



· 用药指导 ·

沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中应用研究进展

李丽, 赵文萍

【摘要】 近年来, 多项研究表明沙库巴曲缬沙坦治疗射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 效果优于传统药物血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)。2019 年欧洲心脏病学会专家共识会议报告指出, 沙库巴曲缬沙坦可作为新发 HFrEF 或失代偿性心力衰竭 [左心室射血分数 (LVEF) <40%] 住院或门诊患者的起始治疗方案。本文综述沙库巴曲缬沙坦在多种心血管疾病如 HFrEF、射血分数中间值的心力衰竭、射血分数保留的心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、急性心肌梗死、高血压、慢性肾脏病、糖尿病、儿童心力衰竭中的研究进展, 并分析其安全性和不良反应, 同时指出未来研究方向。

【关键词】 心血管疾病; 心力衰竭; 射血分数降低的心力衰竭; 沙库巴曲缬沙坦; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.05.017

李丽, 赵文萍. 沙库巴曲缬沙坦在心血管疾病中应用研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (5): 86-90. [www.syxnf.net]

LI L, ZHAO W P. Research progress of sacubitril/valsartan in cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (5): 86-90.

Research Progress of Sacubitril/valsartan in Cardiovascular Disease LI Li, ZHAO Wenping

Heart Center, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China

Corresponding author: ZHAO Wenping, E-mail: heartfailure1@sina.com

【Abstract】 In recent years, several important studies in the field of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) have shown that sacubitril/valsartan is superior to traditional drugs angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) / angiotensin II blockers (ARB). An expert consensus meeting report of the heart failure association of the European Society of Cardiology reports that initiation of sacubitril/valsartan may be considered for patients hospitalized with new-onset heart failure or decompensated chronic heart failure (LVEF<40%). This article reviewed the additional cardiovascular protective effects of sacubitril/valsartan, such as HFrEF, heart failure with mid-range ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, acute decompensated heart failure, heart failure after acute myocardial infarction, hypertension, chronic kidney disease, diabetes, and paediatric heart failure. We will analyze their safety, adverse reactions, and point out future research directions.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Heart failure; Heart failure with reduced ejection fraction; Sacubitril/valsartan; Review

071000 河北省保定市, 河北大学附属医院心脏中心

通信作者: 赵文萍, E-mail: heartfailure1@sina.com

derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis [J]. Circulation, 2015, 132 (22): 2134-2145. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018226.

[34] 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.

[35] DE DIEGO C, GONZÁLEZ-TORRES L, NÚÑEZ J M, 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.

[36] YANDRAPALLI S, KHAN M H, ROCHLANI Y, et al. Sacubitril/valsartan in cardiovascular disease: evidence to date and place in therapy [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2018, 12 (8): 217-231. DOI: 10.1177/1753944718784536.

(收稿日期: 2020-02-10; 修回日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 崔丽红)

世界范围内,心力衰竭已成为流行疾病和难以攻克的难题,预计到2020年,无论在发达国家还是发展中国家,心力衰竭患者将超过感染性疾病及癌症成为人类致死、致残的主要原因^[1]。近10年来,多项心力衰竭领域重要研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦用于治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)优于传统药物血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB),目前,已经被欧美和我国心力衰竭相关指南列为I类推荐^[2-4]。PARADIGM-HF研究表明,沙库巴曲缬沙坦在降低慢性稳定性HFrEF患者心血管死亡或心力衰竭相关住院方面优于依那普利(相对风险降低20%)^[5]。2019年欧洲心脏病学会专家共识会议报告指出,为减少新发HFrEF或失代偿性心力衰竭[左心室射血分数(LVEF)<40%]住院患者不良事件、改善患者预后和优化管理,可直接应用沙库巴曲缬沙坦作为此类患者的起始治疗药物^[6]。随着研究的不断深入,沙库巴曲缬沙坦在射血分数中间值的心力衰竭(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)、急性心肌梗死、高血压、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、糖尿病及儿童心力衰竭等诸多方面的研究取得进展,但临床获益及机制尚未完全明确,现将其基础及临床研究综述如下。

