

· 综 述 ·

# 沙库巴曲/缬沙坦在心血管疾病治疗中的研究进展

朱林,洪梅\*

(南京医科大学第二附属医院心血管内科,南京 210011)

**【摘 要】** 心血管疾病已经成为威胁全人类健康的严重疾病之一,尽管治疗性药物众多,但其发病率及死亡率仍较高,亟需研发新型药物。沙库巴曲/缬沙坦是一种新型的神经内分泌抑制剂,具有高选择性抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重作用,是近年来心血管病治疗领域的重要进展之一。本文就沙库巴曲/缬沙坦在心血管疾病治疗中的作用作一综述。

**【关键词】** 沙库巴曲/缬沙坦;神经内分泌抑制剂;血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;心血管疾病

**【中图分类号】** R54

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.091

## Progress research on sacubitril-valsartan in treatment of cardiovascular diseases

ZHU Lin, HONG Mei\*

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

**【Abstract】** Despite a good number available, cardiovascular diseases have become one of the diseases threatening human health with high morbidity and mortality, which warrants new drugs to be developed. Sacubitril-valsartan is a novel neuroendocrine inhibitor with a dual inhibition of angiotensin receptor and neprilysin, and is one of great breakthroughs in the management of cardiovascular diseases in the past decade. In this review, we summarize the role of sacubitril-valsartan in the treatment of cardiovascular diseases.

**【Key words】** sacubitril-valsartan; neuroendocrine inhibitor; angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; cardiovascular diseases

*This work was supported by the Health and Family Planning Commission of Jiangsu Province (H201611).*

*Corresponding author: HONG Mei, E-mail: meihong@njmu.edu.cn*

心血管疾病是全球死亡的主要原因,据统计全球约有1790万人死于心血管疾病,占全球死亡人数的31%<sup>[1]</sup>。心血管疾病的发生发展与交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)和利钠肽系统等神经内分泌系统失衡密切相关,以SNS为靶点的 $\beta$ 受体阻滞剂和以RAAS为靶点的血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)、醛固酮受体拮抗剂(mineralocorticoid receptor antagonists, MRA)对神经内分泌的调节已成为心血管疾病药物治疗的基础<sup>[2]</sup>。但心血管疾病的发病率、病残率及病死率仍较高,亟需研发新的治疗靶点。沙库巴曲/缬沙坦是一种新型的神经内分泌抑制剂,具有

高选择性抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重作用,两条通路均能够对抗神经内分泌过度激活导致的血管收缩、水钠潴留和心室重构等病理生理学改变<sup>[3]</sup>。PARADIGM-HF研究证实<sup>[4]</sup>,沙库巴曲/缬沙坦替代ACEI可使慢性射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的心血管死亡或心力衰竭住院治疗的相对风险降低20%,这使其成为心力衰竭治疗领域的明星药物,且研究表明,沙库巴曲/缬沙坦对急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)、射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)、高血压及其亚群、心肌梗死后二级预防和心律失常等广泛的心血管疾病有益。本文就沙库巴曲/缬沙坦在心血管疾病治疗中的研究进展作一综述。

收稿日期:2019-07-10; 接受日期:2019-08-06

基金项目:江苏省卫生计生委面上科研课题(H201611)

通信作者:洪梅, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

# 1 沙库巴曲/缬沙坦作用机制

沙库巴曲/缬沙坦是由 ARB 类药物缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲 (AHU377) 以等摩尔比例结合的复合物,属于血管紧张素受体和脑啡肽酶的双重抑制剂,一方面缬沙坦通过选择性阻断抑制血管紧张素 II 对心血管和肾脏的有害作用,以及抑制血管紧张素 II 依赖性醛固酮的释放,发挥扩张血管、减少水钠潴留、改善和延缓心室重构的作用;另一方面,沙库巴曲作为前体药物被非特异性酯酶快速分解为活性脑啡肽酶抑制剂,抑制脑啡肽酶以减少利钠肽、缓激肽、肾上腺髓质激素等多种血管活性肽的降解,进而增加循环中利钠肽水平,激活跨膜受体鸟苷酸环化酶,增加蛋白激酶 G 活性,发挥其利尿排钠、舒张血管、抑制交感神经、抑制氧化应激和炎症反应、抗纤维化、预防和逆转心室重构的作用<sup>[5-7]</sup>。

