 患者猝死风险 ($HR=0.8$, $95\%CI$ 0.72~0.89)^[41]。西班牙一项研究纳入 120 例安装植入型心脏复律除颤器或心室再同步心脏复律除颤器的 HFrEF 患者,均接受了 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂治疗 9 个月,然后将 ACEI/ARB 更换为沙库巴曲缬沙坦,再随访 9 个月,比较更换药物前后除颤器放电、室速、室性早搏的发生率和双心室起搏百分比。结果显示,与 ACEI/ARB 比较,沙库巴曲缬沙坦显著降低非持续性室速发作次数 ($P<0.002$),显著减少持续性室速和除颤器放电事件 ($P<0.02$) 和每小时室性早搏数 ($P<0.0003$),增加双心室起搏百分比 ($P<0.02$)^[42]。

(三)心衰合并高血压

1. 心衰与高血压的关系:高血压是导致心衰的常见疾病之一,高血压患者发生心衰的风险与卒中相当,且随着血压水平升高心衰发生率增加^[43]。心衰患者常合并高血压,China-HF 研究显示合并率为 54.6%^[44]。中国国家药品监督管理局 2021 年 6 月批准沙库巴曲缬沙坦用于治疗原发性高血压,成为该药在中国获批的第 2 个适应症。

2. 临床应用建议:对于心衰合并高血压的患者,应该根据高血压指南积极控制血压并进行抗心衰治疗。推荐优先使用沙库巴曲缬沙坦治疗心衰合并高血压,减少心血管死亡及心衰住院风险。

3. 证据来源: PARADIGM-HF 研究中 HFrEF 合并高血压的比例超过 70%,因此合并高血压的心衰患者应更可从沙库巴曲缬沙坦治疗中获益^[5]。

(四)心衰合并心肌梗死

1. 心衰与心肌梗死的关系:心衰是心肌梗死后最常见的并发症之一。美国一项注册研究显示,急性心肌梗死患者入院时心衰发生率为 12%,住院期间心衰发生率为 4%^[45]。CHINA-PEACE 研究显示,心肌梗死患者住院期间心衰发生率 13%^[46]。与未发生心衰的心肌梗死患者比较,发生心衰患者的死亡风险更高^[47]。

2. 临床应用建议:对于合并心肌梗死的慢性心衰患者,需要规范药物治疗,延缓心脏重构,改善预后。推荐优先使用沙库巴曲缬沙坦进行治疗,以减

少心血管死亡和心衰住院风险。

对于急性心肌梗死合并心衰高危风险人群(如合并左心室收缩功能不全或肺淤血症状等),推荐尽早启动 ACEI 治疗,如患者不耐受,也可考虑予以沙库巴曲缬沙坦治疗。对 ≥ 65 岁或接受了经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的急性心肌梗死患者,可优先考虑使用沙库巴曲缬沙坦进行治疗,以降低心血管死亡风险。

3. 证据来源: PARADIGM-HF 研究纳入了 3 634 例合并心肌梗死的 HFrEF 患者,事后分析显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦降低冠状动脉复合终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、心绞痛住院和冠状动脉血运重建)的效果更为显著 ($HR=0.83$, $95\%CI$ 0.75~0.92)^[48]。

PARADISE-MI 研究共纳入 5 669 例急性心肌梗死后心衰的高危人群(LVEF $\leq 40\%$ 和/或肺充血症状,且存在 8 项危险因素中至少 1 项,中国入组 212 例患者)。患者随机接受沙库巴曲缬沙坦(200 mg,每日 2 次)或雷米普利(5 mg,每日 2 次)治疗。主要终点是心血管死亡、首次心衰住院或门诊心衰事件的复合终点,中位随访 22 个月。结果显示,与雷米普利组比较,沙库巴曲缬沙坦组的主要终点事件发生率较低 ($HR=0.90$, $95\%CI$ 0.78~1.04, $P=0.17$),当主要终点计入复发心衰事件后(即首发事件和复发事件累计),沙库巴曲缬沙坦组主要终点事件发生率则更低 ($HR=0.79$, $95\%CI$ 0.65~0.97)。亚组分析显示, ≥ 65 岁或接受了 PCI 的患者应用沙库巴曲缬沙坦后主要终点事件发生率显著降低^[49]。