1 沙库巴曲缬沙坦在HFrEF的研究进展

1.1 心脏重构是心力衰竭生理和病理改变的基础 心力衰竭后交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)被激活,恶性循环导致心力衰竭恶化,利钠肽系统(natriuretic peptide system, NPs)与RAAS作为肾脏与心血管自身稳定的反向调节剂,通过舒张血管和抗心脏重构达到治疗和逆转心力衰竭进展^[7]。脑啡肽酶(enkephalin, NEP)是一种中性内肽酶,主要降解内源性利钠肽(natriuretic peptide, NP)。虽然抑制NEP后能增加内源性NP,但研究显示,单独使用NEP抑制剂(enkephalin inhibitors, NEPI)并未对心力衰竭或原发性高血压病患者有明显临床益处,原因在于NEP除了能降解NP外,还能抑制多种血管舒张分子的合成和增强强效血管收缩剂如血管紧张素Ⅰ、Ⅱ的作用,进而增强RAAS,中和NP^[8]。ARB抑制血管紧张素Ⅱ受体,与NEPI联用即沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)抑制RAAS同时增强NPs,不抑制参与缓激肽降解的血管紧张素受体,使血管性水肿的风险降到最小,循环血中NPs增加后可有效保护靶器官、维持电解质平衡、稳定血压和改善心脏重构^[9]。

1.2 沙库巴曲缬沙坦在HFrEF患者中的研究进展 PARADIGM-HF研究是一项大规模、长期非卧床性HFrEF人群试验,4187例患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗和4212例患者接受依那普利治疗,随访时间中位数为27个月,研究结果表明沙库巴曲缬沙坦可明显降低主要复合临床终点风险[HR=0.80, 95%CI(0.73, 0.87)]、心血管死亡风险[HR=0.80, 95%CI(0.71, 0.89)]和心力衰竭住院风

险[HR=0.79, 95%CI(0.71, 0.89)],全因死亡风险降低了16%[95%CI(7%, 24%)]。沙库巴曲缬沙坦组较依那普利组堪萨斯城心肌病问卷(KCCQ)评分改善更明显[(-2.99±0.36)分与(-4.63±0.36)分, P=0.001];在安全性方面,沙库巴曲缬沙坦组低血压发生率较高(14%与9%, P<0.001),但由于低血压导致的停药非常罕见,且两组之间无差异;两组间血管性水肿发生率无差异,肾功能不全、高钾血症和咳嗽发生率均较低,且并未增加痴呆和认知相关不良事件;亚组分析显示,亚洲人群与总人群或亚洲不同地区之间比较,临床终点无差异,安全性方面不同地区人群之间的结果均一致^[5]。一项荟萃分析结果显示,对比单独使用RAAS抑制剂,沙库巴曲缬沙坦能明显降低全因死亡或心力衰竭住院的复合终点风险[HR=0.86, 95%CI(0.76, 0.97)]^[10]。TRANSITION研究^[11]旨在探讨因ADHF住院的HFrEF患者出院前和出院后沙库巴曲缬沙坦起始治疗的安全性和耐受性,结果显示两组的死亡率均较低[2.6%与2.0%,相对危险度降低(RRR)=1.30, 95%CI(0.58, 2.94)];在安全性方面,两组患者因严重不良事件导致的永久停药率均较低[7.1%与5.6%, RRR=1.25, 95%CI(0.77, 2.03)];两组最常见的不良反应为高钾血症、低血压、头晕和肾功能损伤,但组间比较未见差异。TITRATION研究^[12]将HFrEF患者分为保守组(n=247,沙库巴曲缬沙坦50mg 2次/d持续2周后改为100mg 2次/d持续3周,再改为200mg 2次/d持续6周)和浓缩组(n=251,沙库巴曲缬沙坦100mg 2次/d持续2周后改为200mg 2次/d持续9周),评价HFrEF患者对两种方案的耐受性,结果显示,浓缩组和保守组在低血压、肾功能不全、高钾血症、血管性水肿发生率方面均无差异,76%的患者达到并维持沙库巴曲缬沙坦目标剂量(400mg/d),证明沙库巴曲缬沙坦不同滴定方式均可使HFrEF患者达到较高的目标剂量达标率,从而有效改善心脏重构及患者预后。

