



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

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

程小兵

【摘要】 心力衰竭是多数心血管疾病的归宿, 已对全人类身心健康及生命安全构成严重威胁。血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、 β -受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂是有效治疗心力衰竭的“金三角”, 虽然在过去的 20 年内心力衰竭治疗方面取得了长足进步, 但心力衰竭患者 5 年病死率仍高达 50%。沙库巴曲缬沙坦属血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂, 是一种新型心力衰竭治疗药物, 并有望成为治疗心力衰竭的“基石”。本文对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进行了综述, 旨在提高临床对该药的认识及心力衰竭治疗水平。

【关键词】 心力衰竭; 血管紧张素受体拮抗剂; 脑啡肽酶; 沙库巴曲缬沙坦; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.09.001

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. [www.syxnf.net]

CHENG X B. Action mechanism, clinical application and guidelines recommendations of sacubitril/valsartan in treating heart failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (9): 1-4.

Action Mechanism, Clinical Application and Guidelines Recommendations of Sacubitril/Valsartan in Treating Heart Failure CHENG Xiaobing

The Third People's Hospital of Hefei (the Third Clinical College of Hefei, Anhui Medical University), Hefei 230001, China

【Abstract】 Heart failure, as the end result of most cardiovascular diseases, is a serious threat to the physical and psychological health and life security in all mankind. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor inhibitors (ARB), β -receptor blockers and aldosterone receptor antagonists forms the "Golden Triangle" in effective treatment of heart failure, but the fatality rate remain as much as 50% though great progress has been made in the treatment of heart failure in the last 20 years. Sacubitril/valsartan, as angiotensin receptor- neprilysin inhibitor, is a kind of new drugs for heart failure, which is been expected to become the "cornerstone" of treatment of heart failure. This paper reviewed the action mechanism, clinical application and guidelines recommendations of sacubitril/valsartan in treating heart failure, in order to improve the clinical knowledge of sacubitril/valsartan and treatment level of heart failure.

【Key words】 Heart failure; Angiotensin receptor antagonists; Neprilysin; Sacubitril/valsartan; Therapy; Review

心力衰竭指心脏结构和/或功能异常造成心排血量下降、组织灌注不足、外周组织缺血或淤血而引起的临床综合征, 是多数心血管疾病的归宿, 其主要临床表现包括肺循环淤血所致乏力、呼吸困难及体循环淤血所致双下肢水肿、肝-颈静脉回流征阳性。心力衰竭发病率、致死率、致残率均较高, 已对全人类身心健康及生命安全构成严重威胁, 据统计, 发达国家成年人心力衰竭患病率为 1%~2%^[1]。对于心力衰竭患者, 其治疗目标不仅要改善临床症状, 还要抑制心室重构、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 作用以改善患者远期预后。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、 β -受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂是有效治疗心力衰竭的“金三角”, 虽然在过去的 20 年内心

力衰竭治疗方面取得了长足进步, 但心力衰竭患者 5 年病死率仍高达 50%, 且 17%~45% 的心力衰竭患者会在 1 年内再次入院, 2%~17% 的心力衰竭患者会在住院期间死亡。

沙库巴曲缬沙坦属血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 (ARNI), 是一种新型心力衰竭治疗药物, 2015 年 7 月美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准沙库巴曲缬沙坦作为血管紧张素受体和脑啡肽酶双重抑制剂上市; 2016 年欧洲心脏病学会 (ESC) 急慢性心力衰竭诊治指南推荐 ARNI 替代 ACEI 用于治疗经 β -受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、ACEI/ARB 规范、充分治疗后临床症状未有效缓解的心力衰竭患者, 可降低心力衰竭患者住院率及死亡风险^[2-3]。沙库巴曲缬沙坦的应运而生开辟了一种新的心力衰竭治疗理念, 并有望成为治疗心力衰竭的“基石”; 研究表明, 沙库巴曲缬沙坦可有效抑制钠尿肽 (NPS) 降解并提高其生物活性, 阻止 RAAS 激

活^[4]，降低 >20% 的心因性死亡风险及住院率，减少肾功能损伤、高钾血症、咳嗽等的发生^[5-7]。截至目前，沙库巴曲缬沙坦已在全球 60 个国家获得批准、上市，本文对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进行了综述，旨在提高临床对该药的认识及心力衰竭治疗水平。