临床使用相关问题

一、用法与用量

目前沙库巴曲缬沙坦有 50 mg(沙库巴曲 24 mg,缬沙坦 26 mg)、100 mg(沙库巴曲 49 mg,缬沙坦 51 mg)以及 200 mg(沙库巴曲 97 mg,缬沙坦 103 mg)3 种剂型。

1. 起始剂量^[1, 50]:起始剂量选择需个体化,根据国内心衰患者的使用情况,推荐起始剂量为 50 mg、每日 2 次,对于部分特殊人群甚至可考虑 25 mg、每日 2 次起始。

以下人群推荐 50 mg、每日 2 次起始:(1)新诊断的心衰患者;(2)未服用过 ACEI/ARB 的患者;(3)既往使用低剂量或中等剂量的 ACEI(≤ 10 mg/d

依那普利或同等剂量的 ACEI)/ARB (≤ 160 mg/d 缬沙坦或同等剂量的 ARB); (4) 收缩压 ≥ 100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 且 < 110 mmHg 的患者、重度肾功能不全 ($eGFR < 30$ ml·min⁻¹·1.73 m⁻²) 的患者、中度肝功能不全 (Child-Pugh B 级) 的患者和年龄 ≥ 75 岁的患者。

以下人群可考虑从 25 mg、每日 2 次起始: (1) 收缩压 ≥ 90 mmHg 且 < 100 mmHg 的患者; (2) 合并脏器功能损伤的高龄 (≥ 75 岁) 患者。

以下人群可考虑 100 mg、每日 2 次起始: (1) 合并高血压的患者; (2) 既往服用中等以上剂量的 ACEI (> 10 mg/d 依那普利或同等剂量的 ACEI)/ARB (> 160 mg/d 缬沙坦或同等剂量的 ARB) 的患者。

2. 药物滴定^[1, 10]: 使用沙库巴曲缬沙坦的过程中, 需监测血压、电解质和肾功能, 如患者可耐受, 则每 2~4 周倍增 1 次, 直至达到 200 mg、每日 2 次的目标维持剂量。若患者正在服用 ACEI/ARB, 在转换为沙库巴曲缬沙坦前血压需稳定, 并停用 ACEI 36 h, 因为脑啡肽酶抑制剂和 ACEI 合用会增加血管神经性水肿的风险。若患者在使用或滴定过程中出现高钾血症、肌酐升高、血压下降 [收缩压 ≤ 95 mmHg 或出现低血压相关症状 (如头晕)], 则建议调整合并用药, 下调沙库巴曲缬沙坦剂量甚至暂时停药, 如出现血管性水肿, 则建议立即停药。

以下情况须谨慎使用沙库巴曲缬沙坦: (1) 重度肾功能不全 ($eGFR < 30$ ml·min⁻¹·1.73 m⁻²) 的患者, 规律透析治疗者除外; (2) 肾动脉狭窄的患者; (3) 血容量不足的患者; (4) 收缩压 < 100 mmHg 的患者。

3. 禁忌证: (1) 有血管神经性水肿病史; (2) 妊娠和哺乳期妇女; (3) 重度肝功能不全 (Child-Pugh C 级), 胆汁性肝硬化和胆汁淤积; (4) 对本品活性成分 (沙库巴曲、缬沙坦) 或任何辅料过敏。

二、用药后随访

1. 随访的意义: 定期随访可提高患者的药物依从性、改善预后^[51]。随访管理需要院内、外双管齐下, 规范院内、外管理可提高患者的生活质量、降低再住院率^[52]。

2. 随访频率和监测内容: (1) 随访频率: 随访过程中应随时调整、滴定药物剂量, 以达到最大耐受量或目标剂量。根据患者情况制定随访频率和内容, 心衰住院患者出院后 2~3 个月为易损期, 在此期间死亡率和再住院率高达 15% 和 30%, 因此有必