2 沙库巴曲缬沙坦在其他心血管疾病中的研究进展

2.1 HFmrEF和HFpEF PARAGON-HF研究^[13]是一项全球范围、随机、平行、双盲、多中心对照Ⅲ期临床试验,该研究自2017年开始纳入4300例HFpEF(LVEF≥45%)患者,进一步确定沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦在HFpEF患者中的疗效和安全性。2019年SOLOMON等^[14]研究表明,与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦的主要复合终点事件如首次、多次心力衰竭住院及心血管死亡发生率下降13%,但总体未达到统计学差异(P=0.059),进一步分析提示女性患者、肾脏事件如肾性死亡、终末期肾病或相对于基线估算肾小球滤过率(eGFR)下降≥50%等沙库巴曲缬沙坦获益更多;安全性方面:沙库巴曲缬沙坦血肌酐清除率升高及高钾血症发生率均低于缬沙坦。SOLOMON等^[15]将PARADIGM-HF研究(LVEF≤40%; n=8399)与PARAGON-HF研究(LVEF≥45%; n=4796)数据合并并根据LVEF对患者进行分层:≤22.5%(n=1269), >22.5%~32.5%(n=3987), >32.5%~42.5%(n=3143), >42.5%~52.5%(n=1427), >52.5%~62.5%(n=2166), >62.5%(n=1202),结果表明:(1)主要复合终点事件发生率随着LVEF升高而降低, LVEF最高组

心血管死亡和心力衰竭住院发生率较 LVEF 最低组降低,而非心血管死亡率相似。(2)沙库巴曲缬沙坦在首次心血管死亡〔 $HR=0.84$, $95\%CI(0.78, 0.90)$ 〕、心血管病死亡〔 $HR=0.84$, $95\%CI(0.76, 0.92)$ 〕、心力衰竭住院〔 $HR=0.84$, $95\%CI(0.77, 0.91)$ 〕和全因死亡率〔 $HR=0.88$, $95\%CI(0.81, 0.96)$ 〕方面优于 ACEI/ARB。(3)与 ACEI/ARB 相比,沙库巴曲缬沙坦治疗效果因 LVEF 的不同而不同,尤其是在心力衰竭住院治疗方面,可延伸到射血分数轻度降低的心力衰竭患者,与男性相比,女性的 LVEF 范围更大(LVEF 最低组和 LVEF 最高组的 HR 分别为 0.81 和 1.04)。沙库巴曲缬沙坦的首次和复发性心力衰竭住院率在全 LVEF 组别中较低,其中心血管疾病死亡率的差异更明显(LVEF 最低组和 LVEF 最高组的 HR 分别为 0.77 和 1.11)。沙库巴曲缬沙坦在男性和女性不同 LVEF 组别中的疗效相似,但女性的 LVEF 高于男性(LVEF 最低组和 LVEF 最高组的 HR 分别为 0.67 和 1.06, $P=0.032$)。

2.2 急性心肌梗死 基础及临床前研究支持沙库巴曲缬沙坦应用于急性心肌梗死患者,沙库巴曲缬沙坦可降低白介素 1β 等炎症标志物水平、RAAS 活性,降解急性心肌梗死后巨噬细胞相关细胞外基质,NEPI 成分抑制心肌肥大但不抑制纤维化,而缬沙坦抑制心肌肥大和纤维化,二者起协同作用^[16]。TORRADO 等^[17]在新西兰白兔急性心肌梗死模型中证明,与安慰剂组和缬沙坦组相比,沙库巴曲缬沙坦组 LVEF 在急性心肌梗死后 72 h 内无明显下降($P>0.05$),肌钙蛋白 I (cTnI)仅在沙库巴曲缬沙坦组降低($P<0.05$),提示沙库巴曲缬沙坦具有明显的心肌细胞、组织和心功能保护作用,以上优势可持续于治疗后 2、10 周,并于治疗后 10 周达到最高水平($P=0.016$)。PARADIGM-HF 研究^[5]显示,沙库巴曲缬沙坦不仅可改善心脏重构,还具备良好的冠状动脉保护作用,与 ACEI 相比,沙库巴曲缬沙坦可降低主要终点事件风险 20%,广泛复合终点事件风险 17%,冠状动脉复合终点事件风险 17%。正在进行的 PARADISE-MI 试验^[18]对比评估沙库巴曲缬沙坦与雷米普利对急性心肌梗死患者心血管死亡等复合终点事件的影响,但该结果尚未公布。

