

# 沙库巴曲缬沙坦在难治性高血压患者中的研究进展

宋丽雪, 王娟\*

山东大学第二医院心血管内科, 山东 济南

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

## 摘要

难治性高血压以盐敏感性增加引起的夜间血压升高为主要特征, 是心血管不良事件的主要可控危险因素之一, 其治疗目前依旧是一个具有挑战性的临床问题。沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)是一种新型的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 其在降压及逆转心室重塑中的优势已被证实。此外, 相比于白天血压, 其对夜间血压改善更为显著。因此, 结合先前研究我们考虑LCZ696可能是一种治疗难治性高血压的潜在有效药物, 不仅可以用于难治性高血压的二级预防, 还可能有效延缓难治性高血压向心衰的进展。现就LCZ696药理作用及其在高血压尤其是难治性高血压中的应用进行综述, 以期为难治性高血压的治疗提供新的临床思路。

## 关键词

沙库巴曲缬沙坦, 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 难治性高血压, 夜间高血压, 综述

# Research Progress of Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension

Lixue Song, Juan Wang\*

Department of Cardiology, The Second Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Resistant hypertension (RHTN), characterized by increased nocturnal blood pressure (BP) in-

\*通讯作者。

duced by elevated salt sensitivity, is a significant controllable risk factor for adverse cardiovascular events. The treatment of RHTN is still a challenging clinical problem. Sacubitril/valsartan (LCZ696), an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, has been demonstrated to effectively reduce BP and reverse ventricular remodeling. Besides, the decrease in nocturnal BP caused by LCZ696 was more significant than that of daytime BP. Thus, based on previous research, we propose that LCZ696 could be a potentially effective drug for RHTN, which may not only be used as the secondary prevention of RHTN, but also slow the progression from RHTN to heart failure. This review describes the pharmacological effects of LCZ696 and gives an overview of its application in the treatment of hypertension especially in RHTN in order to provide a new clinical idea for the treatment of RHTN.

## Keywords

Sacubitril/Valsartan, Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, Resistant Hypertension, Nocturnal Hypertension, Summary

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

高血压是最常见的心血管疾病危险因素之一。难治性高血压(Resistant hypertension, RHTN)作为一种特殊类型的高血压,表现为多种降压药物仍难以控制达标的高血压,主要特征是夜间高血压及盐敏感性[1]。截至目前,难治性高血压的治疗依旧是高血压综合防治中一个棘手且具有挑战性的难题。沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)是一种新型的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI),它可以提高脑钠肽水平,发挥排钠利尿作用,改善盐敏感性,降低夜间血压,是难治性高血压患者的潜在有效药物。本综述概述了 LCZ696 在难治性高血压患者中的临床获益,以期 LCZ696 在顽固性高血压中的应用提供临床依据。

## 2. RHTN 的概述

RHTN 指的是即使服用了足量且合理搭配的包括利尿剂在内的 3 种或 3 种以上降压药,血压仍难以控制达标(<140/90 mmHg),或至少应用四种降压药血压才能得到有效控制[1],它是许多临床医师面临的一个具有挑战性的问题[2]。无论 RHTN 患者血压是否控制达标,其冠心病、高血压性心脏病和慢性心力衰竭的发病率远高于更容易达到控制的高血压[3]。此外,RHTN 与心血管疾病患者的不良预后及死亡风险增加息息相关[4][5]。近年来随着生活方式的改变与社会经济的发展,顽固性高血压的发病率呈明显上升趋势,在接受治疗的高血压患者中难治性高血压患病率高达 10% [6],特别是人口老龄化与生活方式的改变,以高血压为主的心脑血管疾病患者数量逐年增加[7]。因此,积极有效地控制血压已经成为临床治疗重点。

难治性高血压主要的发病机制是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活,交感神经系统活性增强及醛固酮相对升高所引起的水钠潴留及血容量增加[8][9]。RAAS 及交感神经系统过度激活,一方面可以使外周血管阻力升高,加重水钠潴留,增加心脏负荷,引起心血管重塑,使得动脉僵硬增加,引起心室肥厚、心肌纤维化,进一步损害心血管功能;另外一方面可以激活自身免疫系统,产生大量炎症因子,导致血压升高,引起相应组织器官炎性损伤。醛固酮可

