

沙库巴曲缬沙坦钠片与盐酸贝那普利片治疗射血分数降低的慢性心力衰竭的有效性和安全性比较[△]

朱天哲*, 郑冠群#, 盛晓东(常熟市第二人民医院心血管内科, 江苏 常熟 215500)

中图分类号 R972 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0694-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.013

摘要 目的:比较沙库巴曲缬沙坦钠片与盐酸贝那普利片治疗射血分数降低的慢性心力衰竭的有效性和安全性,为临床治疗探讨有效的用药方案。方法:纳入常熟市第二人民医院于2018年12月至2019年12月收治的射血分数降低的慢性心力衰竭患者102例,根据随机数表的原则和不透明信封的方法将其分为ARNI组和ACEI组,每组51例。ARNI组患者接受沙库巴曲缬沙坦钠片治疗,ACEI组患者接受盐酸贝那普利片治疗。观察并比较两组患者的临床疗效,治疗前后的心功能指标[舒张期左室后壁厚度(LVPWD)、LVEF、左室舒张末期径(LVEDD)、左室整体纵向应变(GLS)、径向应变(GRS)和圆周应变(GCS)]、心肌损伤标志物[N端前体脑钠肽(NT-ProBNP)、血清肌钙蛋白I(cTnI)]、炎症介质和心肌纤维化标志物[可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2)水平、白细胞介素(IL)-1和IL-6]水平,用药期间的不良反应发生情况。结果:ARNI组患者的总有效率为90.20%(46/51),显著高于ACEI组的74.51%(38/51),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,所有患者的LVEF、GLS和GCS绝对值均较治疗前明显升高,LVPWD、LVEDD、NT-ProBNP、cTnI、IL-1、IL-6及sST2均较治疗前明显降低;且ARNI组患者的LVEF升高幅度更大,LVPWD、LVEDD、NT-ProBNP、IL-1、IL-6、cTnI及sST2的降低幅度更大,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访12个月,ARNI组患者发生低血压1例,咳嗽1例,再入院1例,未发生高钾血症和死亡;ACEI组患者发生低血压1例,咳嗽1例,再入院4例,死亡1例,未发生高钾血症。结论:与盐酸贝那普利片相比,沙库巴曲缬沙坦钠片对改善射血分数降低的慢性心力衰竭患者心功能、炎症因子和心肌损伤标志物的效果更好,临床疗效更佳,且安全性相当。

关键词 沙库巴曲缬沙坦; 贝那普利; 慢性心力衰竭

Comparison of Efficacy and Safety of Sacubitril Valsartan Sodium Tablets and Benazepril Hydrochloride Tablets in the Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction[△]

ZHU Tianzhe, ZHENG Guanqun, SHENG Xiaodong (Dept. of Cardiovascular Medicine, Changshu No. 2 People's Hospital, Jiangsu Changshu 215500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare the efficacy and safety of Sacubitril valsartan sodium tablets and Benazepril hydrochloride tablets in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction, so as to explore effective medication regimens for clinical treatment. **METHODS:** Totally 102 chronic heart failure with reduced ejection fraction patients admitted into Changshu No. 2 People's Hospital from Dec. 2018 to Dec. 2019 were extracted to be divided into the ARNI group and the ACEI group via the random number table and opaque envelope method, with 51 cases in each group. Patients in the ARNI group received Sacubitril valsartan sodium tablets, while the ACEI group was given Benazepril hydrochloride tablets. Clinical efficacy, cardiac function indicators [left ventricular posterior wall thickness (LVPWD), left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular global longitudinal strain (GLS), radial strain (GRS) and circumferential strain (GCS) during diastole], myocardial injury markers [N-terminal precursor brain natriuretic peptide (NT-ProBNP), serum troponin I (cTnI)], inflammatory mediators and myocardial fibrosis markers [soluble growth stimulating expression gene 2 protein (sST2) levels, interleukin (IL)-1 and IL-6] before and after treatment, adverse drug reactions during medication in two groups were observed and compared. **RESULTS:** The total effective rate in the ARNI group was 90.20% (46/51), significantly higher than that in the ACEI group (74.51%, 38/51), with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the absolute values of LVEF, GLS and GCS of all patients were significantly higher than those before treatment, and LVPWD, LVEDD, NT-ProBNP, cTnI, IL-1, IL-6 and sST2 were significantly lower than those

