

- diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2217-2224.
- [22] Mattheai S, Bowering K, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 365-372.
- [23] Leiter LA, Yoon KH, Arias P, et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks versus glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: a randomized, double-blind, phase 3 study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 355-364.
- [24] Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 4-7.
- [25] Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 426-429.
- [26] Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1291-1298.
- [27] Pleros C, Stamataki E, Papadaki A, et al. Dapagliflozin as a cause of acute tubular necrosis with heavy consequences: a case report [J]. *CEN Case Rep*, 2018, 7(1): 17-20.
- [28] Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 157-166.
- [29] Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 44-51.
- [30] Ruanpeng D, Ungprasert P, Sangtian J, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(6): e2903.
- [31] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11): e596-e646.

收稿日期: 2019-05-29

## 沙库巴曲缬沙坦在射血分数降低性心力衰竭患者治疗中的研究进展

朱永翔 李烽 张耀庭 陆丽洁 龙明智

(南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏 南京 210011)

**【摘要】**射血分数降低性心力衰竭约占心力衰竭患者的 50%。尽管既往针对射血分数降低性心力衰竭患者治疗的药物研究已取得多个突破,但射血分数降低性心力衰竭患者的 5 年生存率仍不足 50%。沙库巴曲缬沙坦是一种血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重抑制剂, PARADIGM-HF 等研究证实沙库巴曲缬沙坦能较依那普利进一步降低患者的心血管死亡和心力衰竭住院率,且不良事件发生率低,并在糖尿病、低血压、无法耐受靶剂量治疗等特殊的射血分数降低性心力衰竭患者群体中具有良好的疗效。

**【关键词】**沙库巴曲缬沙坦;射血分数降低性心力衰竭;治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.016

## Sacubitril-valsartan for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

ZHU Yongxiang, LI Feng, ZHANG Yaoting, LU Lijie, LONG Mingzhi

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

**【Abstract】**Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) accounts for about 50% of heart failure patients. Although several breakthroughs got on the treatment of HFrEF, the 5-year survival rate of these patients is still less than 50%. Sacubitril-valsartan (LCZ696) is a dual inhibitor of angiotensin receptor and neprilysin. PARADIGM-HF and other researches confirmed that LCZ696 can further reduce the incidence of cardiovascular death and heart failure hospitalization than enalapril, as well as lower adverse events. In patients combined with

基金项目:南京市医学科技发展资金资助项目(ZKX18051)

通讯作者:龙明智, E-mail: longmzh@hotmail.com

diabetes, hypotension or who take less than target doses it also showed good effectiveness.

【Key words】Sacubitril-valsartan; Heart failure with reduced ejection fraction; Treatment

心力衰竭是心血管病患者再住院最常见的原因,为全社会医疗支出带来了沉重负担<sup>[1]</sup>。临床上将左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) < 40% 的心力衰竭称为射血分数降低性心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), HFrEF 约占心力衰竭患者的 50%。 $\beta$  受体阻滞剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂和盐皮质激素受体拮抗剂是 HFrEF 治疗传统的“金三角”方案<sup>[2]</sup>。不过,尽管接受规范化治疗, HFrEF 患者确诊后 5 年生存率仍不足 50%<sup>[3]</sup>。

沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)是一种血管紧张素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(LBQ657)和缬沙坦对脑啡肽酶和血管紧张素 II 1 型受体进行阻断<sup>[4]</sup>,抑制利钠肽、缓激肽等多种血管活性肽的降解,并抵抗血管紧张素 II 和醛固酮的不良心血管作用。PARADIGM-HF、PIONEER-HF 等大型随机对照研究证实了 LCZ696 治疗 HFrEF 患者的优效性,具有里程碑意义。现就 LCZ696 治疗 HFrEF 的随机对照研究、“真实世界”的疗效评价以及在特殊患者中的应用做一综述。