要适当增加随访频率。若患者病情不稳定应 2 周 1 次, 待病情稳定后改为 1~2 个月 1 次^[1]。(2) 监测内容: 随访时应监测症状、NYHA 心功能分级、血压、心率、心律、体重、尿量、肺部啰音、肾功能和电解质^[1]。必要时也可通过监测生物标志物预测心衰事件^[53]。

三、药物相互作用

1. 禁忌合用: 沙库巴曲缬沙坦禁忌合用 ACEI, 因为在抑制脑啡肽酶的同时应用 ACEI 可能会增加发生血管性水肿的风险。必须在应用最后一剂 ACEI 36 h 之后才能开始应用沙库巴曲缬沙坦。2 型糖尿病和肾功能不全 ($eGFR < 60$ ml·min⁻¹·1.73 m⁻²) 的患者应用沙库巴曲缬沙坦时避免合用阿利吉仑。

2. 不推荐合用: 由于沙库巴曲缬沙坦中含有 ARB, 应避免再合用 ARB。

3. 需谨慎的合并用药: 体外数据显示沙库巴曲具有抑制 OATP1B1 和 OATP1B3 转运蛋白的作用, 因此沙库巴曲缬沙坦可能会增加 OATP1B1 和 OATP1B3 底物 (如他汀类药物阿托伐他汀、西地那非等) 全身暴露量。合用此类药物可能会导致上述药物不良反应增加, 要注意监测。

4. 需密切监测的合并用药: 合用保钾利尿剂 (如氨苯蝶啶、阿米洛利)、盐皮质激素受体拮抗剂 (如螺内酯、依普利酮)、钾补充剂或含钾的盐替代品、非甾体类抗炎药以及 OATP1B1、OATP1B3、OAT3 抑制剂 (如利福平、环孢菌素) 或多耐药相关蛋白 2 抑制剂 (如利托那韦) 时, 可能导致一些不良反应, 如高钾血症、肾功能损害等, 合用上述药物需谨慎。

四、不良反应及其处理

1. 血管性水肿: PARADIGM-HF 研究中, 0.5% 的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和 0.2% 的依那普利治疗患者发生了血管性水肿^[5]。如果发生血管性水肿, 应立即停用沙库巴曲缬沙坦, 给予适当的治疗, 并监测呼吸道受累情况。禁止再次应用沙库巴曲缬沙坦。对于已确认的局限于面部和唇部的血管性水肿患者, 抗组胺药有助于缓解症状。如果水肿累及舌、声门或喉, 应采取措施以确保患者气道通畅, 予皮下注射肾上腺素溶液 1: 1 000 (0.3~0.5 ml)。有血管性水肿既往史的患者, 应用沙库巴曲缬沙坦时血管性水肿风险可能增加。有与 ACEI/ARB 治疗相关的血管性水肿既往史的患者不应使用沙库巴曲缬沙坦。

2. 低血压: 沙库巴曲缬沙坦可降低血压, 并可

能造成症状性低血压。多见于血容量不足、LVEF 严重下降的患者。PARADIGM-HF 研究中,18% 的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和 12% 的依那普利治疗患者发生低血压^[5]。临床启动沙库巴曲缬沙坦时,宜从较低剂量起始,逐渐增加剂量,可降低低血压发生风险。如果发生低血压,应考虑调整利尿剂剂量和其他影响血压药物的剂量,避免血容量不足。如果在采取了上述措施后低血压仍持续存在,则应减少沙库巴曲缬沙坦剂量或暂时停用。

3. 肾功能损害: PARADIGM-HF 研究中,沙库巴曲缬沙坦组和依那普利组均有 5% 的患者报告了肾功能衰竭^[5]。与 ACEI/ARB 类似,在部分严重充血性心衰患者中(肾功能依赖于 RAAS 活性),使用沙库巴曲缬沙坦可能导致肾功能恶化,引起少尿、氮质血症、急性肾功能衰竭。因此在使用沙库巴曲缬沙坦前,需根据患者的 eGFR 选择相应的起始剂量,使用后应密切监测血肌酐水平,根据血清肌酐升高的水平减少剂量或停药。推荐在血肌酐水平升高 >100% 或 >309 $\mu\text{mol/L}$ 或 $\text{eGFR} < 20 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时再考虑停用沙库巴曲缬沙坦。