## 2 沙库巴曲/缬沙坦在心血管疾病治疗中的研究

### 2.1 心力衰竭

2.1.1 HFrEF 基于 PARADIGM-HF 研究<sup>[4]</sup>的结果,沙库巴曲/缬沙坦被认为是近年来心力衰竭治疗领域的重大突破。PARADIGM-HF 是一项多中心随机双盲对照Ⅲ期临床研究,旨在比较沙库巴曲/缬沙坦和依那普利对 HFrEF 患者的心血管病死亡率及因心力衰竭住院率的影响。研究结果显示<sup>[4]</sup>,沙库巴曲/缬沙坦较依那普利可以显著降低因心力衰竭住院或心血管死亡的主要复合终点,以及降低心血管死亡率、全因死亡率和心力衰竭住院率;沙库巴曲/缬沙坦组患者堪萨斯城心肌病患者生存质量量表(Kansas City cardiomyopathy questionnaire, KCCQ)评分下降程度也较依那普利组更低;安全性分析表明,沙库巴曲/缬沙坦组出现咳嗽、肾功能恶化、高钾血症的患者明显少于依那普利组,虽然沙库巴曲/缬沙坦组发生低血压比例更高,但两组因低血压而停止治疗的患者数量差异没有统计学意义,同时沙库巴曲/缬沙坦组无明显痴呆风险增加的信号,此外,两组间血管性水肿的发生率差异无统计学意义。大量分析已经证明,无论患者的年龄、收缩压、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、基线心力衰竭风险评分、血糖状况如何,沙库巴曲/缬沙坦的疗效均优于依那普利,且耐受性良好,表现出更多的临床益处。我国及欧美心力衰竭管理指南<sup>[8]</sup>均将沙库巴曲/缬沙坦列为替代 ACEI/ARB 治疗 HFrEF 的 I 类推荐用药。

2.1.2 ADHF 虽然心力衰竭指南将沙库巴曲/缬沙坦作为 I 类推荐用药,但其在临床应用中的速度仍然很慢<sup>[9, 10]</sup>。而 TRANSITION 研究<sup>[11]</sup>旨在为 HFrEF 住院患者提供早期使用沙库巴曲/缬沙坦的安全性证据,研究结果显示,在随机化后的第 10 周,出院前起始治疗组和出院后起始治疗组分别有 45.4%和 50.7%的患者达到靶剂量。安全性终点方面,两组不良事件的发生率和因不良事件停药的发生率相似。PIONEERHF 研究<sup>[12]</sup>旨在比较因 ADHF 住院病情稳定的 HFrEF 患者住院期间起始沙库巴曲/缬沙坦治疗与依那普利治疗的有效性及安全性,结果显示,与依那普利组相比,治疗 8 周时沙库巴曲/缬沙坦组氨基末端脑钠尿肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平显著下降,且沙库巴曲/缬沙坦组较依那普利组减少严重复合临床终点 46%;两组患者的肾功能不全、高钾血症、症状性低血压或血管性水肿的发生率差异没有统计学意义。PIONEERHF 及 TRANSITION 研究证实,ADHF 稳定后的患者院内早期起始使用沙库巴曲/缬沙坦的获益优于传统治疗且安全性一致,可成为 ADHF 患者血流动力学稳定后的起始治疗药物。

2.1.3 HFpEF PARAMOUNT 研究<sup>[13]</sup>是一项比较沙库巴曲/缬沙坦和缬沙坦对 HFpEF 影响的多中心、随机双盲临床研究,该研究纳入 301 例 HFpEF 患者,随机分为沙库巴曲/缬沙坦组和缬沙坦组,治疗 12 周,研究显示两组的 NT-proBNP 值均较基线下降,但沙库巴曲/缬沙坦组较缬沙坦组降低水平更显著。安全性分析数据表明,沙库巴曲/缬沙坦组肾功能恶化、高钾血症、血管性水肿等不良反应发生率与缬沙坦组相似,虽然沙库巴曲/缬沙坦组的患者较依那普利组更易出现低血压,但这种不良反应很少导致治疗停止。后续研究<sup>[14]</sup>发现,继续治疗至 36 周时,虽然两组的 NT-proBNP 值有进一步下降,但差异未达到统计学意义。此外,沙库巴曲/缬沙坦组的美国纽约心脏学会(New York Heart Association, NAHA)心功能分级、左房容积及直径较对照组均有所改善,但 LVEF、心室容积及其他舒张功能指标并没有显著改善,提示沙库巴曲/缬沙坦对 HFpEF 患者的结局尚不清楚。PARAGON-HF 研究<sup>[6]</sup>将进一步证实 HFpEF 患者是否可以从沙库巴曲/缬沙坦治疗中获益,为沙库巴曲/缬沙坦的临床应用提供更多的证据。