△ 基金项目:常熟市医药科技计划项目(No. CSWS201810)

* 主治医师。研究方向:心力衰竭。E-mail:ohalooa@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:缺血性心脏病、心力衰竭。E-mail:wenzhliul@163.com

before treatment; meanwhile, the increase of LVEF in the ARNI group was greater, and the decrease of LVPWD, LVEDD, NT-proBNP, IL-1, IL-6, cTn I and SST2 was greater, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After 12 months of follow-up, 1 patient developed hypotension, 1 patient developed cough, and 1 patient was readmitted to hospital, but no hyperkalemia or death was observed in the ARNI group. In the ACEI group, 1 patient developed hypotension, 1 patient developed cough, 4 patients were readmitted to hospital, and 1 patient death, but no hyperkalemia was observed. **CONCLUSIONS:** Compared with Benazepril hydrochloride tablets, Sacubitril valsartan sodium tablets are more effective in improving heart function, inflammatory factors and myocardial injury markers in chronic heart failure with reduced ejection fraction patients, with better clinical efficacy and similar safety.

KEYWORDS Sacubitril valsartan; Benazepril; Chronic heart failure

心力衰竭是所有心血管疾病的严重阶段和必达终点,根据心力衰竭发生的时间和速度分为急性和慢性。慢性心力衰竭是指原有慢性心脏病,随时间推移逐渐出现心力衰竭的症状体征,进程缓慢;根据左心室射血分数(LVEF)分类,LVEF<40%的慢性心力衰竭称为射血分数降低的慢性心力衰竭。心力衰竭是全球性的重要公共卫生问题,严重影响患者的生命安全,目前全球患病数约2 600万例^[1-2]。心力衰竭患者会发生心脏结构和功能的异常变化,影响心脏收缩和(或)舒张功能,病因种类多且复杂,患者可出现呼吸困难、外周水肿、体循环和肺循环淤血等临床表现,严重影响其正常生活,且加重经济负担^[3]。我国心力衰竭患者总数约为420万例,且每年约有50万例新增病例^[4]。慢性心力衰竭的治疗重点为长期规范用药,降低病死率和再入院率,延缓心室重构。贝那普利是传统的血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI),可用于慢性心力衰竭的临床治疗,沙库巴曲缬沙坦是新型心力衰竭治疗药物,具有血管紧张素受体阻断剂和中性溶酶抑制剂的双重作用,已被证明对射血分数降低的慢性心力衰竭有较好的疗效和安全性,受到国内外部分指南和文献推荐用于射血分数降低的慢性心力衰竭的治疗^[5-9]。但是,沙库巴曲缬沙坦的有效性和安全性是否优于贝那普利存在争议。因此,本研究拟比较沙库巴曲缬沙坦钠片与盐酸贝那普利片治疗射血分数降低的慢性心力衰竭的疗效和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取常熟市第二人民医院于2018年12月至2019年12月收治的射血分数降低的慢性心力衰竭患者102例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,诊断为慢性心力衰竭且LVEF<40%;(2)了解本研究内容且同意签署知情同意书;(3)医院伦理委员会批准同意。排除标准:(1)严重肝肾功能障碍或患有恶性肿瘤;(2)对本研究所用药物或其组分过敏;(3)依从性差,不按医嘱用药;(4)失访。根据随机数表的原则和不透明信封的方法将其分为ARNI组和ACEI组,每组51例。经统计学分析发现,两组患者的年龄、性别、血压、心率、病因、美国纽约心脏病学会(New York heart association, NYHA)心功能分级及LVEF等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示本研究具有可行性,见表1。