以直接作用于血管壁平滑肌细胞, 使得血管收缩, 同时也可以直接作用于肾小管上皮细胞, 造成体内水钠平衡调节紊乱。

此外, 夜间高血压及盐敏感性增加也是难治性高血压的重要特征。Mohammed 等人通过监测 24 小时动态血压发现大多数难治性高血压患者存在夜间高血压[10]。未能有效控制的夜间高血压也是难治性高血压心血管风险明显增加的重要原因之一。Eduardo 等人在难治性高血压患者中开展的观察性研究表明通过降低饮食中的钠摄入量可有效降低患者的收缩压和舒张压[11]。

### 3. LCZ696 的药理作用

LCZ696 是一种新型血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 是由缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂前体 AHU377 按 1:1 的比例, 以钠盐复合物的形式结合形成的共晶体药物, 具备独特的双通道机制, 在理化特性、药代动力学、药理作用及临床疗效等方面具有独特优势[12] [13]。它可以有效降低心力衰竭、高血压患者的病死率及再住院率, 受到了国内外临床医师的广泛关注[14]。

其中, AHU377 作为一种前体药物, 进入体内后可通过酯酶代谢成为活性产物 LBQ657, 从而发挥脑啡肽酶抑制剂的作用[15]。脑啡肽酶是一种中性肽链内切酶, 可催化降解包括 ANP、BNP、CNP、缓激肽、血管紧张素 I (ATI)和血管紧张素 II (ATII)、内皮素-1 在内的多种肽类。脑啡肽酶抑制剂可通过阻断脑啡肽酶清除利钠肽这一过程, 使得内源性利钠肽水平增加。利钠肽具有强效的利钠作用, 可作为血管扩张剂, 抑制醛固酮分泌并抑制交感神经活性[16]。但是正如上文所提及的, 血管紧张素同样是脑啡肽酶的作用底物, 这使得 AHU377 在升高利钠肽的同时增加了血管紧张素水平。缬沙坦作为血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)的一种, 可以有效抑制 RAAS 活性, 舒张血管、降低外周血管阻力, 排钠利尿, 减轻心脏负荷。AHU377 和缬沙坦结合的共晶体结构使沙库巴曲与缬沙坦的吸收与消除速率相近, 保障了两药药效发挥的同步一致性, 有效抵消了脑啡肽酶抑制引起的 RAAS 激活效应, 抑制了 ATII 水平升高相关的不良反应, 使得血压降低, 改善动脉僵硬, 逆转心脏肥大和纤维化。

奥帕曲拉是首个被研发出来血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)和脑啡肽酶抑制剂, 先前研究表明在高血压患者中, 奥帕曲拉的降压效果显著优于单独应用 ACEI [17], 但是奥帕曲拉在降压的同时增加了血管性水肿风险, 这使得奥帕曲拉已被停用[18]。其中的主要原因是 ACE 和脑啡肽酶均可降解缓激肽, 上述两种酶的活性被抑制导致了缓激肽显著蓄积而引起血管性水肿。相比之下, LCZ696 采取缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂前体 AHU377 的联合, 直接阻断 ATII, 而不是通过抑制 ACE 来发挥作用, 有效降低了血管性水肿的发生率。现有的研究也已表明, 即使应用大剂量 LCZ696 (400 mg/d)治疗, 患者血管性水肿的风险也并没有显著增加[19] [20]。

LCZ696 可以有效降低射血分数降低心衰患者的心血管死亡率。PRARDIGM-HF 研究聚焦于 LVEF < 40%高血压及射血分数降低的心衰(HFrEF)患者, 前瞻性地比较了 ARNI 与 ACEI 治疗对心力衰竭死亡率和发病率的影响, 研究结果提示 LCZ696 在降低心力衰竭死亡和住院风险方面优于 ACEI 类降压药物[21]。除此之外, 该研究还关注了 LCZ696 的安全性, 结果表明 LCZ696 组低血压和非严重血管性水肿发生率有所增加, 但不严重, 而肾功能受损、高血钾和咳嗽的发生率则相对较低, 提示 LCZ696 的安全性良好。截止目前, FDA 和 CHMP 都批准了 LCZ696 作为 HFrEF 治疗的一线用药。