1 沙库巴曲缬沙坦的结构

沙库巴曲缬沙坦是 ARNI 的代表药物，也是首个 ARNI 类药物。沙库巴曲缬沙坦是一种阴离子钠盐复合物，由脑啡肽酶抑制剂 (NEPI) 沙库巴曲和 ARB 缬沙坦以 1:1 摩尔比例组合而成^[8]，其中 50 mg 规格的沙库巴曲缬沙坦含沙库巴曲 24 mg 和缬沙坦 26 mg，100 mg 规格的沙库巴曲缬沙坦含沙库巴曲 49 mg 和缬沙坦 51 mg，200 mg 规格的沙库巴曲缬沙坦含沙库巴曲 97 mg 和缬沙坦 103 mg。研究表明，沙库巴曲缬沙坦可有效抑制脑啡肽酶并阻滞血管紧张素受体，具有利尿、舒张血管、抑制心室重构甚至逆转心肌肥厚等作用^[9-10]。

2 沙库巴曲缬沙坦的作用机制

2.1 拮抗 RAAS RAAS 激活可造成水钠潴留，引起心肌重构并导致心肌肥厚及纤维化，是导致心力衰竭的重要原因。沙库巴曲缬沙坦可通过拮抗 RAAS 而降低交感神经兴奋性及心肌耗氧量、改善血流动力学、抑制心肌纤维化，有利于延缓心力衰竭进展，降低心力衰竭患者远期病死率、减少患者住院次数等^[11]。

2.2 抑制脑啡肽酶 目前研究已发现 3 种 NPS，包括心房钠尿肽 (ANP)、脑钠肽 (BNP) 及 C 型钠尿肽 (CNP)，其中 ANP、BNP 主要存在于心房、心室，心力衰竭患者心房、心室压力升高时 ANP、BNP 合成、分泌及释放入血增多，因此二者可反映心房、心室壁压力；CNP 主要由心、肺、肾及血管内皮释放，具有微量利尿、扩张血管及抑制心血管纤维细胞增殖等作用^[12]，可在一定程度上抑制心室重构。研究表明，NPS 主要通过激活膜结合 NPS 受体及其第二信使环磷酸鸟苷 (cGMP) 而介导排钠、利尿、扩张血管、拮抗 RAAS 及交感神经系统、抑制醛固酮分泌等作用^[13]；动物实验表明，ANP 具有抑制醛固酮介导的心肌纤维化作用^[14]；由于 BNP 的分泌随心室壁应力增加而增多，因此其对心力衰竭的诊断特异性较高^[15]，已成为临床诊断心力衰竭的常用生物学标志物之一。

脑啡肽酶也是 NPS 家族成员，是一种膜结合锌金属蛋白酶，具有反向调节 RAAS 及激活交感神经系统等作用，可降解 ANP、BNP 及 CNP，因此，阻断脑啡肽酶有利于防止内源性 NPS 降解；此外，脑啡肽酶还可为肾上腺素、P 物质、血管紧张素 I、血管紧张素 II、缓激肽、内皮素 1 等提供底物并促进其表达。坎沙曲和依卡曲尔是两种应用较早的 NEPI，但二者在心血管疾病患者中的应用却得出了相反的结论：心力衰竭患者使用坎沙曲后 ANP 水平升高，醛固酮分泌受抑制，心房压力及肺动脉楔压 (PCWP) 降低，心排量增加，而射血分数降低的心力衰竭 (HF_{rEF}) 患者使用依卡曲尔后血浆和尿 cGMP 水平升高，但在无临床疗效证据的情况下患者病死率较高；分析坎沙曲和依卡曲尔未达到预期效果的主要原因与脑啡肽酶所含血管紧张素 I、血管紧张素 II、缓激肽、内皮素 1

