

Sacubitril/valsartan 用於低收縮分率心衰竭的病人

易泰用 吳大圩 俞韋如 吳安然 彭姿蓉

佛教慈濟醫療財團法人台北慈濟醫院 藥學部

摘 要

心臟衰竭係因心臟充填或輸出血液的功能受損，藥物治療主要目的在於減少心臟負擔，新的機轉的藥品血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑，目前僅有 Entresto (sacubitril/valsartan) 一種藥品。本研究結果顯示患有心臟衰竭的病人，在服用 sacubitril/valsartan 前若已有偏低的左心室射出分率，預期將較有機會在服用後得到更好的射出分率提高效果，且此種效果在 720 日的時間跨度內，繼續服用仍能保持有效。本研究病人之心臟衰竭累積首次住院率雖較該藥 PARADIGM-HF 樞紐試驗結果略低，但並無足夠統計差異，研究結果也未顯示前測是否屬於低射出分率會影響到心臟衰竭首次入院比率。

關鍵詞：心臟衰竭 (Heart failure)
腦啡肽酶抑制劑 (Nepriylsin inhibitor)
左心室射出分率 (Left ventricular ejection fraction)

前 言

心臟衰竭係因心臟充填或輸出血液的功能受損，成因包括如高血壓、心律不整、瓣膜問題與心肌梗塞等。藥物治療主要目的在於減少心臟負擔，文獻建議的藥物機轉包括：血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEIs)、血管張力素受體阻斷劑 (angiotensin II receptor blockers, ARBs) 及血管張力素受體-腦啡肽酶抑制劑 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)；而 ARNI 為較新的複方藥物，為前者 ARBs 與新藥物—腦啡肽酶抑制劑 (neprilysin inhibitor) 兩者組成，腦啡肽酶抑制劑可增加心房排鈉素的濃度，也有血管擴張及利尿作用，進而減少心臟負荷，此類藥物目前僅有 Entresto (sacubitril/valsartan)，

該藥於 2015 年 7 月美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准，同年 12 月台灣衛生福利部食品藥物管理署核准，2017 年 3 月納入健保給付；2017 年 ACC/AHA/HFSA 將 ARNI/ARB 列入心臟衰竭治療指引¹。

sacubitril/valsartan 的上市前樞紐性試驗為 PARADIGM-HF，為雙盲雙臂設計，收納 8,442 心臟衰竭的分級為美國紐約心臟協會 (NYHA) 分類 II、III、IV 且射出分率小於 40% 之病人，試驗以心血管病因而致死或心臟衰竭住院為主要事件，sacubitril/valsartan 相較於 enalapril，兩者風險比值 (Hazard ratio, HR) 為 0.8 (95%CI, 0.73-0.87, $p < 0.001$)。在不良事件發生率方面，常見的有高血鉀 (16.1%) 低血壓 (14%)、腎損傷 (3.3%)²。

該藥上市迄今已有數年，包括陸續有以真

實世界數據進行該藥效果與不良作用的探討文獻³⁻¹⁴，這些研究比較對象為 ACEI/ARB/beta-blocker 類藥物，針對其死亡率、入院率等主要效果指標進行評估，在不良作用方面則主要以其發生率作為指標，這些文獻證實了 sacubitril/valsartan 在療效上明顯更為優越，但在不良作用上則未顯著高過於參照藥物。部分文獻強調該藥相對參照藥物具有醫療經濟效益^{9,12}。有關 sacubitril/valsartan 的初始使用，因其可替代 ACEI/ARB，在由 ACEI/ARB 改為 sacubitril/valsartan 時，文獻指出初始劑量應與原有藥物相搭配，每 2 至 4 週視耐受程度逐步增量，如此能達較高的治療成功率。特別在腎損傷或低血壓的耐受問題上，應考慮更保守的增量調整¹⁵。

前述文獻尚未特別涵蓋到以左心室射出分率的變化作為主要療效指標，本研究嘗試以真實世界數據就該指標對此藥效果進行評估，也探討在約二年的中長期使用上其效果與不良反應的評估。

方法

本研究為回溯性研究，回溯某教學醫院電子病歷系統，納入條件為 2018 年 1 月至 2021 年 5 月間首次使用 sacubitril/valsartan 治療心臟衰竭的病人，排除條件為：一、首次使用該藥時病人年齡未滿 20 歲、二、連續使用該藥期間未滿 90 日。系統篩出前述期間內首次使用病人為 259 人符合納入條件，排除首次使用未滿 20 歲 (0 人) 與連續使用該藥期間未滿 90 日 (88 人)，最後進入分析階段的病人數為 171 人 (圖一)。本研究經佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟

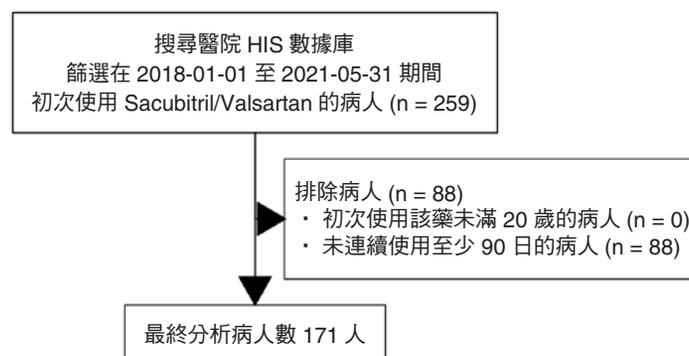
醫院人體試驗委員會通過 (10-XD-059)。

在治療效果評估上，本研究使用二個指標：一、用藥後左心室射出分率之提升量、二、用藥後首次因心臟衰竭入院率；前者係與用藥前的基準值比較，而後者則與標的藥物仿單所載 PARADIGM-HF 樞紐試驗結果比較。本研究中所指低左心室射出分率之定義，係以射出分率是否小於等於 35% 來判斷，此為納入條件涵蓋數據期間全民健康保險藥品給付規定所列該藥給付條件之一。在不良反應評估上，本研究使用二個指標：一、高血鉀發生率、二、腎損傷發生率；兩者皆與 PARADIGM-HF 試驗採相同定義，即在用藥期間有任一時點測得血鉀濃度大於 5.5 mmol/L 為高血鉀，及測得血中肌酸酐濃度其相對基準值上升幅度大於等於 2.5 mg/dL 為腎損傷。

統計方法的選用，如自變項 (dependent variable) 為類別變項、依變項 (independent variable) 為連續變項，以 t-test 或 ANOVA 進行檢定；如自變項與依變項兩者皆為連續變項，以相關或線性回歸進行檢定；如自變項與依變項兩者同為連續變項但已知無線性關係者，以無母數局部加權回歸進行分析；如依變項涉及事件發生時間 (time to event)，以存活曲線 (survival curve) 進行分析，存活分析遇類別變項時，則使用對數秩 (log rank) 檢定。

結果

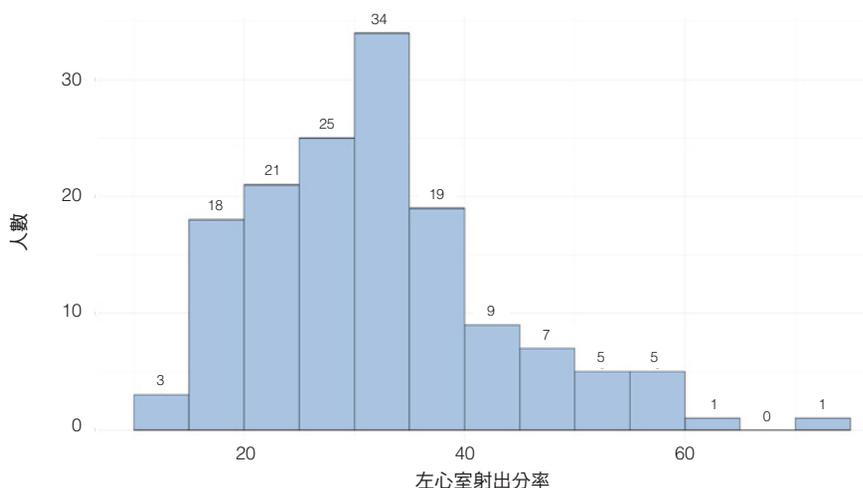
納入分析的病人有 171 個案例，以男性為主，年齡平均為 66 歲，起始單日劑量以 200 mg 最多，左心室射出分率 LVEF 平均為



圖一：本研究之 CONSORT 流程圖。

32.7% (圖二), NT-proBNP 平均為 7539 pg/mL, 血鉀濃度平均為 3.94, 血中肌酸酐濃度平均為 1.25, 估算的腎絲球過濾率 (estimated Glomerular filtration rate, eGFR) 平均為 63 ml/

min/1.73m²。在心臟衰竭的藥物使用上, 以併用利尿劑人數為最多 (122 人), 其次為乙型阻斷劑 (118 人); 在共病分布上, 以心血管共病 112 人為最多, 其次為高血壓共病 77 人 (表一)。



圖二：用藥前左心室射出分率分布直方圖。

註：平均值 32.7、標準差 11.2、最小值 11、第一四分位數 25、中位數 32、第三四分位數 38、最大值 73，略顯右偏，平均值與中位數差異極小、第一四分位數與中位數之差及第三四分位數與中位數之差兩者基本相當。