此外, 在血压易于控制的患者中, LCZ696 已被证明可有效降低 I 至 II 级高血压患者的收缩压及舒张压, 并且这种降压效果可持续 24 小时, 同时不会出现明显的血管性水肿等不良反应[19] [20] [22]-[27]。24 小时动态血压监测结果提示, 每日一次应用不同剂量的 LCZ696 (从低剂量 100 mg/d 到高剂量 400 mg/d)除了可以降低诊室血压及家庭自测血压之外, 还可以降低高血压患者的 24 小时动态血压, 包括夜间及清晨血压[19] [20]。在与其他药物联用时, 该药物的降压效果更为显著[22] [26]。PARAMETER 研究聚焦于

LCZ696 对老年高血压患者中心血流动力学的影响, 该研究表明, 在以收缩压升高及脉压增宽为特征的老年高血压患者中, LCZ696 在降低中心收缩压方面优于 ARB [24]。基于 LCZ696 优越的降压效果及安全性, 其已被推荐作为降压药物使用。

#### 4. LCZ696 在难治性高血压患者中的应用

正如前文所提及的, 难治性高血压重要的发病机制是交感活性增加、RAAS 过度激活及醛固酮水平升高。从药理作用机制来说, LCZ696 作为血管紧张素受体及脑啡肽酶双重抑制剂, 可以有效抑制 RAAS 活性, 降低醛固酮水平, 同时通过抑制脑啡肽酶使内源性利钠肽增加, 排钠利尿, 扩张外周血管, 并在一定程度上降低交感神经活性, 有效发挥优于 ACEI/ARB 药物的降压作用。

现有的临床证据也证实了 LCZ696 在难治性高血压中的降压作用[28]。Jackson 等人回顾性比较了 PARAGON-HF 研究中 LCZ696 对 HFpEF 患者“明显顽固性高血压”的影响, 并对比了其于缬沙坦的降压效果[29]。研究表明无论是在明显顽固性高血压患者中 $[-4.8 (-7.0\sim-2.5) \text{ mmHg vs } 3.9 (-6.6\sim-1.3)] \text{ mmHg}$ 还是在明显 MRA 难治性高血压患者中 $[-8.8 (-14.0\sim-3.5) \text{ mmHg vs } -6.3 (-12.5\sim-0.1) \text{ mmHg}]$ , LCZ696 组第 4 周和第 16 周时的收缩压降低幅度均比缬沙坦组更大。并且在第 16 周时, LCZ696 组相比于缬沙坦组血压控制达标率更高。Li 等的研究也提示 LCZ696 优于 ARB 类药物的降压效果。该研究纳入 76 名难治性高血压患者, 所有患者经过 4 周筛查期后停用原治疗方案中的 ARB 类药物进入 LCZ696 治疗期, 结果表明 4 周治疗结束后, 无论是诊室血压还是 24 小时动态血压均显著降低。在治疗 8 周后, 诊室血压达标率高达 74.2% [30]。此外, 一项体内研究结果提示 LCZ696 相比于缬沙坦更能显著降低盐敏感小鼠的血压, 且通过定量监测尿钠水平及通过遥测系统监测交感神经活动度发现, LCZ696 额外的降压效果与尿钠排泄增加及交感神经活性受抑相关[31]。上述研究结果均提示 LCZ696 是难治性高血压的潜在有效降压药物。