## 1 LCZ696 的随机对照研究

### 1.1 PARADIGM-HF 研究

PARADIGM-HF 研究是首个对比 LCZ696 和依那普利治疗 HFrEF 的随机、双盲对照研究。LCZ696 组和依那普利组分别纳入 4 187 例和 4 212 例 NYHA II~IV 级的患者。27 个月随访发现, LCZ696 组患者心血管死亡和心力衰竭住院复合终点发生率更低(21.8% vs 26.5%,  $HR$  0.80, 95%  $CI$  0.73~0.87,  $P < 0.001$ )。心血管死亡和心力衰竭住院率在 LCZ696 组也均较低(13.3% vs 16.5%,  $HR$  0.80, 95%  $CI$  0.71~0.89,  $P < 0.001$ ; 12.8% vs 15.6%,  $HR$  0.79, 95%  $CI$  0.71~0.89,  $P < 0.001$ )。两组全因性死亡发生率分别为 17.0% 和 19.8%, 有统计学差异( $P < 0.001$ )。LCZ696 组 KCCQ 评分较依那普利组患者下降 1.64 分( $P = 0.001$ )。就安全性终点而言, LCZ696 组出现咳嗽、血肌酐  $\geq 221$  mmol/L、血钾  $> 6.0$  mmol/L 的患者明显少于依那普利组, 患者因为不良事件或肾功能损伤而停药的比例也更少<sup>[5]</sup>, 本研究以 LCZ696 的绝对优势而提前终止。随后基于患者背景治疗、并发症、既往病史、不同用药剂量等的 PARADIGM-HF 研究亚组分析均证实了 LCZ696 的功效<sup>[6]</sup>, PARADIGM-HF 研究还显示 LCZ696 能较依那普利显著降低患者利尿剂的使用量<sup>[7]</sup>。鉴于 PARADIGM-HF 研究优异的结果, 2016 年欧美指南以及 2018 年中国指南均将 LCZ696 列为替代血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)治疗

HFrEF 的 I 类推荐用药<sup>[8-10]</sup>。

### 1.2 PIONEER HF 研究

PIONEER-HF 研究在美国 129 家中心入选了 881 例 LVEF  $\leq 40\%$ 、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)或 B 型脑钠肽升高、急性失代偿但住院后血流动力学稳定的心力衰竭患者, 随机分入 LCZ696 200 mg, 2 次/d 组和依那普利 10 mg, 2 次/d 组, 服药 8 周。研究主要终点是从基线到第 4 周和第 8 周 NT-proBNP 的变化情况。结果发现, 第 1 周时, LCZ696 组患者 NT-proBNP 水平即出现明显低于依那普利组的趋势。第 8 周时, LCZ696 组患者平均 NT-proBNP 水平较基线下降 46.7%, 相较依那普利组进一步下降达 29% (95%  $CI$  0.63~0.81,  $P < 0.0001$ )。死亡、心力衰竭住院、植入左心室辅助装置或列入等待心脏移植名单的严重临床复合终点事件风险, 在 LCZ696 组显著低于依那普利组(9.3% vs 16.8%,  $HR$  0.54, 95%  $CI$  0.37~0.79,  $P = 0.001$ )。亚组分析提示, 无论患者有无心力衰竭病史或既往是否使用 ACEI/ARB 治疗, LCZ696 在降低 NT-proBNP 水平和严重复合终点方面, 均优于依那普利。而肾功能恶化、高钾血症、症状性低血压、血管性水肿等不良事件发生率在两组之间相似<sup>[11]</sup>。该研究结果提示, 对于急性失代偿的 HFrEF 住院患者而言, 早期启动 LCZ696 治疗安全且有效。LCZ696 通过进一步降低 NT-proBNP 水平, 改善 HFrEF 患者症状与预后, 这同 PARADIGM-HF 研究亚组分析<sup>[12]</sup>所得的结论相一致。