表一：病人基本特性及其分布

病人特性 (基準值)	病人分布 (n = 171)	病人特性 (基準值)	病人分布 (n = 171)
性別		使用藥物	
男	132 (77.2%)	利尿劑	122 (71.3%)
女	39 (22.8)	Spirolactone	118 (69.0%)
年齡, 平均值 ± 標準差	66.2 ± 14.3	乙型阻斷劑	118 (69.0%)
起始單日劑量, 毫克		ARBs	82 (48.0%)
50	5 (2.9%)	Ivabradine	33 (19.3%)
100	48 (28.1%)	SGLT2Is	16 (9.3%)
200	82 (48.0%)	ACEIs	14 (8.2%)
400	36 (21.1%)	植入器材	
左心室射出分率, 平均值 ± 標準差	32.7 ± 11.2	含心律調節器、CRT	21 (12.3%)
NT-proBNP, 平均值 ± 標準差	7539.1 ± 7603.4	共病種類	
血鉀濃度, 平均值 ± 標準差	3.9 ± 0.5	心血管疾病	112 (65.5%)
血中肌酸酐濃度, 平均值 ± 標準差	1.3 ± 0.5	高血壓	77 (45.0%)
eGFR, 平均值 ± 標準差	63.3 ± 21.4	心房顫動	63 (36.8%)
		高血脂	59 (34.5%)
		糖尿病	58 (33.9%)
		慢性腎疾病	17 (9.9%)

縮寫：NT-proBNP, N terminal pro B type natriuretic peptide, N 端前腦利鈉肽；ARBs, angiotensin receptor blockers, 血管收縮素受體阻斷劑；SGLT2I, sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, 第 2 型鈉-葡萄糖共同轉運蛋白抑制劑；ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors, 血管收縮素轉化酶抑制劑；CRT, cardiac resynchronization therapy, 心臟再同步化治療。

