

不同剂量沙库巴曲缬沙坦对高龄老年慢性心力衰竭患者的疗效和安全性研究^Δ

张显玲^{1*}, 牟钰钦^{1#}, 李 玥²(1. 重庆市第九人民医院药学部, 重庆 400700; 2. 重庆市第九人民医院心血管内科, 重庆 400700)

中图分类号 R972

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)03-0287-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.03.008



摘要 目的:探讨不同剂量沙库巴曲缬沙坦对高龄老年慢性心力衰竭患者的疗效及安全性。方法:将2019—2021年该院收治的155例高龄老年慢性心力衰竭患者按给药剂量不同分为A组(35例)、B组(62例)和C组(58例)。A组患者给予沙库巴曲缬沙坦1次100 mg,1日2次(标准剂量);B组患者给予沙库巴曲缬沙坦1次50 mg,1日2次(降低剂量);C组患者给予沙库巴曲缬沙坦1次25 mg,1日2次(降低剂量)。三组患者均连续用药12个月后,比较治疗前后的总有效率、心脏结构和功能的改善情况以及不良事件发生情况等。结果:治疗后,A、B和C组患者的总有效率分别为94.3%(33/35)、90.3%(56/62)和69.0%(40/58),差异有统计学意义($P<0.001$)。治疗后,A、B组患者的左心室射血分数分别为 $(63.07\pm7.95)\%$ 、 $(55.52\pm11.31)\%$,较治疗前明显改善,且A组患者较B组改善更明显,而C组患者无明显改善;A、B组患者的左心房内径分别为 (38.04 ± 7.04) 、 (39.14 ± 5.67) mm,较治疗前明显改善,而C组患者无明显改善;A、B组患者的左心室舒张末内径分别为 (46.03 ± 6.91) 、 (48.80 ± 6.95) mm,较治疗前明显改善,而C组患者无明显改善。三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:使用沙库巴曲缬沙坦治疗高龄老年慢性心力衰竭患者时,如果考虑危险因素多,不能耐受标准剂量,可使用1次50 mg、1日2次的降低剂量,可能会有同样的临床获益,但不推荐1次25 mg、1日2次的降低剂量。

关键词 沙库巴曲缬沙坦;心力衰竭;不同剂量;疗效

Efficacy and Safety of Different Doses of Sacubitril Valsartan in the Treatment of Elderly Patients with Chronic Heart Failure^Δ

ZHANG Xianling¹, MOU Yuqin¹, LI Yue²(1. Dept. of Pharmacy, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China; 2. Dept. of Cardiology, the Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of different doses of sacubitril valsartan in the treatment of elderly patients with chronic heart failure. **METHODS:** A total of 155 elderly patients with chronic heart failure admitted into the hospital from 2019 to 2021 were divided into the group A ($n=35$), group B ($n=62$) and group C ($n=58$) according to different dosage regimen. Group A was given 100 mg sacubitril valsartan twice a day (standard dose), group B received 50 mg sacubitril valsartan twice a day (lower dose), group C was treated with 25 mg sacubitril valsartan twice a day (lower dose). After continuous medication for 12 months, the total effective rate, improvement in cardiac structure and function, and incidence of adverse events were compared among three groups before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, the total effective rates of the three groups were respectively 94.3% (33/35), 90.3% (56/62) and 69.0% (40/58), with statistically significant differences ($P<0.001$). After treatment, the left ventricular ejection fraction in group A and group B was respectively $(63.07\pm7.95)\%$ and $(55.52\pm11.31)\%$, which were significantly improved compared with those before treatment, and the improvement in group A was more significant than that in group B, while there was no significant improvement in group C. The left atrial diameter of patients in group A and group B was respectively (38.04 ± 7.04) mm and (39.14 ± 5.67) mm, which was significantly improved compared with those before treatment, while there was no significant improvement in group C. The left ventricular end-diastolic diameter in group A and group B was respectively $(46.03\pm$

Δ 基金项目:重庆市卫生健康委医学科科研项目(No. 2023WSJK031)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:277915793@qq.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:心血管内科临床药学。E-mail:495620678@qq.com

6.91) mm and (48.80±6.95) mm, which were significantly improved compared with those before treatment, while there was no significant improvement in group C. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions among three groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: In the treatment of chronic heart failure in elderly patients, if multiple risk factors are considered and the standard dose cannot be tolerated, a reduced dose of 50 mg twice daily can be used, which may have the same clinical benefits. However, a reduced dose of 25 mg twice daily is not recommended.