### 2 LCZ696 的“真实世界”疗效评价

受限于随机对照研究严格的纳入和排除标准和临床患者病情的复杂性, LCZ696 在“真实世界”患者中的使用经验还不丰富。瑞士注册研究显示, 门诊 HFrEF 患者中符合 LCZ696 治疗条件的比例为 58.9%<sup>[13]</sup>。因此, 陆续报道的“真实世界”数据有助于指导临床医师规范使用 LCZ696。

PARASAIL 是一项在加拿大开展的前瞻性多中心研究, 旨在描述 300 例“真实世界”HFrEF 患者用药 12 个月的安全性和有效性。入选的患者需满足 LVEF < 40%, NYHA II~III 级, 并长期接受 ACEI/ARB 治疗。前期 54 例患者的 24 周随访数据显示, 患者在第 4 周时, 生活质量即有明显改善( $P < 0.05$ ), 且在用药第 12 周时, 生活质量进一步提高<sup>[14]</sup>。该研究目前也在进行中, 期待研究结果能进一步揭示 LCZ696 的真实疗效。

Vicent 等<sup>[15]</sup>报道的前瞻性注册研究在西班牙 10 家中心纳入了 429 例接受 LCZ696 治疗的患者, 平均

随访( $7.0 \pm 0.1$ )个月。停药患者比例为 11.5%, 症状性低血压的发生率为 16.6%, 表明患者耐受性良好。停药患者的心血管死亡( $HR$  13.22, 95%  $CI$  6.71 ~ 15.73,  $P < 0.001$ )和全因死亡( $HR$  13.51, 95%  $CI$  3.22 ~ 56.13,  $P < 0.001$ )风险更高。持续用药患者的 NT-proBNP 水平、NYHA 分级和 LVEF 在随访时均得到改善( $P < 0.001$ ), 这些改善在停药患者中并不明显。

德国“真实世界”纵向队列研究<sup>[16]</sup>共入选 26 191 例患者。2/3 的患者从 50 mg, 2 次/d 的最低剂量启动治疗, 6 个月内, 41% 的患者滴定至靶剂量。首剂量为 50 mg, 2 次/d 或 100 mg, 2 次/d 且接受滴定的患者, 后期维持滴定剂量的比例超过 80%。而接受 200 mg, 2 次/d 首剂量治疗的患者中, 仅 10% 需要稳定下调用药剂量。接受 LCZ696 治疗后, 患者每日利尿剂使用量平均减少了 25%。可见, 即使进行剂量滴定, 患者依然能保持较高的耐受性, 不过研究中阻碍患者剂量滴定的因素值得进一步探索。

Martens 等<sup>[17]</sup>回顾性分析了 201 例 HFrEF 患者数据发现, “真实世界”中患者年龄、肌酐值、NYHA 分级均高于 PARADIGM-HF 研究( $P < 0.05$ )。平均随访( $221 \pm 114$ )d 内共 23 例患者再发心力衰竭, 而未接受 LCZ696 治疗前, 相同时间内有 51 例患者再发心力衰竭( $P < 0.01$ )。且 NYHA II 级和 NYHA III/IV 级患者再发心力衰竭的风险均有明显降低( $P = 0.019$  和  $P = 0.004$ )。而就治疗剂量来看, 靶剂量对减少心力衰竭再住院次数的效果最为突出。

### 3 LCZ696 治疗 HFrEF 特殊患者

HFrEF 患者可合并糖尿病、低血压等并发症。另外, 患者还存在低于靶剂量使用的情况。因此, LCZ696 在这类患者中的使用经验和效果对指导 HFrEF 特殊患者的治疗具有重要意义。