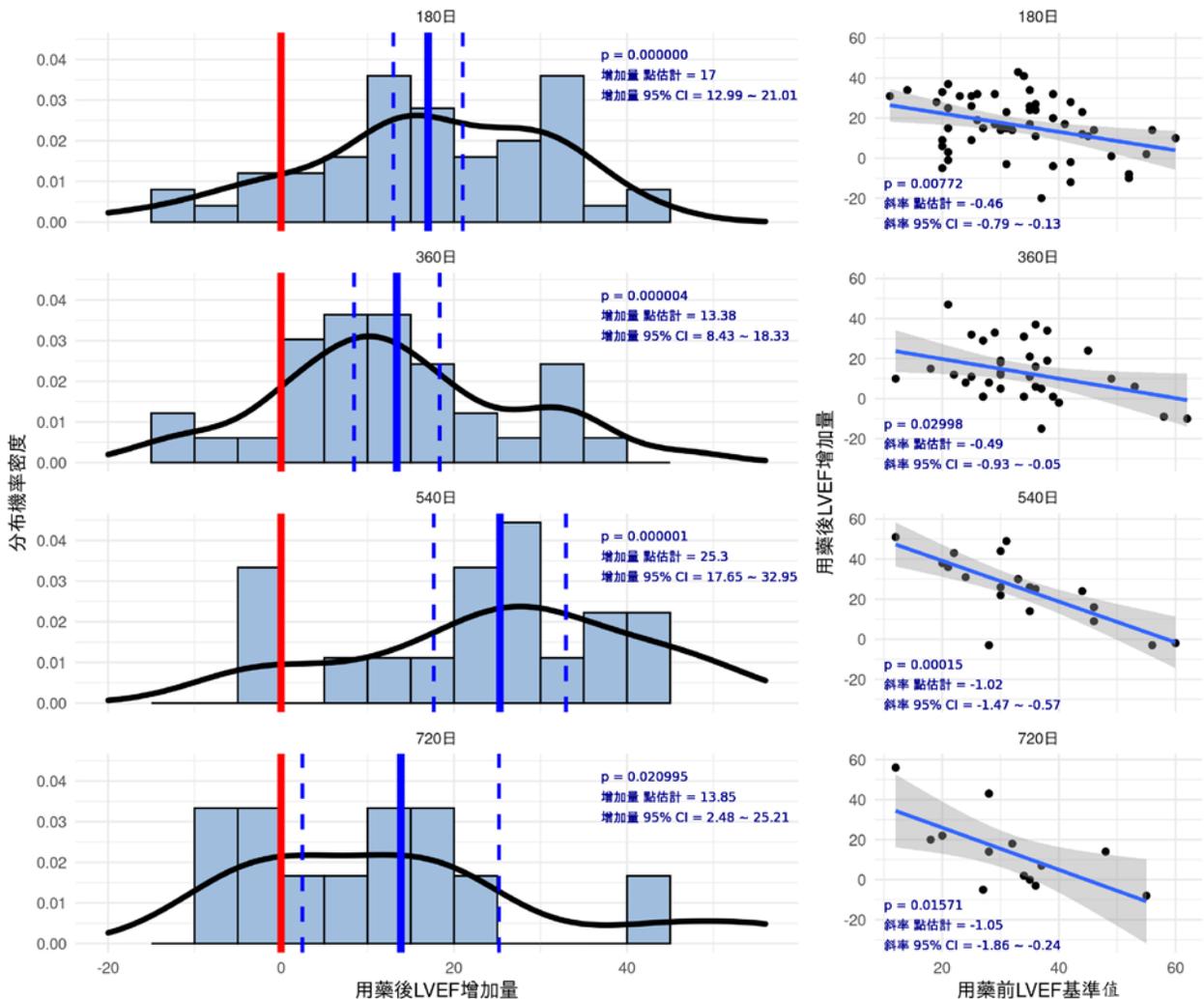
治療效果評估結果：

病人在用藥前後均有測得 LVEF 數據者，將其用藥後 180 日、360 日、540 日、720 日的數值，與用藥前的基準值比較作為該藥效果，結果顯示在這四個時間，LVEF 平均增量分別為 17, 13, 25, 14，平均能提高至少 13%，皆具有統計學上差異 (圖三左側)。當將用藥後 180 日、360 日、540 日、720 日的數值與用藥前的基準值之差 (增加量) 與病人用藥前 LVEF 的基準值進行線性回歸，結果在這四個不同用藥後的時間，皆呈現出統計顯著性，顯示用藥前左心室

射出分率 LVEF 高低是否與用藥後 LVEF 的提升效果有關，且兩者呈負向關係 (圖三右側)。

此處前測數據係參照當時健保藥品給付規定條件「初次使用者須檢附半年內心臟超音波檢查的左心室射出分率數值」，故以數據日期在初次使用日前不大於 180 日且最接近初次用藥日之數據為準；而 180、360、540、720 日後測數據，則以各該時間點前 90 日以內且最接近該點的數據為準。

當以病人起始 LVEF 進行來分組，分為 >35 與 ≤ 35 兩組，使用局部加權回歸 (locally



圖三：用藥後左心室射出分率增加效果。

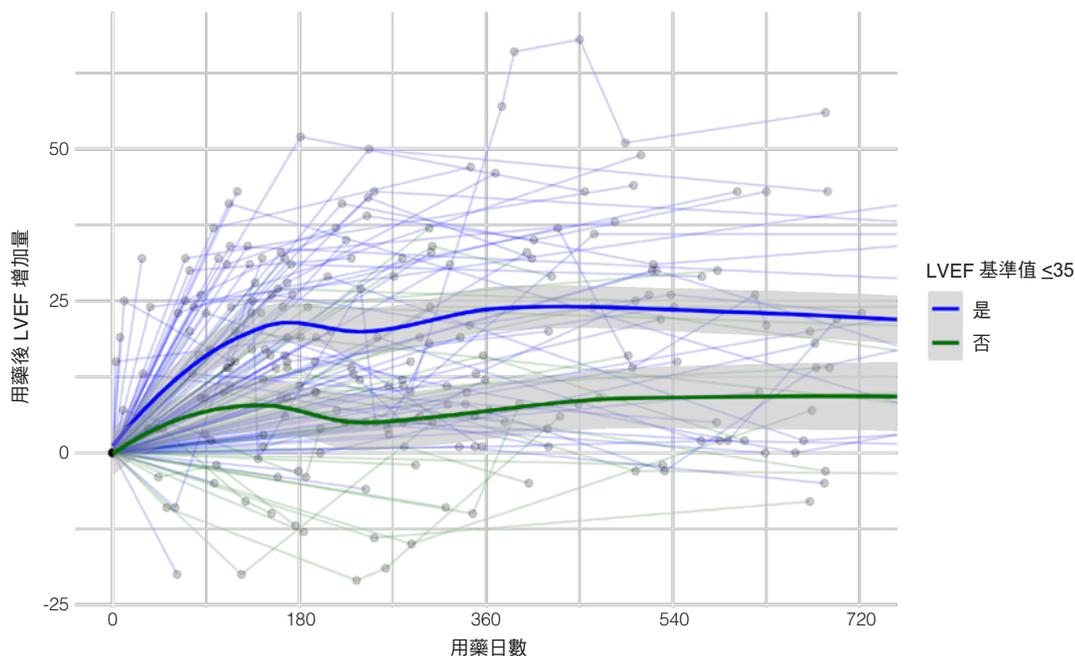
註：左側由上而下分別為用藥後各天數 (180 日、360 日、540 日、720 日) 之左心室射出分率增加量之分布，各子圖之橫軸為用藥後增加量、縱軸為分佈機率密度，其 paired t-test 所得 p 值、增加量之點估計與 95% 信賴區間分別標示於各子圖右上；右側由上而下為用藥後各天數 (180 日、360 日、540 日、720 日) 之線性回歸，各子圖橫軸為用藥前基準值、縱軸為用藥後增加量，藍色實線為回歸線估計，灰影為回歸線 95% 信賴區間，回歸結果所得 p 值、斜率點估計與 95% 信賴區間分別標示於各子圖左下。