1.2 方法

患者入组后常规接受心力衰竭的对症支持处理和标准治

表1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data between two groups

组别	ACEI组(n=51)	ARNI组(n=51)	P
平均年龄/(\bar{x}±s,岁)	60.09±6.21	58.18±6.14	>0.05
男性/例(%)	28(54.90)	26(50.98)	>0.05
收缩压/(\bar{x}±s,mmHg)	130.21±14.91	129.37±25.19	>0.05
舒张压/(\bar{x}±s,mmHg)	74.16±13.98	75.61±14.71	>0.05
心率/(\bar{x}±s,次/min)	72.06±13.16	71.12±12.52	>0.05
病因/例(%)			
冠心病	13	14	>0.05
高血压	27	26	>0.05
瓣膜性心脏病	7	5	>0.05
扩张型心肌病	4	6	>0.05
NYHA心功能分级/例(%)			
II级	17	18	>0.05
III级	28	28	>0.05
IV级	6	5	>0.05
LVEF/(\bar{x}±s,%)	34.19±4.11	34.21±4.01	>0.05

注:1 mm Hg=0.133 kPa

Note:1 mm Hg=0.133 kPa

疗:持续心电监护、卧床休息、低盐低脂饮食、控制液体摄入、根据患者个体情况抗凝、强心、利尿和吸氧。在标准治疗的基础上,ARNI组患者接受沙库巴曲缬沙坦钠片[规格:以沙库巴曲缬沙坦计50 mg(沙库巴曲24 mg/缬沙坦26 mg)]治疗,ACEI组患者接受盐酸贝那普利片(规格:5 mg)治疗。沙库巴曲缬沙坦钠片首先以1次50 mg,1日2次,用药2周;然后以1次100 mg,1日2次,用药2周;之后加量至1次200 mg,1日2次,维持治疗。盐酸贝那普利片的给药方案为1次10 mg,1日1次。若未出现药品不耐受、严重不良反应等停药标准,所有患者均连续治疗12个月。

成立随访小组,入组时征得患者同意,为其建立随访档案,通过电话随访和门诊复诊2种方式完成随访。随访内容包括患者主观感受如夜间睡眠状况、体力变化,心功能检测值和炎症因子、心肌损伤因子检验值。通过患者及其家属的症状描述及检验结果完成。

1.3 观察指标

1.3.1 心功能:通过心功能指标判断,包括舒张期左心室后壁厚度(LVPWD)、LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室整体纵向应变(GLS)、径向应变(GRS)和圆周应变(GCS)。

1.3.2 心肌损伤标志物:N端前体脑钠肽(NT-ProBNP)水平

与心力衰竭严重程度呈正相关性,与患者的心功能和血流动力学情况密切相关,降解部位为肝脏、肌肉等器官组织,受脑啡肽酶抑制剂等药物的影响相对较小,适合心力衰竭患者的疗效监测和预后评估;血清肌钙蛋白 I (cTn I) 是心肌损伤的标志物,与患者的病程进展、心功能、血流动力学和终点结局呈正相关性,此外,cTn I 几乎可以在所有心力衰竭患者的血清中检测到,因此,可作为心力衰竭患者的预后效果评估^[10]。

1.3.3 炎症介质及心肌纤维化标志物^[10]:经典炎症因子白细胞介素(IL)1、IL-6 已被证明与心力衰竭的病程进展显著相关;新型炎症标志物可溶性肿瘤生成抑制因子 2 蛋白(sST2)的血清水平相对稳定,不受 BMI、年龄和肾功能等影响,特异度高,与慢性心力衰竭患者的预后负相关,可作为心力衰竭临床疗效及预后评估的生物标志物。

1.3.4 不良反应及事件:观察并记录患者住院期间和随访期间发生的任何不良反应、心血管事件发生情况及死亡情况。

1.4 疗效评定标准

显效:胸闷、呼吸困难等临床症状及体征基本消失,HYHA 心功能分级改善 ≥ 2 级;有效:临床症状及体征得到明显改善,HYHA 心功能分级改善 1 级;无效:临床症状体征及心功能分级无明显改善甚至出现加重^[11]。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计学软件进行数据统计分析。符合正

态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

ARNI 组 51 例患者中,显效和有效共 46 例,总有效率为 90.20%。ACEI 组 51 例患者中,显效和有效共 38 例,总有效率为 74.51%。ARNI 组患者的治疗总有效率显著高于 ACEI 组,差异有统计学意义($\chi^2=4.32, P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
ACEI 组(n=51)	19 (37.25)	19 (37.25)	13 (25.49)	38 (74.51)
ARNI 组(n=51)	25 (49.02)	21 (41.18)	5 (9.80)	46 (90.20)