等底物未得到充分抑制而导致不良血管收缩反应等有关^[6]。沙库巴曲缬沙坦所含的沙库巴曲和缬沙坦具有协同作用，因此其可有效抑制脑啡肽酶并阻滞血管紧张素受体。

3 沙库巴曲缬沙坦的临床应用

3.1 研究背景 早在 20 世纪 90 年代，研究者们就已开始探索同时抑制 RAAS 和 NPS 治疗心力衰竭的优势。SEYMOUR 等^[16]研究发现，联合使用 ACEI 和 NEPI 较单独使用 ACEI 或 NEPI 能更有效地降低心力衰竭犬动脉压。早期随机、双盲临床试验 IMPRESS 通过对 573 例纽约心脏病协会 (NYHA) 分级 III ~ IV 级的心力衰竭患者随访 24 周发现，服用奥马曲拉 (40 mg/次，1 次/d) 者 (n=289) 在心力衰竭恶化、死亡、住院及肾脏保护方面较服用赖诺普利 (20 mg/次，1 次/d) 者 (n=284) 获益更大；但 OVERTRUE 试验发现，采用奥马曲拉 (40 mg/次，1 次/d) 治疗的心力衰竭患者 (n=2 886) 平均随访 14.5 个月时血管性水肿发生率为 2.17%，明显高于采用依那普利 (10 mg/次，2 次/d) 治疗者 (n=2 884) 的 0.68% [OR=3.17, 95%CI (2.52, 4.12)]，且血管性水肿严重程度较重 (P<0.05)^[17]，其原因可能与 ACEI 和 NEPI 同时抑制血管紧张素受体、脑啡肽酶而导致缓激肽水平升高相关，而由于 ARB 不能降解缓激肽，因此 ARB 与 NEPI 联用可能会减少心力衰竭患者血管性水肿等不良事件的发生。诺华公司于 2003 年申请了首个 ARNI 沙库巴曲缬沙坦的专利，并于 2006 年开始生产沙库巴曲缬沙坦。

3.2 PARADIGM-HF 研究 PARADIGM-HF 研究是一项随机、对照、双盲、多中心、III 期临床试验，共纳入 8 432 例年龄 ≥ 18 岁、NYHA 分级为 II ~ IV 级、射血分数 ≤ 40% (后改为 ≤ 35%)、BNP ≥ 100 ng/L 或 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) ≥ 400 ng/L 的 HF_{rEF} 患者，并排除了近 12 个月内因心力衰竭住院、估算肾小球滤过率 (eGFR) < 30 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹、收缩压 < 95 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)、血钾 > 5.4 mmol/L、有血管性水肿病史、有 ACEI 或 ARB 治疗史或不能耐受相关药物者，结果显示，与接受依那普利 (10 mg/次，2 次/d) 治疗者 (n=4 229) 相比，接受沙库巴曲缬沙坦 (200 mg/次，2 次/d) 治疗者 (n=4 203) 随访 27 个月因心力衰竭再入院率、心因性死亡率及全因死亡率均明显降低，心力衰竭症状明显好转，活动耐力明显提高，且血管性水肿、肾功能损伤、高钾血症、咳嗽等不良反应发生率降低，患者耐受性明显提高^[18]。MOGENSEN 等^[19]在 PARADIGM-HF 研究基础上进一步研究发现，与依那普利相比，沙库巴曲缬沙坦可有效降低冠心病患者非致命性心肌梗死、冠状动脉重建、心因性死亡等主要终点事件发生风险。

3.3 PARAMOUNT-HF 研究 PARAMOUNT-HF 研究是一项前瞻性随机、平行对照、双盲、多中心、II 期临床试验，共纳入 274 例 NYHA 分级为 II ~ III 级、射血分数 > 45%、NT-proBNP > 400 ng/L 的射血分数保留的心力衰竭 (HF_{pEF}) 患者，其中对照组患者 (n=137) 接受缬沙坦 (160 mg/次，2 次/d) 治疗，研究组患者 (n=137) 接受沙库巴曲缬沙坦 (200 mg/次，2 次/d) 治疗，结果显示，治疗 12 周后研究组患者 NT-proBNP 水平较对照组明显降低，治疗 36 周后研究组患者左

心房容积较对照组明显减小、心功能较对照组明显改善、美国堪萨斯城心脏病患者生存质量表(KCCQ)评分较对照组明显降低,证实沙库巴曲缬沙坦对HFpEF患者有一定治疗作用,有利于抑制心室重构,且其对HFpEF患者NYHA分级、NT-proBNP、左心房容积的改善作用均独立于降压作用之外,但仍需进一步研究证实^[20]。