weighted regression, LOESS), 求得兩組在各個時間點的 LVEF 增加量平滑回歸值及其 95% 信賴區間, 兩者信賴區間基本沒有重疊 (圖四)。具體而言, 運用此法在用藥後 180 日、360 日、540 日、720 日的 LVEF 增量點估計, 於低左心室射出分率 (≤ 35) 該組在各個時間點為 21.9、23.6、23.6、22.3, 於非低左心室射出分率該組 (> 35) 則為 11.5、11.4、14.1、14.7, 前者較後者多 14.5、16.7、14.4、13.0 (表二)。

為檢定此種差異是否受其它混雜因素的影響, 此研究將性別、起始單日劑量、使用藥物、共病個數等同時放入線性回歸模型中, 以測試是否受這些共變項的影響, 又其影響是否

導致前測 LVEF 的影響不顯著。考慮到距離初次使用越久, 則樣本數越少、潛在混雜因素增加, 在多個係數需估計的情形下結果可信度將降低, 故僅以使用 180 日數據進行, 檢定結果顯示前測 LVEF 之 p 值為 0.034 仍具統計顯著, 其餘自變項之 p 值均大於 0.1, 表示在控制了這些其他自變項的情況下, 前測 LVEF 對用藥後 180 日的 LVEF 增加量的統計顯著性並未改變 (表三)。

由於 SGLT2 抑制劑近年受到較大的關注, 因此本研究亦試圖瞭解該類藥品的心血管保護效果是否會直接反應在 LVEF 數值上, 故亦將該藥物之使用作為自變項, 結果沒有顯示該藥



圖四：用藥後左心室射出分率增加量對用藥日數之局部加權回歸。

註：病人用藥日數為橫軸，用藥後 LVEF 增加量為縱軸，以 LVEF 前測結果分組，實線為平滑回歸值、灰影為 95% 信賴區間。

表二：以 LVEF 基準值分組在不同用藥日數之局部加權回歸結果比較

用藥日數	LVEF 基準值 ≤ 35		LVEF 基準值 > 35		點估計差異
	點估計	95% 信賴區間	點估計	95% 信賴區間	
180	21.88	18.64 ~ 25.13	7.40	3.26 ~ 11.54	14.48
360	23.59	20.05 ~ 27.13	6.87	2.39 ~ 11.36	16.72
540	23.55	20.13 ~ 26.97	9.10	4.14 ~ 14.07	14.44
720	22.27	18.50 ~ 26.04	9.30	3.97 ~ 14.73	12.97

影響 LVEF 升降的統計顯著性。

該藥仿單揭示了上市前 PARADIGM-HF 樞紐試驗結果，以 Kaplan-Meier 方法估計病人在使用後不同期間因心臟衰竭入院的累積發生率 (cumulative incidence)，本研究以相同方法估計，結果得到在用藥後 180 日、360 日、540 日、720 日的有風險人數為 150 (88%)、111 (65%)、87 (51%)、59 (35%)，較同期

PARADIGM-HF 中的有風險人數比率 (94%、88%、72%、54%) 為低；本研究的累積發生率為 0.02、0.06、0.09、0.12 (表四)，將所得結果與仿單揭示曲線重疊比較，由於兩條曲線交疊，可知該試驗與本研究的累積發生率近似，但本研究的曲線在多數時段略低於 PARADIGM (圖五)。