2.3 高血压 HAMANO 等^[19]观察高血压和肥胖大鼠模型发现,与单独应用缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦在降低血压方面有相似作用,但在降低心肌肥厚和减轻肺水肿方面更具优势,早期应用具有心血管保护作用。PARAMOUNT 研究表明,与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦可明显降低收缩压〔 (-9.3 ± 14) mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)与 (-4.9 ± 10) mm Hg, $P=0.001$ 〕,而舒张压无明显降低^[20]。另一项比较沙库巴曲缬沙坦和缬沙坦的多中心、随机、双盲研究中,沙库巴曲缬沙坦较缬沙坦明显降低收缩压和舒张压,且夜间血压下降幅度更大〔 $(-13.3/-6.2)$ mm Hg 与 $(-5.8/-6.2)$ mm Hg, $P<0.05$ 〕,沙库巴曲缬沙坦能较 ARB 良好控制血压与短期内利钠、利尿相关,并且明显降低亚洲盐敏感型高血压患者 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平,可在不影响电解质平衡的情况下利钠、利尿,是亚洲盐敏感型高血压患者的较好选择,可能对难治性盐敏感型夜间高血压以及亚洲人群更加

安全有效且获益更大^[21]。关于沙库巴曲缬沙坦治疗高血压的荟萃分析提示,沙库巴曲缬沙坦较单用缬沙坦或奥美沙坦能更有效降低血压且安全性类似^[22]。

2.4 CKD 研究发现,沙库巴曲缬沙坦通过利钠、利尿、减少蛋白尿的同时减轻氧化应激、炎症和纤维化等机制改善终末期肾脏功能,与缬沙坦相比,沙库巴曲缬沙坦可有效延缓次全肾切除大鼠肾功能不全进展,对 CKD 引起的心脏重构具有预防作用^[23-24],沙库巴曲缬沙坦可降低 CKD 糖尿病患者进展为终末期肾病风险,且与降低动脉压无关^[25]。PARADIGM-HF 研究中沙库巴曲缬沙坦的肾安全性如急性肾脏疾病或高钾血症发生率明显低于依那普利^[5],而正在进行的 UK HARP-III 研究^[26]对沙库巴曲缬沙坦和厄贝沙坦改善 eGFR 和降低蛋白尿的效果进行比较,期待结果发布。

2.5 糖尿病和其他内分泌疾病 PARADIGM-HF 研究^[5]提示,沙库巴曲缬沙坦具有积极稳定血糖作用,与依那普利相比,HF r EF 合并糖尿病患者接受沙库巴曲缬沙坦治疗后糖化血红蛋白降低幅度更大,多方面可解释沙库巴曲缬沙坦对脂糖等代谢的影响:NEP 降解胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体可以解释沙库巴曲缬沙坦拮抗血糖升高作用^[27],NEP 通过在脂肪细胞中表达以及促进餐后脂肪分解、脂质氧化来干扰脂质代谢^[28],但心血管的改善作用可能与脂质代谢改变无明显相关性^[29]。

2.6 儿童心力衰竭 国际心脏和肺移植学会将儿童心力衰竭定义为一种临床和病理综合征,由心室功能不全和/或体积/压力超负荷引起^[30]。目前儿科共识专家声明、临床指南及治疗方案均需参考成年人心力衰竭临床试验结果,当前儿科中正在进行的多中心 PANORAMA-HF 研究预计纳入 360 例儿童^[31],其结果可能促进沙库巴曲缬沙坦在儿童心力衰竭中应用和临床实践的完善,也为儿童心力衰竭患者带来新希望。