KEYWORDS Sacubitril valsartan; Chronic heart failure; Different doses; Clinical efficacy

慢性心力衰竭是所有心血管疾病的终末阶段,严重影响老年患者的生活质量,数据显示,2012—2015年,我国>75岁人群的慢性心力衰竭患病率为3.2%^[1]。近年来,慢性心力衰竭的药物治疗有了较快的发展,沙库巴曲缬沙坦作为全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,因其与血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体阻断剂相比,能进一步降低心力衰竭的发病率和死亡率,目前已成为慢性心力衰竭治疗的一线用药^[2-4]。但沙库巴曲缬沙坦因含有缬沙坦,必然会对血压造成影响^[5-6]。而大部分慢性心力衰竭患者血压并不高,特别是高龄老年患者(年龄>80岁),本身血压变异性大,易出现因低血压所致各器官的灌注不足。在临床实践中,针对高龄老年患者,担心沙库巴曲缬沙坦对血压的影响,往往没有按照药品说明书推荐剂量开始给药,也没有按照药品说明书推荐剂量维持给药。故本研究旨在探讨不同剂量沙库巴曲缬沙坦治疗高龄老年慢性心力衰竭患者的临床疗效及安全性,以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于2019—2021年我院心血管内科收治的年龄≥80岁的慢性心力衰竭患者200例,筛选使用沙库巴曲缬沙坦维持治疗1年的患者155例,其中男性80例,女性75例,年龄85(82,88)岁;美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级:Ⅲ级119例(占76.7%),Ⅳ级36例(占23.2%)。本研究经我院医学伦理委员会批准[伦理批号:2023科(伦审)008号]。纳入标准:符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7]中慢性心力衰竭的诊断标准;使用沙库巴曲缬沙坦维持治疗1年;(3)NYHA心功能分级为Ⅲ—Ⅳ级;(4)年龄≥80岁。排除标准:瓣膜性及先天性心脏病患者;严重肝肾功能障碍者;合并恶性肿瘤者。按沙库巴曲缬沙坦给药剂量的不同,分为A组35例、B组62例和C组58例。三组患者性别、年龄和合并疾病等基线资料比较,具有可比性,见表1。

1.2 方法

三组患者均常规给予慢性心力衰竭标准治疗方案,包括β受体阻断剂、醛固酮受体拮抗剂、利尿剂及钠-葡萄糖耦联转运体2抑制剂等药物治疗。患者近3个月沙库巴曲缬沙坦剂量未调整,可认为该剂量为其维持剂量。A组患者的沙库巴曲缬沙坦钠片(规格:以沙库巴曲缬沙坦计100mg(沙库巴曲49mg/缬沙坦51mg))维持剂量为1次100mg,1日2次;B组患者的沙库巴曲缬沙坦钠片(规格同上)维持剂量为1次

表 1 三组患者基线资料比较				
组别	A组(n=35)	B组(n=62)	C组(n=58)	P
年龄/[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	84(82,88)	84(82,88)	86(82,89)	0.276
性别(男性)/例(%)	16(45.7)	36(58.1)	28(48.3)	0.411
收缩压/(\bar{x}±s,mm Hg)	121.48±15.32	117.14±13.3	118.81±13.58	0.338
舒张压/(\bar{x}±s,mm Hg)	73.77±10.58	74.32±9.76	75.56±11.93	0.703
合并疾病/例(%)				
心房颤动	15(42.9)	28(45.2)	22(37.9)	0.719
高血压	28(80.0)	49(79.0)	46(79.3)	0.994
冠心病	24(68.6)	37(59.7)	37(63.8)	0.678
糖尿病	5(14.3)	17(27.4)	14(24.1)	0.332
NYHA心功能分级/例(%)				0.567
Ⅲ级	28(80.0)	46(74.2)	45(77.6)	
Ⅳ级	7(20.0)	16(25.8)	13(22.4)	
左心室射血分数(LVEF)/(\bar{x}±s,%)	51.74±9.62	50.62±10.95	52.41±11.10	0.656

注:1 mm Hg=0.133 kPa。

50 mg,1日2次;C组患者的沙库巴曲缬沙坦钠片(规格同上)维持剂量为1次25 mg,1日2次。全部患者均维持治疗1年。

1.3 观察指标

(1)心功能指标:比较三组患者治疗1年后LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心房内径(LA)等指标的变化情况。(2)安全性指标:比较三组患者治疗1年期间不良事件的发生情况及再住院情况。