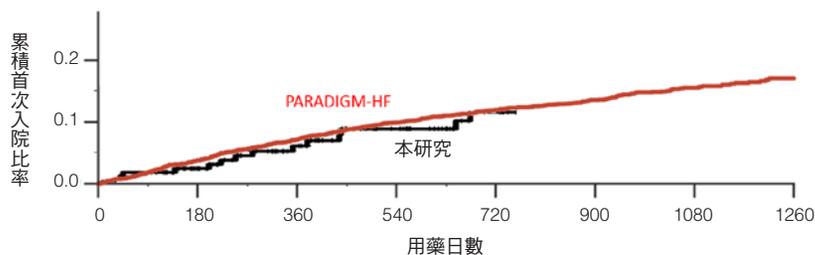
將本研究因心臟衰竭首次入院率以病人在

表三：用藥 180 日 LVEF 增加值之多變項線性回歸結果

自變項	係數	標準誤	p 值
前測 LVEF	-0.415	0.190	0.034
病人性別	-3.686	4.651	0.433
病人年齡	-0.161	0.155	0.305
使用劑量	0.016	0.019	0.387
是否使用 ACEIs	-10.398	7.507	0.173
是否使用 ARBs	3.099	4.794	0.522
是否使用乙型阻斷劑	-5.916	6.182	0.344
是否使用利尿劑	3.761	5.420	0.492
是否使用 ivabradine	-5.088	5.607	0.369
是否使用 SGLT2 抑制劑	4.102	9.071	0.653
是否使用植入器材	3.297	10.703	0.760
共病個數	-0.415	0.190	0.034

表四：因心臟衰竭而首次住院比率在不同用藥日數之有風險人數比較

用藥日數	PARADIGM-HF		本研究	
	有風險人數 (%)	有風險人數 (%)	有風險人數 (%)	KM 估計值
0	4182 (100%)	171 (100%)		0.00
180	3922 (94%)	150 (88%)		0.02
360	3663 (88%)	111 (65%)		0.06
540	3018 (72%)	87 (51%)		0.09
720	2257 (54%)	59 (35%)		0.12



圖五：累積首次心臟衰竭入院率 Kaplan-Meier 曲線重疊比較。

用藥前是否為低左心室射出分率進行分組，分別以 Kaplan-Meier 方法估計，再進行兩者間的對數秩檢定 (log rank test)，虛無假設為兩者估計值無差異，檢定結果得 p 值為 0.33，未達統計顯著，則用藥前是否屬低左心室射出分率與因心臟衰竭首次入院率在本研究中未能顯示相關 (圖六)。

藥物不良反應評估結果：

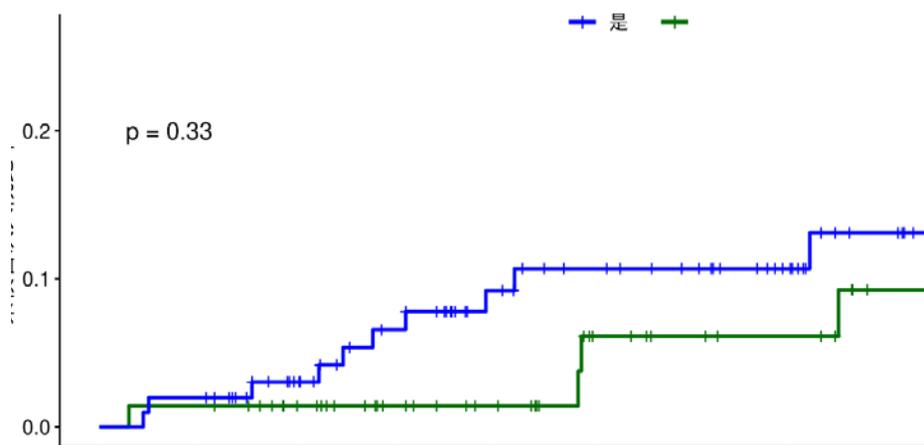
在高血鉀部分，收案 171 人中具有血鉀濃度前測與後測者有 49 人 (29%)，其中有 5 人發生高血鉀 (濃度 $>5.5\text{mmol/L}$)，發生率為 10.2% (5/49)，低於 PARADIGM-HF 試驗結果 16.1% (674/4,187)。而在腎損傷部分，收案 171 人中具有肌酸酐濃度前測與後測者有 51 人 (30%)，其中並無發生濃度升高超過 2.5 mg/dL 者，發生率為 0%，低於 PARADIGM-HF 試驗結果 3.3% (139/4187)。

為探討初始劑量是否效果與不良作用，以 90 日及 180 日之 LVEF 增加量為相依變項，以初始每日劑量為 (類別) 獨立變量，回歸結果得 p 值各為 0.6448 與 0.4865，未能判定初始每日劑量與 LVEF 增加量兩者有關。本研究腎損傷發生率為 0，以高血鉀是否發生及初始每日劑量兩者進行卡方檢定，得 p 值為 0.4031，未能判定初始每日劑量與高血鉀發生兩者有關。

討 論

心臟衰竭的病人持續服用 sacubitril/valsartan，在本研究觀察 720 日，能提高左心室射出分率。對於用藥前 LVEF 基準值原本就較低的病人，LVEF 提高的效果更為明顯，線性回歸所得斜率在 180 日、360 日、540 日、720 日分別為 -0.46、-0.49、-1.02、-1.05，表示用藥前 LVEF 基準值每增加 1 對於用藥後 LVEF 的提升效果預期應減少至少 0.46。以 LVEF 基準值是否小於等於 35% 進行分組，進行局部加權回歸，結果顯示低 LVEF 的曲線多數時間在非低 LVEF 組之上，即低左心室射出分率該組在用藥後大部分時段預期能得到更高的效果，對原本較低 LVEF 者的療效，在整個時間跨度中能穩定地有較佳表現。