4. 高钾血症: PARADIGM-HF 研究中,12% 的沙库巴曲缬沙坦治疗患者和 14% 的依那普利治疗患者发生了高钾血症^[5]。因此需要定期监测血钾水平并进行适当治疗,对于存在高钾血症危险因素的患者(如重度肾功能不全、糖尿病、低醛固酮血症或正在接受高钾饮食治疗),可能需要适当减小剂量;对于治疗过程中出现高钾血症者,可考虑先暂停醛固酮受体拮抗剂等可能引起血钾升高的药物,如血钾仍高,则考虑减小沙库巴曲缬沙坦剂量或暂停用药。

沙库巴曲缬沙坦是心衰领域近 20 年来突破性的创新药物。众多研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦在降低心血管事件死亡、因心衰住院等终点事件及改善生活质量方面均优于既往 HFrEF 治疗的首选药物 RAAS 抑制剂。相信随着进一步的研究探索,沙库巴曲缬沙坦的临床应用将更加优化,从而使心衰患者获益更多。

(执笔:田庄 张庆)

核心专家组成员(以姓氏拼音为序):董蔚(解放军总医院),韩薇(同济大学附属东方医院),韩雅玲(北部战区总医院),金玮(上海交通大学医学院附属瑞金医院),孙健(吉林大学第一医院),田庄(北京协和医院),徐东杰(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院),许顶立(南方医科大学南方医院),张庆(四川大学华西医院),张抒扬(北京协和医院),

张瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院),张宇辉(中国医学科学院阜外医院)

专家组成员(以姓氏拼音为序):艾力曼·马合木提(新疆医科大学第一附属医院),次仁仲嘎(拉萨市人民医院),陈牧雷(首都医科大学附属北京朝阳医院),陈瑞珍(复旦大学附属中山医院),邓伟(武汉大学人民医院),郝国贞(河北医科大学第二医院),季晓平(山东大学齐鲁医院),姜馨(陕西省人民医院),孔洪(四川省人民医院),李黎(郑州大学第一附属医院),刘彤(首都医科大学附属北京安贞医院),刘莹(大连医科大学附属第一医院),梁延春(北部战区总医院),毛威(浙江省中医院 浙江中医药大学附属第一医院),漆泓(中南大学湘雅医院),宋春莉(吉林大学第二医院),宋昱(泰达国际心血管病医院),宋治远(陆军军医大学第一附属医院),孙艺红(中日友好医院),孙志军(中国医科大学附属盛京医院),盛夏(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),王贵松(北京大学第三医院),王江(陆军军医大学第二附属医院),王祖禄(北部战区总医院),徐峰(中国医科大学附属第一医院),严激(安徽省立医院),杨萍(吉林大学中日联谊医院),张敏(上海市胸科医院),周建中(重庆医科大学附属第一医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

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. 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. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0253-3758.2018.10.004.
- [2] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012–2015[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1329-1337. DOI: 10.1002/ehj.1629.
- [3] Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(6): 996-1004. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.
- [4] Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(9):995-1002. DOI: 10.1093/eurjhf/hft064.
- [5] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [6] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