1.4 疗效评定标准

根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[7]中的相关标准,对治疗1年后三组患者的临床疗效进行评价,显效:患者NYHA心功能分级达Ⅱ级或Ⅰ级;有效:患者NYHA心功能分级达Ⅲ级或维持Ⅲ级未进展;无效:NYHA心功能分级达Ⅳ级或维持Ⅳ级未改善。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行处理,计量资料进行正态性检验分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}±s$ 表示,比较采用方差分析,治疗前后采用配对t检验;不符合正态分布的计量资料采用M(P₂₅,P₇₅)表示,比较采用秩和检验;计数资料以率(%)进行描述,组间比较使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P≤0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者临床疗效比较

治疗后,A、B和C组患者的总有效率分别为94.3%、90.3%和69.0%,差异有统计学意义($P<0.001$),见表2。

2.2 三组患者心功能指标比较

治疗前,三组患者的LVEF、LVEDD和LA比较,差异均无

表 2 三组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
A 组(<i>n</i> =35)	21 (60.0)	12 (34.3)	2 (5.7)	33 (94.3)
B 组(<i>n</i> =62)	28 (45.2)	28 (45.2)	6 (9.7)	56 (90.3)
C 组(<i>n</i> =58)	10 (17.2)	30 (51.7)	18 (31.0)	40 (69.0)

统计学意义($P>0.05$)。治疗 1 年后,三组患者 LVEF、LVEDD 和 LA 变化的差异均有统计学意义($P<0.001$);A、B 组患者的

表 3 三组患者治疗前后 LVEF、LVEDD 和 LA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	LVEF/%				LVEDD/mm				LA/mm			
	治疗前	治疗后	Z/t	P	治疗前	治疗后	Z/t	P	治疗前	治疗后	Z/t	P
A 组(<i>n</i> =35)	51.74±9.62	63.07±7.95	-7.85	<0.001	49.42±8.62	46.03±6.91	3.11	0.002	42.49±7.51	38.04±7.04	5.47	<0.001
B 组(<i>n</i> =62)	50.62±10.95	55.52±11.31	-5.49	<0.001	50.68±6.45	48.80±6.95	3.70	<0.001	42.36±6.35	39.14±5.67	-5.92	<0.001
C 组(<i>n</i> =58)	52.41±11.10	48.42±10.16	3.84	<0.001	49.80±8.27	53.32±8.48	4.02	<0.001	41.78±6.62	42.96±7.95	-1.96	0.054
P	>0.05	<0.001			>0.05	<0.001			>0.05	<0.001		

2.3 三组患者不良事件发生情况及再住院情况比较

治疗 1 年期间,三组患者均无血管神经性水肿、持续性干咳的不良反应发生。三组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 年期间,三组再入院次数 ≥ 2 次的患者占比比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 C 组患者明显高于 A 组($P=0.028$)和 B 组($P=0.04$),见表 4。

表 4 三组患者不良事件发生情况及再住院情况比较[例(%)]

组别	低血压	不良反应		再入院 ≥ 2 次
		高钾血症	头晕头痛	
A 组(<i>n</i> =35)	0 (0)	3 (8.6)	0 (0)	9 (25.7)
B 组(<i>n</i> =62)	3 (4.8)	4 (6.5)	2 (3.2)	19 (30.6)
C 组(<i>n</i> =58)	4 (6.9)	6 (10.3)	3 (5.2)	29 (50.0)
P		0.579		0.027

3 讨论

随着我国逐渐步入老龄化社会,心力衰竭的发病率也持续升高。心力衰竭患病率在 ≥ 80 岁人群中可达到 7.55%,而其发病率在 ≥ 80 岁人群中达 1 655/100 000 人年。心力衰竭的高死亡率和高住院率给我国带来巨大的公共卫生负担,迫切需要有效的预防和治疗措施,降低心力衰竭再入院率^[8]。近年来,虽然慢性心力衰竭的器械治疗具有显著的进步和长足的发展,但药物治疗仍是心力衰竭最主要的治疗方法。针对慢性心力衰竭的药物治疗,目前国内外指南均推荐使用心力衰竭“新四联”方案,而沙库巴曲缬沙坦是“新四联方案”中的重要一角,《2022 年 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》中也进一步强调了沙库巴曲缬沙坦的基石地位,推荐在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂的选择上可优先考虑沙库巴曲缬沙坦^[4,9-10]。沙库巴曲缬沙坦是由沙库巴曲和缬沙坦按 1:1 的比例制成的钠盐复合性药物,该药作用于利钠肽系统和 RAAS,抑制脑啡肽酶,阻断血管紧张素Ⅱ型受体,达到舒张血管、降低血压、利钠利尿、抑制交感神经活性、减少醛固酮分泌、抗心肌纤维化和抗心肌肥厚等作用,进而起到抗心力衰竭作用^[11-14]。