2.2 两组患者治疗前后的心功能指标水平比较

治疗前,两组患者的 LVPWD、LVEF、LVEDD、GLS、GRS 和 GCS 的差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,所有患者的 LVEF 均较治疗前明显升高,LVPWD、LVEDD 均明显降低;且 ARNI 组患者的 LVEF 升高幅度更大,LVPWD、LVEDD 的降低幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的 GLS、GRS 得到明显改善,且组间的差异均有统计学意义($P<0.05$);GRS 得到部分改善,但组间的差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的心功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of cardiac function parameters between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	LVPWD/mm		LVEF/%		LVEDD/mm	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ACEI 组(n=51)	10.51 \pm 1.21	9.98 \pm 1.19*	34.19 \pm 4.11	39.51 \pm 4.18*	57.69 \pm 4.18	55.78 \pm 4.28*
ARNI 组(n=51)	10.49 \pm 1.19	8.01 \pm 1.12**	34.21 \pm 4.01	44.15 \pm 4.12**	57.71 \pm 4.29	52.81 \pm 3.61**

组别	GLS/%		GRS/%		GCS/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ACEI 组(n=51)	-11.91 \pm 2.17	-13.21 \pm 2.01*	22.38 \pm 3.91	23.91 \pm 5.62	-17.16 \pm 2.61	-20.28 \pm 2.17*
ARNI 组(n=51)	-11.74 \pm 2.18	-14.52 \pm 1.71**	22.47 \pm 4.84	24.12 \pm 6.17	-17.30 \pm 2.69	-22.81 \pm 2.19**

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与 ACEI 组治疗后比较,# $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. the ACEI group after treatment, # $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后炎症因子和心肌损伤标志物比较

治疗前,两组患者的 NT-ProBNP、cTn I、IL-1、IL-6 及 sST2 的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 NT-

ProBNP、cTn I、IL-1、IL-6 及 sST2 均较治疗前明显降低,且 ARNI 组患者的降低幅度更大,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后炎症因子和心肌损伤标志物比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of inflammatory factors and myocardial injury markers between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	NT-ProBNP/(pg/ml)		cTn I/(ng/ml)		IL-1/(pg/ml)		IL-6/(pg/ml)		sST2/(ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ACEI 组(n=51)	665.61 \pm 47.51	240.34 \pm 38.17*	0.09 \pm 0.02	0.06 \pm 0.01*	109.18 \pm 12.93	100.62 \pm 7.71*	109.71 \pm 14.06	93.91 \pm 11.27*	57.22 \pm 9.97	17.41 \pm 3.56*
ARNI 组(n=51)	663.97 \pm 45.19	143.37 \pm 26.41**	0.09 \pm 0.01	0.04 \pm 0.02**	109.20 \pm 13.02	93.51 \pm 6.97**	107.82 \pm 12.18	85.39 \pm 8.96**	57.09 \pm 9.89	9.17 \pm 1.36**

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与 ACEI 组治疗后比较,# $P<0.05$

Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$; vs. the ACEI group after treatment, # $P<0.05$

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

共随访 12 个月,ARNI 组患者发生低血压 1 例,咳嗽 1 例,再入院 1 例,未发生高钾血症和死亡;ACEI 组患者发生低

血压 1 例,咳嗽 1 例,再入院 4 例,死亡 1 例,未发生高钾血症。两组患者的低血压和咳嗽不良反应经及时处理,未影响本研究疗程。

3 讨论

目前,用于改善慢性心力衰竭发病率和死亡率的药物包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、 β 受体阻断剂以及部分患者适用的盐皮质激素受体拮抗剂^[11]。沙库巴曲缬沙坦是一种抑制血管紧张素受体脑啡肽酶的新型药物,沙库巴曲经代谢活化产生活性代谢物 LBQ657,通过对脑啡肽酶活性的抑制和利钠肽系统的增强,靶向作用于心力衰竭的病理生理学过程,利钠肽可通过血管舒张、醛固酮分泌减少、血管加压素分泌减少、交感神经刺激抑制、肾小球滤过率增加和心肌纤维化保护来帮助缓解射血分数降低的慢性心力衰竭中的神经激素失衡,增强利钠肽系统作用^[12-13]。缬沙坦可通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制交感神经兴奋,与沙库巴曲合用可预防心脏重塑,有利于心肌细胞的存活^[14]。与 ACEI 或血管紧张素受体阻断剂相比,沙库巴曲缬沙坦的效果更加显著,因为脑啡肽酶抑制剂与肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂的协同作用,可防止心脏重构和支持心肌细胞存活^[15-17]。