3.4 TITRATION-HF 研究^[21-22] TITRATION-HF 研究是一项随机、对照、双盲、多中心临床试验,旨在观察HFpEF患者使用沙库巴曲缬沙坦的安全性及耐受性;纳入标准:NYHA分级Ⅱ~Ⅳ级、射血分数 $\leq 35\%$ 、年龄 ≥ 18 岁、门诊患者至少使用ACEI/ARB 2周、住院患者至少使用ACEI/ARB 4周;排除标准:不能耐受ACEI/ARB、伴有症状性低血压(收缩压 <100 mm Hg)、肌酐清除率下降 $[eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}]$ 、有血管性水肿病史、住院期间因其他原因所致心脏失代偿。该研究将498例HFpEF患者分为保守组($n=247$)和浓缩组($n=251$),后根据入组前ACEI/ARB使用情况分为保守-低剂量组(沙库巴曲缬沙坦50 mg/次,2次/d,共6周)、保守-高剂量组(沙库巴曲缬沙坦200 mg/次,2次/d,共6周)、浓缩-低剂量组(沙库巴曲缬沙坦50 mg/次,2次/d,共3周)、浓缩-高剂量组(沙库巴曲缬沙坦200 mg/次,2次/d,共3周)4个亚组,结果显示,浓缩组、保守组患者低血压发生率分别为9.7%、8.4% ($P=0.570$),肾功能不全发生率分别为7.3%、7.6% ($P=0.990$),高钾血症发生率分别为7.7%、4.4% ($P=0.114$),血管性水肿发生率分别为0、0.8% ($P>0.05$);378例(包括保守组199例和浓缩组179例)患者接受沙库巴曲缬沙坦(200 mg/次,2次/d)治疗时间超过12周,结果显示,保守组、浓缩组患者目标剂量达标率分别为84.3%、77.8% ($P=0.078$),保守-高剂量组、浓缩-高剂量组目标剂量达标率分别为83.8%、82.6% ($P=0.783$),保守-低剂量组、浓缩-低剂量组目标剂量达标率分别为84.9%、73.6% ($P=0.030$),证实不同沙库巴曲缬沙坦给药方式均可使HFpEF患者达到较高的目标剂量达标率,且既往使用低剂量ACEI/ARB者目标剂量达标率较高。此外,该研究还在一定程度上弥补了PARADIGM-HF研究未对ACEI/ARB剂量进行分层的不足。

4 沙库巴曲缬沙坦的指南推荐意见

2016年ESC急性心力衰竭诊治指南推荐ARNI替代ACEI用于经“金三角”(β-受体阻滞剂、ACEI、醛固酮受体拮抗剂)合理、规范治疗后仍有肾功能不全症状的非卧床HFpEF患者,以减少心力衰竭所致住院次数、降低心力衰竭所致死亡风险(I类推荐, B级证据)^[1]。2017年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心力衰竭学会(HFSA)联合发布的心力衰竭管理指南推荐HFpEF及射血分数 $\leq 35\%$ 的心力衰竭患者酌情使用ARNI(I类推荐, B级证据),并推荐能耐受ACEI/ARB、有症状的NYHA分级为Ⅱ~Ⅲ级的HFpEF患者将ACEI/ARB替换为ARNI(I类推荐, B级证据)^[23-24]。