3 安全性及不良反应

沙库巴曲缬沙坦不良反应包括症状性低血压、血管性水肿、高钾血症和认知风险等,经典的 PARADIGM-HF 研究发现,与依那普利相比,HF r EF 患者服用沙库巴曲缬沙坦低血压发生率较高(14%与 9%),血管性水肿发生率无差异(19 例与 10 例),肾功能不全、高钾血症和咳嗽发生率均较低,未增加痴呆和认知相关不良事件^[5]。临床前药理学评估沙库巴曲缬沙坦对中枢神经系统的安全性:小鼠和大鼠重复剂量研究中观察到沙库巴曲缬沙坦可增加运动活动、抽搐和触觉敏感性且发生于低于临床目标剂量水平,在灵长类动物中未出现,这些效应仅偶然发生,并不具有毒理学意义^[32],此外,NEPI 在先前的实验模型中被证明干扰多巴胺能系统^[33]。BEJAN-ANGOULVANT 等^[34]报道 3 例 LVEF 在 25%~30% 的心力衰竭患者,服用沙库巴曲缬沙坦后 12 h~4 d 出现肌肉不自主运动,无疼痛及意识异常,停药 24~48 h 后症状消失,几个月内上述症状未再出现,BEJAN-ANGOULVANT 等^[34]通过搜索世界卫生组织疑似药物不良反应国际数据库 (VigiBase®) 发现出现类似症状患者 17 例,只有 4 例(15%)被认为是严重不良反应,但目前尚无明确药理学解释,期待越来越多服用沙库巴曲缬沙坦患者少见不良反应报道及其安

全性及潜在机制研究。

4 小结与展望

沙库巴曲缬沙坦代表了心血管疾病,特别是心力衰竭的主要治疗进展。虽然在心血管疾病中使用沙库巴曲缬沙坦的研究主要集中在心力衰竭领域,但由于NEP的多效性作用及其抑制作用,沙库巴曲缬沙坦可以在治疗高血压等重要心血管危险因素方面提供有益作用。对于伴或不伴高血压的急性心力衰竭和患有CKD的糖尿病患者[eGFR为 $15\sim 30\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$],仍有进一步研究的空间。此外,沙库巴曲缬沙坦可以在肾功能轻度异常、高血压和糖尿病患者中提供肾脏保护作用。然而,必须研究沙库巴曲缬沙坦对认知功能的影响,以便在老龄人群中常规使用沙库巴曲缬沙坦。此外,还需要考虑使用沙库巴曲缬沙坦的成本效益。随着研究的不断深入,正在进行的各种条件下的沙库巴曲缬沙坦治疗试验将阐明其有效性和安全性,并将扩大这一突破性

本文文献检索策略:

检索 PubMed、万方数据知识服务平台、中国知网、百度学术等数据库及网站。检索关键词:沙库巴曲缬沙坦、LCZ696、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、心力衰竭、儿童心力衰竭、高血压、糖尿病、慢性肾脏病等。检索时间:1998—2019年。文献纳入标准:与本文论述内容相关。文献排除标准:发表时间较早的文献。

药物的当前适应证。

作者贡献:李丽进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,资料收集、整理,论文撰写,论文的修订;赵文萍负责文章的质量控制及审校;李丽、赵文萍对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SHARMA K, KASS D A. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (1): 79-96. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.302922.
- [2] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69 (12): 1167. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.005.
- [3] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (13): 1476-1488. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011.
- [4] 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.
- [5] MCMURRAY J J, PACKER M, DESAI A S, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (11): 993-1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [6] SEFEROVIC P M, PONIKOWSKI P, ANKER S D, 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/ehf.1531.
- [7] YANDRAPALLI S, ARONOW W S, MONDAL P, et al. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13 (5): 1207-1216. DOI: 10.5114/aoms.2017.68813.
- [8] NEWBY D E, MCDONAGH T, CURRIE P F, et al. Candoxatril improves exercise capacity in patients with chronic heart failure receiving angiotensin converting enzyme inhibition [J]. *Eur Heart J*, 1998, 19 (12): 1808-1813. DOI: 10.1053/euhj.1998.1201.
- [9] POTTER L R. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation [J]. *FEBS J*, 2011, 278 (11): 1808-1817. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x.
- [10] SOLOMON S D, CLAGGETT B, MCMURRAY J J, et al. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (10): 1238-1243. DOI: 10.1002/ehf.603.
- [11] 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/ehf.1498.
- [12] 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 Fail*, 2018, 20 (3): 491-500. DOI: 10.1002/ehf.1054.
- [13] SOLOMON S D, RIZKALA A R, GONG J 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 Fail*, 2017, 5 (7): 471-482. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.013.
- [14] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, ANAND I S, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (17): 1609-1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.
- [15] SOLOMON S D, VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, 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.