#### 3.1 糖尿病患者

糖尿病是心力衰竭进展常见并发症和独立危险因素。PARADIGM-HF 研究中合并糖尿病或糖化血红蛋白( $HbA1c$ )  $\geq 6.5\%$  的患者达 45%<sup>[5]</sup>。亚组分析<sup>[18]</sup>揭示,  $HbA1c > 6.5\%$  的患者主要终点发生率高于  $HbA1c < 6.0\%$  的患者( $HR$  1.39, 95%  $CI$  1.18 ~ 1.64,  $P < 0.001$ )。而 LCZ696 优效性则不受患者  $HbA1c$  水平和血糖状态的影响。Seferovic 等<sup>[19]</sup>探索发现, 接受 LCZ696 治疗的患者  $HbA1c$  下降水平在第一年随访时即超过依那普利组患者(组间差值 0.13%, 95%  $CI$  0.05 ~ 0.22,  $P = 0.0023$ ), 且 LCZ696 优于依那普利的降  $HbA1c$  效果一直维持到研究结束。LCZ696 组启动胰岛素治疗的患者比例也显著低于依那普利组(7% vs 10%,  $HR$  0.71, 95%  $CI$  0.56 ~ 0.90,  $P = 0.0052$ )。启动口服降糖药物治疗的患者比例在两组间虽未达到统计学差异, 但在 LCZ696 组更低。

研究者推测, LCZ696 辅助控制血糖的作用与脑啡肽酶增加了利钠肽等底物的表达, 继而提高胰岛素敏感性并改善患者代谢有关。

#### 3.2 低血压患者

HFrEF 患者由于心脏射血能力降低, 故常合并低血压, 低血压的 HFrEF 患者不仅预后更差, 更会影响药物治疗进程。LCZ696 双重舒张血管作用使其降压效果更强, PARADIGM-HF 研究中 LCZ696 组患者血压较依那普利组下降  $> 5$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 且患者出现症状性低血压的概率高于依那普利组(16.7% vs 10.6%,  $P < 0.001$ ), 不过低血压相关不良事件发生率较低, 因而多数患者无需停药<sup>[5]</sup>。随后, Böhm 等<sup>[20]</sup>研究发现, 尽管 PARADIGM-HF 研究中基线收缩压(systolic blood pressure, SBP)  $< 110$  mm Hg 的患者全因死亡和心血管死亡风险更高, 但患者通常都能耐受 LCZ696 的靶剂量治疗。另外, 4 个月的随访结果显示, 原先 SBP 最低组患者经过治疗心功能得到改善, 血压反而较基线升高, 且 LCZ696 优于依那普利的绝对获益在不同的 SBP 区间均得到证实。Senni 等<sup>[21]</sup>分析了患者基线 SBP 对药物滴定的影响。结果发现, SBP  $> 120$  mm Hg 的患者同 SBP 介于 100 ~ 110 mm Hg 的患者相比, 12 周内未减药或停药的患者比例, 以及研究结束前 2 周内能持续耐受靶剂量治疗的患者比例更高, 但未达到统计学差异。上述研究结果表明, 低血压患者虽属于 HFrEF 高危群体, 但 LCZ696 治疗对改善这类患者的预后具有重要意义, 故临床医师不应惧怕降低患者血压, 而延误 LCZ696 的使用。

#### 3.3 低于靶剂量使用患者

临床工作中部分患者无法耐受 LCZ696 的副作用而选择低剂量治疗。PARADIGM-HF 研究中, 接受低于靶剂量治疗的患者并不罕见。Vardeny 等<sup>[22]</sup>进行的意向性分析中, LCZ696 和依那普利组各有  $> 40\%$  的患者出现过减量使用。药物减量与患者发生主要心血管事件的风险和主要终点发生率升高有关。但 LCZ696 组减药或停药后仍有 39.8% 患者能重新滴定至靶剂量。另外, 低剂量 LCZ696 优于对等剂量依那普利的获益( $HR$  0.80, 95%  $CI$  0.70 ~ 0.93,  $P < 0.001$ )与靶剂量用药( $HR$  0.79, 95%  $CI$  0.71 ~ 0.88,  $P < 0.001$ )相似。Antol 等<sup>[23]</sup>对 200 例患者进行分析发现, 多数患者需要从 50 mg, 2 次/d 的剂量开始滴定, 且用药 4 个月后达到靶剂量的比例为 17%, 不过即使低于靶剂量的 LCZ696 治疗仍能改善患者症状、减少再住院时间、提高 LVEF 值。另外, 一项纳入 69 例患者的回顾性队列研究显示<sup>[24]</sup>, 中位随访 5.25 个月内因临床症状而停用、接受中等剂量(100 mg, 2 次/d)和最低剂量(50 mg, 2 次/d) LCZ696 治疗的患者人数分