累積心臟衰竭首次入院率，本研究各天期之有風險人數比率較 PARADIGM-HF 試驗更低，此係由於本研究受限於回溯觀察設計，有更高比率的設限數據 (censored data) 所致，而在 Kaplan Meier 的估計值上，兩者無明顯差異，惟從曲線位置可知本研究之入院率相對略低。進一步以 LVEF 基準值是否小於等於 35% 進行分組，探討對入院率的影響，進行兩者 Kaplan Meier 曲線的對數秩檢定 (log rank test)，結果雖未達統計顯著，但不能排除受樣本大小、設限數據多寡、混雜因素控制、研究設計方式等



圖六：心臟衰竭累積首次入院比率以 LVEF 基準值分組之 Kaplan-Meier 曲線。

諸多條件影響，當樣本數增加，設限數據比例降低，不排除可能得到統計顯著性。由於 PARADIGM-HF 納入條件要求前測 LVEF 不得高於 40，而本院使用真實世界數據，前測 148 人中有 28 人前測值大於 40，佔人數 18.9%，這也可能是造成兩者些微差異的原因。

本研究發現在服用 sacubitril/valsartan 前若已有偏低的左心室射出分率，預期將較有機會在服用後得到更好的射出分率提高效果，其機轉尚待進一步研究，可能的原因包括較低的 LVEF 可能較常發生在例如心肌梗塞的急性期，當病人脫離急性期，LVEF 的恢復可能較為明顯；另外，較低的 LVEF 與短期升高的 NT-proBNP 有反向關係，當該指標快速下降，或可伴隨 LVEF 的上升；此外，如較低的 LVEF 病人有較高的住院機率，然而住院病人則會積極治療並確保服藥順從性，也可能影響 LVEF 的上升。有統合分析文獻已就各類糖尿病用藥對於心臟功能的影響進行比較，研究顯示 SGLT-2 抑制劑相較安慰劑對於 LVEF 的提升效果為 0.31%，95% CI -4.24 ~ 4.86，並無得到統計顯著結果¹⁷，本研究所得結果同該文亦無法支持 SGLT-2 抑制劑對 LVEF 降低的效果。

在不良反應方面，包括高血鉀與腎損傷的發生率，本研究都較 PARADIGM-HF 試驗為低，但本研究使用真實世界數據，這二者同時具有前測後測的比率分別為 29% 與 30%，皆屬偏低，不能排除偏差的可能，或影響其參考性。

真實世界臨床實踐結果可能與在較嚴格條件控制下的臨床試驗有所不同，有研究探討投給該藥在真實世界臨床實踐結果，與該藥樞紐試驗 PARADIGM-HF 進行比較，以回溯性世代研究的設計，選取某學術機構所轄心臟專科之病人共 250 例。結果顯示低血壓副作用的實際發生率為 20%，較 PARADIGM-HF 試驗的所顯示的低血壓發生率 14% 更高。若以治療指引與藥物仿單為準，其中 50% 之初始使用是不適當的 (inappropriately initiated)，而不適當的組別相較於適當的組別，在低血壓的發生率上 (28% vs.

16%)，具有統計上的差異 ($p = 0.022$)。該文作者認為臨床上使用該藥的用量策略，應建立進一步的指引，以保守的給藥方式來增加耐受性並降低不良作用¹⁶。文獻提及初始劑量如選用不當，可能影響治療效果及安全性。依據仿單，重度腎功能不全 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 患者之建議起始劑量，為每日兩次 50 mg，本研究樣本具 eGFR 前測數據不低於該值，無須依此調整。

本研究為觀察性病歷回溯研究，併此敘明不能排除有以下侷限，包括：一、全部案例皆屬 intention to treat，相較於 per protocol，變異範圍可能較大；二、數據品質受既有記錄內容之正確性、完整性及易取用性 (accessibility) 影響，難以擴展至既有記錄之外；三、因無法做到隨機及盲化，混雜因素的控制難度較高。

本研究顯示以初次用藥後 90 至 180 日的 LVEF 數據之後測結果與前測基準值相較即能有治療效果，臨床醫師可在該藥初次處方三個月起至半年內，至少進行一次心臟超音波檢查，作為藥物效果的參考。