本研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦可改善射血分数降低的慢性心力衰竭患者的心功能,降低血清 NT-proBNP、cTn I、IL-1、IL-6 及 sST2,安全性良好,且在治疗有效率和改善指标方面显著优于贝那普利。贝那普利是一种 ACEI,可阻断血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的兴奋性以改善心肌重构,从而发挥治疗心力衰竭的作用;而沙库巴曲缬沙坦通过抑制脑啡肽酶与阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统发挥协同作用。研究表明,沙库巴曲缬沙坦可显著降低心血管死亡($HR=0.80,95\%CI=0.71\sim 0.89$)和心力衰竭住院($HR=0.79,95\%CI=0.71\sim 0.89$)风险,两种主要心血管死亡模式(猝死和心力衰竭恶化死亡)的风险同样显著降低,全因死亡率降低了 16%($95\%CI=7\%\sim 24\%$)^[5]。但也有研究结果发现,沙库巴曲缬沙坦与依那普利相比,在亚洲人群中的有效性没有差异^[18-19]。

综上所述,与盐酸贝那普利片相比,沙库巴曲缬沙坦钠片对改善射血分数降低的慢性心力衰竭患者的心功能、炎症因子和心肌损伤标志物的效果更好,临床疗效更佳,且安全性相当。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会.心力衰竭合理用药指南(第2版)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2019,11(7):1-78.
- [2] Savarese G,Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure [J]. Card Fail Rev,2017,3(1):7-11.
- [3] Benjamin EJ,Muntner P,Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update; A Report From the American Heart Association[J]. Circulation,2019,139(10):e56-e528.
- [4] Dewan P,Docherty KF,McMurray J. Sacubitril/Valsartan in Asian Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction [J]. Korean Circ J,2019,49(6):469-484.

- [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.
- [6] 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]. Circulation,2017,136(6):e137-e161.
- [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].中华心力衰竭和心肌病杂志,2018,2(4):196-225.
- [8] 彭春花,付娟娟,尹妮,等.沙库巴曲缬沙坦钠与培哚普利治疗慢性射血分数减少心力衰竭的疗效观察 [J].中国实用医药,2020,15(7):121-123.
- [9] 刘丹妮,李霞,马佳琪,等.沙库巴曲缬沙坦钠治疗射血分数减少慢性心力衰竭的研究 [J].宁夏医学杂志,2019,41(10):882-884.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会,海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会.心力衰竭生物标志物中国专家共识 [J].中华检验医学杂志,2020,43(2):130-141.
- [11] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; executive summary; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines [J]. Circulation,2013,128(16):1810-1852.
- [12] 方存明.沙库巴曲缬沙坦治疗慢性心力衰竭的研究与应用 [J].内科急危重症杂志,2021,27(1):61-64.
- [13] 张志敏,马丽群,魏星,等.沙库巴曲缬沙坦钠对心力衰竭大鼠心肌内质网应激的影响 [J].山西医科大学学报,2020,51(11):1182-1187.
- [14] Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure [J]. Heart Fail Rev,2019,24(2):167-176.
- [15] Iborra-Egea O, Gálvez-Montón C, Roura S, et al. Mechanisms of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach [J]. NPJ Syst Biol Appl,2017,3:12.
- [16] 叶玲,苟春丽,马梅芳,等.沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数保留的心力衰竭的研究进展 [J].中国医刊,2021,56(4):370-374.
- [17] 程小兵.沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的作用机制、临床应用及指南推荐意见 [J].实用心脑血管病杂志,2019,27(9):1-4.
- [18] Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF [J]. Eur Heart J,2015,36(38):2576-2584.
- [19] Kristensen SL, Martinez F, Jhund PS, et al. Geographic variations in the PARADIGM-HF heart failure trial [J]. Eur Heart J,2016,37(41):3167-3174.

(收稿日期:2021-03-04)