别为 20 例、11 例和 9 例,但接受靶剂量和低剂量治疗的患者全因死亡和心力衰竭再住院风险均相似( $P = 0.63$  和  $P = 1.00$ )。不过考虑到该研究样本量较小以及随访时间较短,因此,还需更大规模研究加以验证。总之,这些数据表明,临床上对于无法耐受靶剂量治疗的 HFrEF 患者也应该积极主张从低剂量开始尽早接受 LCZ696 治疗。

#### 4 总结与展望

PARADIGM-HF、POINEER-HF 等随机对照研究展示了 LCZ696 相较依那普利的优效性,且“真实世界”临床研究特殊群体中的使用经验进一步证实了其疗效,为改善 HFrEF 患者预后、提高生活质量带来了希望。目前,PRIME (NCT02687932,治疗缺血性功能二尖瓣关闭不全所致 HFrEF)、PARALLEL-HF (NCT02468232,日本 HFrEF 患者中的应用)、PROVE-HF (NCT02887183,阐述 LCZ696 治疗 HFrEF 获益机制)、EVALUATE-HF (NCT02874794,对 HFrEF 患者主动脉弹性影响)等研究正在开展中。随着研究的深入,有理由相信临床医师将从病因、种族、作用机制等角度全面认识 LCZ696 的应用疗效,从而造福广大 HFrEF 患者。

#### 参考文献

- [1] Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016,18(4):402-410.
- [2] 谭漪扬,周建中. 慢性心力衰竭治疗新进展——LCZ696! [J]. *心血管病学进展*, 2016,37(1):42-45.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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] 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.
- [7] Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019,21(3):337-341.
- [8] 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 J Heart Fail*, 2016,18(8):891-975.
- [9] Writing Committee Members, ACC/AHA Task Force Members. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: an 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 Card Fail*, 2016,22(9):659-669.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,68(22):2425-2436.
- [13] Simpson J, Benson L, Jhund PS, et al. “Real World” eligibility for sacubitril/valsartan in unselected heart failure patients: data from the Swedish heart failure registry[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019,33(3):315-322.
- [14] Bastien N, Haddad H, Bergeron S, et al. The parasail study: patient reported outcomes from the Canadian real world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2017,33(10):S162-S163.
- [15] Vicent L, Esteban-Fernández A, Gómez-Bueno M, et al. Sacubitril/valsartan in daily clinical practice: data from a prospective registry[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019,73(2):118-124.
- [16] 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.
- [17] Martens P, Lambeets S, Lau CW, et al. Impact of sacubitril/valsartan on heart failure admissions: insights from real-world patient prescriptions[J]. *Acta Cardiol*, 2019,74(2):115-122.
- [18] Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial[J]. *Circ Heart Fail*, 2016,9(1):e002560.
- [19] Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017,5(5):333-340.
- [20] Böhm M, Young R, Jhund PS, 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.
- [21] Senni M, Jv MM, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018,20(3):491-500.
- [22] 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.
- [23] Antol DD, Casebeer AW, DeClue RW, et al. An early view of real-world patient response to sacubitril/valsartan: a retrospective study of patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Adv Ther*, 2018,35(6):785-795.
- [24] de Vecchis R, Ariano C, di Biase G, et al. In HFREF patients, sacubitril/valsartan, given at relatively low doses, does not lead to increased mortality or hospitalization: a retrospective cohort study[J]. *Herz*, 2018,44(7):651-658

收稿日期:2019-07-13