本研究共纳入 155 例患者,平均年龄 85.4 岁,其中年龄 > 90 岁的超高龄患者占 15.4%,最大年龄为 97 岁。一般临床随机研究中,通常纳入 80 岁以上老年人的较少,而对于年龄 > 90 岁的超高龄患者,基本不会纳入^[15-17]。目前,针对高龄慢性心力衰竭患者使用沙库巴曲缬沙坦的有效性及安全性的临床报告尚少,高龄患者因为心、肺和肾等重要脏器功能的衰退,其

LVEF 较治疗前明显升高,且 A 组患者改善更显著($P=0.016$),C 组患者的 LVEF 较治疗前明显降低;A、B 组患者的 LVEDD、LA 较治疗前明显缩小,C 组患者的 LVEDD 较治疗前明显增加,上述差异均有统计学意义($P<0.05$),但 A 组与 B 组患者间 LVEDD、LA 的差异无统计学意义(P 分别为 1.000、0.511),见表 3。

用药有自身的特点,沙库巴曲缬沙坦标准剂量针对该类患者是否为最优剂量目前尚无一致结论。故本研究收集我院使用沙库巴曲缬沙坦的高龄老年慢性心力衰竭患者的数据,评估标准剂量及降低剂量的临床疗效和安全性是否有差异,为高龄老年慢性心力衰竭患者的治疗提供更优方案。

从有效性来看,A 组(沙库巴曲缬沙坦标准剂量 1 次 100 mg,1 日 2 次)患者的总有效率最高,而 C 组(沙库巴曲缬沙坦降低剂量 1 次 25 mg,1 日 2 次)患者的总有效率较低,为 68.9%。本研究统计了 1 年内再住院次数 ≥ 2 次的患者例数,其中 C 组患者最多。从心功能指标来看,LVEF 是心力衰竭重要的独立危险因素,LVEF 越低,出现心力衰竭的风险越高。LVEF $<40\% \sim 50\%$ 的患者,其全因死亡率、心血管事件发生率以及心力衰竭再住院率较射血分数正常的患者明显升高^[18]。本研究结果表明,随访 1 年后,A 组患者 LVEF 改善效果最显著,B 组(沙库巴曲缬沙坦降低剂量 1 次 50 mg,1 日 2 次)患者的 LVEF 较治疗前也有明显改善,但 C 组患者的 LVEF 进一步降低,较治疗前更低。LVEDD 和 LA 作为直接量化心脏大小的重要指标,其数值与心功能呈负相关,间接反映心力衰竭的进展情况。本研究结果表明,随访 1 年后,A、B 组患者的 LVEDD 和 LA 较治疗前明显缩小,在 LA、LVEDD 的缩小程度上,两组间的差异无统计学意义($P>0.05$);而 C 组患者的 LVEDD 和 LA 均较治疗前明显增加。故沙库巴曲缬沙坦 1 次 25 mg、1 日 2 次的降低剂量维持治疗,并不能改善高龄老年心力衰竭患者的 LVEF、LVEDD 和 LA 等心功能指标,也不能减少再住院次数,且整体有效率偏低。沙库巴曲缬沙坦 1 次 50 mg、1 日 2 次的降低剂量维持治疗与 1 次 100 mg、1 日 2 次的标准剂量维持治疗,在改善高龄老年心力衰竭患者心功能指标、减少再住院次数及有效率方面,虽不完全等效,但都呈现出良好的效果,与李亚^[19]的研究(研究对象为 >65 岁的老年患者)结果一致。

从不良反应监测结果来看,因为本研究筛选的是沙库巴曲缬沙坦已进入稳定治疗阶段的患者,随访 1 年三组患者耐受性良好,没有出现因严重不良反应而停药的情况。而随访 1 年期间出现的低血压、高钾血症以及头晕头疼,都与患者心力衰竭加重再住院相关,且在心力衰竭纠正后好转。故本研究中,无论使用的是标准剂量还是降低剂量,高龄老年心力衰竭患者使用沙库巴曲缬沙坦的总体安全性均较好,与既往