### 2.2 高血压

对轻中度原发性高血压患者的研究发现<sup>[15, 16]</sup>,沙库巴曲/缬沙坦可以有效降低患者血压,同时耐受

性良好,无血管性水肿发生。另外一项研究沙库巴曲/缬沙坦对盐敏感性高血压患者疗效的随机对照试验发现,沙库巴曲/缬沙坦较缬沙坦具有更强的利尿排钠作用,且能显著降低患者的诊室及动态血压;两种治疗药物都是安全的,对患者体质量、血清钠和钾水平均无显著影响<sup>[17]</sup>。Williams等<sup>[18]</sup>对454例60岁以上的收缩期高血压患者研究发现,相比奥美沙坦,沙库巴曲/缬沙坦可显著降低中心动脉收缩压、24小时平均动态肱动脉收缩压和中心动脉收缩压;两种治疗耐受性良好,与奥美沙坦治疗方案相比,沙库巴曲/缬沙坦治疗方案的不良事件发生率略高(53.8%和57.6%),鼻咽炎是最常见的不良事件,但严重不良事件的总发生率两组之间相似,导致研究中止的不良事件、严重不良事件和药物相关不良事件在两个治疗组中相似。越来越多研究发现<sup>[19,20]</sup>,相比传统RAAS抑制剂,沙库巴曲/缬沙坦能显著降低患者的诊室及动态血压,且没有严重不良事件发生。

### 2.3 心肌梗死后二级预防

ACEI和ARB已被证实可以改善心肌梗死患者的预后,从而触发了沙库巴曲/缬沙坦对冠状动脉疾病预后影响的研究。初步证据表明,在急性心肌梗死小鼠模型中,沙库巴曲/缬沙坦能显著抑制炎症细胞因子、金属基质蛋白酶-9和醛固酮的表达,预防心肌梗死后心脏破裂等并发症的发生<sup>[21]</sup>。Imran等<sup>[22]</sup>发现沙库巴曲/缬沙坦可能通过改善氧化应激来保护心肌缺血性损伤。此外,在其他动物心肌梗死模型中发现,与单独使用缬沙坦相比,沙库巴曲/缬沙坦在预防心肌梗死引起的心室功能障碍方面具有益处,可以减少间质纤维化和心肌瘢痕生成,限制心肌梗死周围及远处的重塑,有效抑制左室重构和改善LVEF<sup>[23-27]</sup>。这些发现为研究沙库巴曲/缬沙坦对急性心肌梗死患者的心脏保护作用提供了坚实的实验基础。PARADISE-MI研究<sup>[23]</sup>是一个进行中的Ⅲ期临床研究,该研究纳入的是急性心肌梗死合并LVEF≤40%和(或)需要静脉用药的肺淤血患者,目的在于探讨与传统RAAS抑制剂相比,沙库巴曲/缬沙坦治疗能否改善心肌梗死预后、降低病死率和病残率。探索沙库巴曲/缬沙坦对心脏再生和修复的潜在作用将是一个值得探讨的课题。

### 2.4 心律失常

PARADIGM-HF研究<sup>[4]</sup>结果显示,相比于依那普利,沙库巴曲/缬沙坦可显著降低心源性猝死的发生,但其机制尚不明确。目前有学者认为这可能与沙库巴曲/缬沙坦抗心律失常相关。Martens等<sup>[28]</sup>