結 論

患有心臟衰竭的病人，在服用 sacubitril/valsartan 前若已有偏低的左心室射出分率，預期可能較有機會在服用後得到更好的射出分率提高效果，且此種效果在 720 日的時間跨度內，繼續服用可能保持有效。本研究病人之心臟衰竭首次住院率雖較 PARADIGM-HF 試驗結果略低，但並無足夠差異，研究結果也未發現前測是否屬於低射出分率會影響到心臟衰竭首次入院比率。在病人服用該藥後高血鉀與腎損傷的發生率，本研究較 PARADIGM-HF 試驗結果為低，但因本研究有較多樣本並未同時具備前測後測，偏差可能性較高。本研究未發現初始用藥劑量影響 LVEF 增加量或高血鉀發生率。

利益衝突聲明 (Conflicts of Interest Statement)

本文作者與本文內容無任何利益衝突。

誌謝

本研究之經費來源為佛教慈濟醫療財團法人臺北慈濟醫院研究計畫(編號:TCRD-TPE-111-63)。

參考文獻

1. 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. *Circulation* 2017;136(6):e137-61.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11):993-1004.
3. Martins E Pereira G, S Duarte G, et al. Safety and tolerability of sacubitril-valsartan: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2021;20(5):577-88.
4. Proudfoot C, Studer R, Rajput T, et al. Real-world effectiveness and safety of sacubitril/valsartan in heart failure: A systematic review. *Int J Cardiol* 2021;331:164-71.
5. Giovinazzo S, Carmisciano L, Toma M, et al. Sacubitril/valsartan in real-life European patients with heart failure and reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2021;8(5):3547-56.
6. Charuel E, Menini T, Bedhomme S, et al. Benefits and adverse effects of sacubitril/valsartan in patients with chronic heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect* 2021;9(5):e00844.
7. Mohyeldin M, Tavares LB, Boonen M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan in the setting of acute heart failure: A systematic review. *Cureus* 2021;13(10):e18740.
8. Greene SJ, Choi S, Lippmann SJ, et al. Clinical effectiveness of sacubitril/valsartan among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc* 2021;10(16):e021459.
9. Parlett L, Gordon A, Sylvestrzak M, et al. Hospitalization rates and costs among real world users of sacubitril/valsartan versus other heart failure medications. *Circulation* 2018;138 Suppl_1 A15928-A.
10. Joly JM, Desai AS. Sacubitril/valsartan: From clinical trials to real-world experience. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20(6):45.
11. Lau CW, Martens P, Lambrechts S, Dupont M, Mullens W. Effects of sacubitril/valsartan on functional status and exercise capacity in real-world patients. *Acta Cardiol* 2019;74(5): 405-12.
12. Albert NM, Swindle JP, Buysman EK, Chang C. Lower hospitalization and healthcare costs with sacubitril/valsartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-receptor blocker in a retrospective analysis of patients with heart failure. *J Am Heart Assoc* 2019;8(9):e011089.
13. Tan NY, Sangaralingham LR, Sangaralingham SJ, et al. Comparative effectiveness of sacubitril-valsartan versus ACE/ARB therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2020;8(1):43-54.
14. Chang HY, Feng AN, Fong MC, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients: Real world experience on advanced chronic kidney disease, hypotension, and dose escalation. *J Cardiol* 2019;74(4):372-80.
15. Sauer AJ, Cole R, Jensen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev* 2019;24(2):167-76.
16. Rerick L, Elston C, Kester J, et al. Evaluation of sacubitril/valsartan Initiation in Outpatient Heart Failure Patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;77(3):343-8.
17. Zhang DP, Xu L, Wang LF, Wang HJ, Jiang F. Effects of antidiabetic drugs on left ventricular function/dysfunction: A systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):10.

Sacubitril/valsartan in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Tai-Yung Yi, Ta-Wei Wu, Wei-Ju Yu, An-Jan Wu, and Tzu-Rong Peng

*Department of Pharmacy, Taipei Tzu Chi Hospital,
Buddhist Tzu Chi Medical Foundation, New Taipei City, Taiwan*

Heart failure is caused by insufficient heart filling or output. Therapeutic drugs for heart failure treatment focus to lower the burden on the heart. A newcomer Entresto (Sacubitril/Valsartan) which is the first in class of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) is the only one available in market currently. The results of this study show that heart failure patients with lower left ventricular ejection fraction (LVEF) before taking sacubitril/valsartan have a better chance of getting a higher LVEF improvement after taking the medicine. The LVEF increase remains effective until 720 days from the drug initialized if patients keep taking the medicine. The cumulative probability of first hospitalization for heart failure in this study is slightly lower than the results of the PARADIGM-HF pivotal trial without statistical significance. This study does not show whether the patients' baseline LVEF greater than 35% relates to cumulative probability of first hospitalization for heart failure with statistical significance. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 298-307)