- [7] Yancy CW, 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 Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6):776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [8] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(10): 1169-1186. DOI: 10.1002/ejhf.1531.
- [9] Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(15):1966-2011. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.001.
- [10] Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL, et al. 2021 Update to the 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 Solution Set Oversight Committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6):772-810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [11] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [12] Bloch MJ, Basile JN. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2010, 12(10):809-812. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2010.00358.x.
- [13] 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. DOI: 10.1177/0091270009343932.
- [14] Hasenfuss G, Mann D. Pathophysiology of heart failure [M]//Mann DL, Zipes DP, Libby P, et al. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015:454-472.
- [15] Ghazi L, Drawz P. Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy[J]. *F1000Res*, 2017, 6: F1000 Faculty Rev-297. DOI: 10.12688/f1000research.9692.1.
- [16] Cohn JN, Tognoni G. Valsartan heart failure trial investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(23): 1667-1675. DOI: 10.1056/NEJMoa010713.
- [17] Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the natriuretic peptide system in heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(6): 536-542. DOI: 10.1007/s11897-017-0365-5.
- [18] D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist[J]. *Future Cardiol*, 2013, 9(4):519-534. DOI: 10.2217/fca.13.32.
- [19] Liu Y, Studzinski C, Beckett T, et al. Circulating neprilysin clears brain amyloid[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2010, 45(2): 101-107. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.05.014.
- [20] Erdös EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones[J]. *FASEB J*, 1989, 3(2):145-151.
- [21] Stephenson SL, Kenny AJ. Metabolism of neuropeptides. Hydrolysis of the angiotensins, bradykinin, substance P and oxytocin by pig kidney microvillar membranes[J]. *Biochem J*, 1987, 241(1): 237-247. DOI: 10.1042/bj2410237.
- [22] 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. DOI: 10.1002/ejhf.250.
- [23] 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. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
- [24] 国家心血管病医疗质量控制中心专家委员会心力衰竭专家工作组. 2020 中国心力衰竭医疗质量控制报告[J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2020, 4(4): 237-249. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20201217-00123.
- [25] DeVore AD, Braunwald E, Morrow DA, et al. Initiation of angiotensin-neprilysin inhibition after acute decompensated heart failure: secondary analysis of the Open-label Extension of the PIONEER-HF Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(2): 202-207. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4665.
- [26] Januzzi JL, Butler J, Fombu E, et al. Rationale and methods of the Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure (PROVE-HF) [J]. *Am Heart J*, 2018, 199: 130-136. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.12.021.
- [27] 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. DOI: 10.1002/ejhf.1498.
- [28] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6):539-548. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [29] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17):1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [30] Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(6):464-472. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017.
- [31] Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of

- heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(10): 1258-1269. DOI: 10.1002/ejhf.807.
- [32] Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population[J]. *Am Heart J*, 2014, 168(5): 721-730. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
- [33] Vedin O, Lam C, Koh AS, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(6): e003875. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
- [34] Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure[J]. *Circulation*, 2020, 141(5): 352-361. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
- [35] Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(10): 610-623. DOI: 10.1038/nrneph.2016.113.
- [36] McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(3): 309-314. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242.
- [37] Zhang L, Zhao MH, Zuo L, et al. China kidney disease network (CK-NET) 2015 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2019, 9(1): e1-81. DOI: 10.1016/j.kisu.2018.11.001.
- [38] Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(6): 489-498. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
- [39] Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2020, 142(13): 1236-1245. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.
- [40] 慢性心衰合并室性心律失常诊治及心脏性猝死预防中国专家共识[J]. *中国医刊*, 2011, 46(3): 78-80. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2011.03.031.
- [41] Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(30): 1990-1997. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv186.
- [42] de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(3): 395-402. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
- [43] Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2002, 106(24): 3068-3072. DOI: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f.
- [44] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(5): 413-416. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.05.002.
- [45] Shah RV, Holmes D, Anderson M, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION Registry[J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(6): 693-702. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968180.
- [46] Li Q, Lin Z, Masoudi FA, et al. National trends in hospital length of stay for acute myocardial infarction in China[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 9. DOI: 10.1186/1471-2261-15-9.
- [47] Desta L, Jernberg T, Löfman I, et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199, 851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008[J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3(3): 234-242. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.10.007.
- [48] Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF[J]. *Am Heart J*, 2017, 188: 35-41. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.034.
- [49] Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1845-1855. DOI: 10.1056/NEJMoa2104508.
- [50] Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL, et al. 2021 Update to the 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 Solution Set Oversight Committee [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6): 772-810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- [51] 孙丽娜, 王宇夫, 钟益刚, 等. 冠心病合并慢性心力衰竭患者院外规范化管理的疗效探讨[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(30): 2341-2344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.30.002.
- [52] Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for heart failure: predict or prevent? [J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 501-506. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435.
- [53] Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(22): e1054-1091. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000490.