纳入151例安置植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)或心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)的HFrEF患者,接受ACEI或ARB治疗364天后,所有患者全部替换为沙库巴曲/缬沙坦,治疗相同时间后,分析室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)、室颤(ventricular fibrillation, VF)、非持续性室性心动过速(non-sustained ventricular tachycardia, NsVT)、每小时室性早搏(hourly premature ventricular contraction, PVC)事件的发生率,研究结果显示,和传统RAAS抑制剂相比,沙库巴曲/缬沙坦可显著降低VT和VF事件、持续VT和VF发作的总数量及NsVT事件,但两者在房性心律失常事件上差异未见统计学意义。此外,每小时的室性早搏在使用沙库巴曲/缬沙坦后也显著降低。Martens等<sup>[28]</sup>将LVEF改善超过5%定义为有效逆转心室重构,结果显示,转换为沙库巴曲/缬沙坦治疗后,共有48例患者(占44%)LVEF改善超过5%,相比于LVEF改善小于5%的患者,这些患者的NsVT及PVC事件发生率显著降低,考虑沙库巴曲/缬沙坦降低室性心律失常的机制可能与逆转心室重构有关。该研究结果与Diego等<sup>[29]</sup>的研究结果一致,提示沙库巴曲/缬沙坦可以降低HFrEF患者室性心律失常及ICD放电事件发生。总之,沙库巴曲/缬沙坦能够降低猝死风险,减少室性心律失常发生,但其抗心律失常机制复杂,仍需更多研究确证。

## 3 小结

沙库巴曲/缬沙坦能够高选择性抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,大量临床研究结果表明,沙库巴曲/缬沙坦不仅在降压方面的优势显著,还可以有效降低心力衰竭患者的住院率及病死率,改善症状和预后,且耐受性和安全性较好,具有广阔的前景。沙库巴曲/缬沙坦在心肌梗死、心律失常方面的作用还缺乏大规模的证据,尚待进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, *et al.* Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 1-25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- [2] Volpe M, Rubattu S, Battistoni A. ARNi: a novel approach to counteract cardiovascular diseases[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): pii: E2092. DOI: 10.3390/ijms20092092.
- [3] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. Circulation, 2016, 133(11): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622.
- [4] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [5] Ambrosy AP, Mentz RJ, Fiuzat M, *et al.* The role of angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in cardiovascular disease — existing evidence, knowledge gaps, and future directions[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(6): 963–972. DOI: 10.1002/ehf.1159.
- [6] Fu S, Ping P, Wang F, *et al.* Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure[J]. *J Biol Eng*, 2018, 12: 2. DOI: 10.1186/s13036-017-0093-0.
- [7] 黄樱硕, 孙颖. 心力衰竭与脑啡肽酶的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(1): 73–76. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.016.
- Huang YS, Sun Y. Research advance in heart failure and neprilysin[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2018, 17(1): 73–76. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.016.
- [8] 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.
- Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(10): 760–789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [9] Greene SJ, Butler J, Albert NM, *et al.* Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(4): 351–366. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070.
- [10] Luo N, Fonarow GC, Lippmann SJ, *et al.* Early adoption of sacubitril/valsartan for patients with heart failure with reduced ejection fraction: insights from get with the guidelines — heart failure (GWTG-HF)[J]. *JACC Heart Fail*, 2017, 5(4): 305–309. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.018.
- [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] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.
- [13] Solomon SD, 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.
- [14] Jhund PS, 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/ehf.76.
- [15] Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, *et al.* Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1255–1266. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61966-8.
- [16] Kario K, Sun N, Chiang FT, *et al.* Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 698–705. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002.
- [17] Wang TD, Tan RS, Lee HY, *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.
- [18] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, *et al.* Effects of sacubitril/valsartan *versus* olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3): 411–420. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556.
- [19] Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, *et al.* Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens*, 2018, 20(1): 150–158. DOI: 10.1111/jch.13153.
- [20] Huo Y, Li W, Webb R, *et al.* Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: a randomized, double-blind, 8-week study[J]. *J Clin Hypertens*, 2019, 21(1): 67–76. DOI: 10.1111/jch.13437.
- [21] 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.
- [23] Imran M, Hassan MQ, Akhtar MS, *et al.* Sacubitril and valsartan protect from experimental myocardial infarction by ameliorating oxidative damage in Wistar rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(1): 62–69. DOI: 10.1080/10641963.2018.1441862.
- [23] Torrado J, Cain C, Mauro AG, *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.
- [24] Suematsu Y, Miura S, Goto M, *et al.* LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(4): 386–393. DOI: 10.1002/ehf.474.
- [25] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1): 71–78. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785.
- [26] Kompa AR, Lu J, Weller TJ, *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.
- [27] Pfau D, Thorn SL, Zhang J, *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibitor attenuates myocardial remodeling and improves infarct perfusion in experimental heart failure[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5791. DOI: 10.1038/s41598-019-42113-0.
- [28] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, *et al.* Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019. DOI: 10.1007/s00392-019-01440-y.
- [29] de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, *et al.* Effects of angiotensin-neprilysin inhibition as 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.