研究结果一致^[20-22]。

彭媛^[23]研究发现,在使用沙库巴曲缬沙坦的慢性心力衰竭患者中,仅有 2.6% 依从性好的年轻患者可滴定至目标剂量长期维持,医嘱不到位、担心发生低血压是不能达到目标剂量的主要原因。PARADIGM-HF 研究^[24]亚组分析结果显示,虽然最高剂量的沙库巴曲缬沙坦可改善老年心力衰竭患者的临床预后,但≥75 岁的高龄心力衰竭患者的低血压发生率与整个样本比较更高。结合本研究结果,笔者认为针对高龄老年心力衰竭患者应用沙库巴曲缬沙坦,警惕低血压的发生固然是用药监护的重点,但低血压不应成为限制沙库巴曲缬沙坦标准剂量应用的因素,因为采用过低的剂量可能没有效果,高龄老年患者可以通过延长滴定时间、减小滴定剂量来减少不良反应的发生。

综上所述,使用沙库巴曲缬沙坦治疗高龄老年慢性心力衰竭患者时,如果考虑危险因素多,不能耐受标准剂量,可使用 1 次 50 mg、1 日 2 次的降低剂量,可能会有同样的临床获益。本研究尚有不足,由于能长期维持使用 1 次 100 mg、1 日 2 次标准剂量的高龄老年患者确实不多,导致 A 组病例数偏少,另外本研究纳入病例数不多,故还需大规模以及多中心临床研究来进一步证实。

参考文献

[1] WANG H, CHAI K, DU M H, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: a national population-based analysis[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(10): e008406.

[2] LEDWIDGE M, DODD J D, RYAN F, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs valsartan on left atrial volume in patients with pre-heart failure with preserved ejection fraction: the PARABLE randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(4): 366-375.

[3] ZHANG R, SUN X T, LI Y, et al. The efficacy and safety of sacubitril/valsartan in heart failure patients: a review [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2022, 27: 10742484211058681.

[4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国心衰中心联盟,《慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识》工作组. 慢性心力衰竭“新四联”药物治疗临床决策路径专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(8): 769-781.

[5] ALMARJAN A I, ALMARJAN S A, MASOUD A T. Different doses of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in patients with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2023, 30(3): 207-218.

[6] GENG Q, YAN R Q, WANG Z Z, et al. Effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on blood pressure in patients with hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiology*, 2020, 145(9): 589-598.

[7] 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.

[8] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(6): 521-545.

[9] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): 1757-1780.

[10] 张玥, 边云飞, 郭旭男, 等. 沙库巴曲缬沙坦治疗心血管疾病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(12): 1071-1076.

[11] ZHANG M S, ZOU Y F, LI Y X, et al. The history and mystery of sacubitril/valsartan: from clinical trial to the real world[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1102521.

[12] AYALASOMAJAJULA S, LANGENICKEL T, PAL P, et al. Clinical pharmacokinetics of sacubitril/valsartan (LCZ696): a novel angiotensin receptor-neprilysin inhibitor [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1461-1478.

[13] MUSTAFA N H, JALIL J, ZAINALABIDIN S, et al. Molecular mechanisms of sacubitril/valsartan in cardiac remodeling[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 892460.

[14] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1609-1620.

[15] MCMURRAY J J V, 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.

[16] 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.

[17] 陈康玉, 吴国宏, 宇霏, 等. 真实世界沙库巴曲缬沙坦多中心临床应用分析[J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(1): 13-17.

[18] KONDO T, DEWAN P, ANAND I S, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with heart failure: are there thresholds and inflection points in left ventricular ejection fraction and thresholds justifying a clinical classification? [J]. *Circulation*, 2023, 148(9): 732-749.

[19] 李亚. 不同剂量沙库巴曲缬沙坦对老年心力衰竭患者疗效及安全性的 META 分析[D]. 济宁: 济宁医学院, 2021.

[20] 郭宁宁, 栗印军. 不同剂量沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭疗效及安全性的影响[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(4): 543-547.

[21] 王晓雪. 不同剂量沙库巴曲缬沙坦钠片治疗慢性心力衰竭临床疗效观察[D]. 长春: 吉林大学, 2020.

[22] 苑瑞敏. 沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的老年心力衰竭患者的临床疗效观察[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.

[23] 彭媛. 沙库巴曲缬沙坦钠片在大理地区射血分数降低型心力衰竭患者中使用情况及疗效研究[D]. 大理: 大理大学, 2021.

[24] SHARKEY A T, GHAFAR M Z, O'KEEFFE S T, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitors in older patients with heart failure[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2019, 24(1): 5-7.

(收稿日期:2023-09-25 修回日期:2023-12-07)