- [16] KOMPA A R, LU J Y, WELLER T J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction [J] . *Int J Cardiol*, 2018, 258: 192–198. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.077.
- [17] TORRADO J, CAIN C, MAURO A G, et al. Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits [J] . *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (19): 2342–2356. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.102.
- [18] MAEDER M T, GEMPERLE M. PARADISE-MI: prospective ARNI versus ACE inhibitor trial to determine superiority in reducing heart failure events after myocardial infarction [J] . *Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 64 (20): 202–211.
- [19] HAMANO G, YAMAMOTO K, TAKAMI Y, et al. Effects of low-dose sacubitril/valsartan on different stages of cardiac hypertrophy in salt-loaded hypertensive rats [J] . *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73 (5): 282–289. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000662.
- [20] SOLOMON S D, ZILE M, PIESKE B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J] . *Lancet*, 2012, 380 (9851): 1387–1395. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61227-6.
- [21] WANG T D, TAN R S, LEE H Y, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension [J] . *Hypertension*, 2017, 69 (1): 32–41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08484.
- [22] ZHAO Y, YU H, ZHAO X, et al. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials [J] . *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22 (5): 447–457. DOI: 10.1177/1074248417693379.
- [23] JING W H, VAZIRI N D, NUNES A, et al. LCZ696 (sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD [J] . *Am J Transl Res*, 2017, 9 (12): 5473–5484.
- [24] USHIJIMA K, ANDO H, ARAKAWA Y, et al. Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor [J] . *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5 (4): e00336. DOI: 10.1002/prp2.336.
- [25] TURNBULL F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials [J] . *Lancet*, 2003, 362 (9395): 1527–1535. DOI: 10.1016/S0140-6736 (03) 14739-3.
- [26] UK HARP- III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP) – III – rationale, trial design and baseline data [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32 (12): 2043–2051. DOI: 10.1093/ndt/gfw321.
- [27] PACKER M. Augmentation of glucagon-like peptide-1 receptor signalling by neprilysin inhibition: potential implications for patients with heart failure [J] . *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (6): 973–977. DOI: 10.1002/ejhf.1185.
- [28] PRASAD T, ROKSNOER L C, ZHU P, et al. Beneficial effects of combined AT1 receptor/neprilysin inhibition (ARNI) versus AT1 receptor blockade alone in the diabetic eye [J] . *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (15): 6722–6730. DOI: 10.1167/iov.16-20289.
- [29] MORO C. Natriuretic peptides and fat metabolism [J] . *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16 (6): 645–649. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32836510ed.
- [30] KIRK R, DIPCHAND A I, ROSENTHAL D N, et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary [J] . *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002.
- [31] KIRK R, DIPCHAND A I, ROSENTHAL D N, et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary. [corrected] [J] . *J Heart Lung Transplant*, 2014, 33 (9): 888–909. DOI: 10.1016/j.healun.2014.06.002.
- [32] ENTRESTO®, EPAR—public assessment report [EB/OL] . (2017-02-07) [2019-11-02] . http://www.ema.europa.eu/docs/ENGB/documentlibrary/EPAR—Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
- [33] MARIN C, CHASE T N. Effects of SCH 32 615, an enkephalinase inhibitor, on D-1 and D-2 dopamine receptor-mediated behaviors [J] . *Neuropharmacology*, 1995, 34 (6): 677–682. DOI: 10.1016/0028-3908 (95) 00026-3.
- [34] BEJAN-ANGOULVANT T, GENET T, VRIGNAUD L, et al. Three case reports of involuntary muscular movements as adverse reactions to sacubitril/valsartan [J] . *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84 (5): 1072–1074. DOI: 10.1111/bcp.13545.

(收稿日期: 2020-01-06; 修回日期: 2020-04-02)

(本文编辑: 陈素芳)