5 小结与展望

目前,仍有部分评估不同人群长期服用ARNI有效性及

安全性的大型临床研究正在进行中^[25],其中PARAGON-HF研究是一项前瞻性、随机、对照、双盲临床试验,旨在比较ARNI与ARB治疗HFpEF的有效性及其安全性;PARADISE-MI研究是一项前瞻性Ⅲ期临床试验,旨在比较ARNI与ACEI对心肌梗死患者心力衰竭发生风险的影响;PANORMA-HF是一项Ⅲ期临床试验,旨在评估ARNI在HFpEF患儿中的有效性及其安全性。2017-07-26我国批准ARNI上市,但由于现有的ARNI相关研究大多为国外Ⅲ期临床试验,因此ARNI在国内的应用仍有许多问题值得注意、思考,如是否所有心力衰竭患者在无禁忌证情况下均可使用ARNI替代ACEI/ARB、ARNI的肾脏保护作用是否优于RAAS拮抗剂等,均有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, 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. DOI: 10.1002/ejhf.592.
- [2] 曾学寨, 刘德平. 2016年欧洲心脏病协会心力衰竭指南解读[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(5): 355-358. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2016.05.004.
- [3] VELAZQUEZ E J, MORROW D A, DEVORE A D, et al. Rationale and design of the comParlson Of sacubitril/valsartaN versus Enalapril on Effect on nt-pRo-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode (PIONEER-HF) trial [J]. Am Heart J, 2018, 198: 145-151. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.01.004.
- [4] AYALASOMAYAJULA S, PAN W, HAN Y, et al. Assessment of Drug-Drug Interaction Potential Between Atorvastatin and LCZ696, A Novel Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, in Healthy Chinese Male Subjects [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(2): 309-318. DOI: 10.1007/s13318-016-0349-y.
- [5] SHADY R, CANTER C, HALNON N, et al. Design for the sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with enalapril study of pediatric patients with heart failure due to systemic left ventricle systolic dysfunction (PANORAMA-HF study) [J]. Am Heart J, 2017, 193: 23-34. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.07.006.
- [6] MCMURRAY J J, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [7] PACKER M, MCMURRAY J J, DESAI A S, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure [J]. Circulation, 2015, 131(1): 54-61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
- [8] AKAHORI M, AYALASOMAYAJULA S, LANGENICKEL T, et al. Pharmacokinetics After Single Ascending Dose, Food Effect, and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696), an Angiotensin Receptor and Neprilysin Inhibitor, in Healthy Japanese Subjects [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2017, 42(3): 407-416. DOI:

- 10.1007/s13318-016-0354-1.
- [9] MCMURRAY J, PACKER M, DESAI A, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (7) : 434-439. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu455.
- [10] ISHII M, KAIKITA K, SATO K, et al. Cardioprotective Effects of LCZ696 (Sacubitril/Valsartan) After Experimental Acute Myocardial Infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, 2 (6) : 655-668. DOI: 10.1016/j.jacbs.2017.08.001.
- [11] MIYOSHI T, NAKAMURA K, MIURA D, et al. Effect of LCZ696, a dual angiotensin receptor neprilysin inhibitor, on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and hemodynamic change in rats [J]. *Cardiol J*, 2018. DOI: 10.5603/CJ.a2018.0048.
- [12] SANGARALINGHAM S J, MCKIE P M, ICHIKI T, et al. Circulating C-type natriuretic peptide and its relationship to cardiovascular disease in the general population [J]. *Hypertension*, 2015, 65 (6) : 1187-1194. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05366.
- [13] SCHOENFELD H A, WEST T, VERGHESE P B, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid- β concentrations and clearance in the cynomolgus monkey [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 323: 53-65. DOI: 10.1016/j.taap.2017.03.014.
- [14] NAKAGAWA H, OBERWINKLER H, NIKOLAEV V O, et al. Atrial natriuretic peptide locally counteracts the deleterious effects of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor activation [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7 (5) : 814-821. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000885.
- [15] RICHARDS A M, NICHOLLS M G, YANDLE T G, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1998, 97 (19) : 1921-1929. DOI: 10.1161/01.cir.97.19.1921.
- [16] SEYMOUR A A, ASAAD M M, LANOCE V M, et al. Inhibition of neutral endopeptidase 3.4.24.11 in conscious dogs with pacing induced heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 1993, 27 (6) : 1015-1023. DOI: 10.1093/cvr/27.6.1015.
- [17] KOSTIS J B, PACKER M, BLACK H R, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (2) : 103-111. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.014.
- [18] SHI V, SENNI M, STREEFKERK H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264: 118-123. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.121.
- [19] MOGENSEN U M, KØBER L, KRISTENSEN S L, 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.
- [20] JHUND P S, CLAGGETT B, PACKER M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (6) : 671-677. DOI: 10.1002/ejhf.76.
- [21] SENNI M, MCMURRAY J J, 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. DOI: 10.1002/ejhf.548.
- [22] SENNI M, MCMURRAY J J V, 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 Failure*, 2018, 20 (3) : 491-500. DOI: 10.1002/ejhf.1054.
- [23] YANCY C W, 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) : e137-161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- [24] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 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]. *Circulation*, 2016, 134 (13) : e282-293. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000435.
- [25] SOLOMON S D, RIZKALA A R, GONG J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial [J]. *JACC Heart Failure*, 2017, 5 (7) : 471-482. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.
- (收稿日期: 2019-04-19; 修回日期: 2019-08-16)
(本文编辑: 鹿飞飞)