此外, 血压控制不佳会诱发长期靶器官损伤, 包括心脏、脑和肾脏损伤, 使得主要不良心血管事件的发生率增加, 并影响生活质量和临床预后。研究发现, 除了降压作用之外, LCZ696 的临床优势还体现在其对心、脑、肾血管的保护和改善作用[32] [33] [34]。一项随机临床试验前瞻性地比较了沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦在难治性高血压治疗中对心功能的影响。结果表明, LCZ696 联合苯磺酸氨氯地平及氢氯噻嗪可提高左心室射血分数, 降低  $E/e'$ , 减小左心房直径, 改善心脏收缩和舒张功能, 并且相比于缬沙坦, LCZ696 对难治性高血压患者左心室射血分数的改善更为显著( $P < 0.05$ ) [35]。改善心脏重塑, 保护心脏功能, 也是我们可以选择使用 LCZ696 联合其他药物治疗 RHTN 的重要原因。一项在血液透析的难治性高血压患者中开展的前瞻性研究结果同样提示 LCZ696 的逆转心室重塑作用, 并且在有效改善心脏结构和功能的同时, 安全性高, 耐受性良好[36]。

#### 5. 小结

LCZ696 可以降低 HFrEF 患者的心血管死亡率, 此外还被指南推荐用作降压药物使用。最新的临床证据表明, 其可以有效降低难治性高血压患者的诊室血压及动态血压, 并具有降压之外的靶器官保护作用, 可以有效逆转心室重塑, 减少心血管不良事件发生率, 是治疗顽固性高血压的潜在有效药物。但 LCZ696 的心血管保护作用机制尚不明确, 未来有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Daugherty, S.L., Powers, J.D., Magid, D.J., *et al.* (2012) Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*, **125**, 1635-1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
- [2] Carey, R.M., Calhoun, D.A., Bakris, G.L., *et al.* (2018) Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Manage-



- ment: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, **72**, E53-E90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
- [3] Acelajado, M.C., Hughes, Z.H., Oparil, S., *et al.* (2019) Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circulation Research*, **124**, 1061-1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312156>
- [4] Bangalore, S., Fayyad, R., Laskey, R., *et al.* (2014) Prevalence, Predictors, and Outcomes in Treatment-Resistant Hypertension in Patients with Coronary Disease. *The American Journal of Medicine*, **127**, 71-81.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.038>
- [5] Groenland, E.H., Bots, M.L., Asselbergs, F.W., *et al.* (2021) Apparent Treatment Resistant Hypertension and the Risk of Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Established Vascular Disease. *International Journal of Cardiology*, **334**, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.047>
- [6] 韩魁, 张晨. 难治性高血压诊治的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(S2): 233-236.
- [7] 邹金兵, 韩津津, 韩丽华. 难治性高血压的定义演变与最新研究进展[J]. 中国医学创新, 2021, 18(8): 175-179.
- [8] Grassi, G., Mark, A. and Esler, M. (2015) The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circulation Research*, **116**, 976-990. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303604>
- [9] 孙宁玲, 霍勇, 王继光, 等. 难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(6): 10-17.
- [10] Zhang, J., Liang, J., Zhang, X., *et al.* (2021) Non-Invasive Systemic Hemodynamic Index in Vascular Risk Stratification Tailored for Hypertensives. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 744349. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.744349>
- [11] Pimenta, E., Gaddam, K.K., Oparil, S., *et al.* (2009) Effects of Dietary Sodium Reduction on Blood Pressure in Subjects with Resistant Hypertension: Results from a Randomized Trial. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, **54**, 475-481. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131235>
- [12] Bloch, M.J. and Basile, J.N. (2010) Combination Angiotensin Receptor Blocker-Neutral Endopeptidase Inhibitor Provides Additive Blood Pressure Reduction over Angiotensin Receptor Blocker Alone. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, **12**, 809-812. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00358.x>
- [13] Abdin, A., Schulz, M., Riemer, U., *et al.* (2022) Sacubitril/Valsartan in Heart Failure: Efficacy and Safety in and Outside Clinical Trials. *ESC Heart Failure*, **9**, 3737-3750. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14097>
- [14] Vaduganathan, M., Mentz, R.J., Claggett, B.L., *et al.* (2023) Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Pre-Specified Participant-Level Pooled Analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *European Heart Journal*, **44**, 2982-2993. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad344>
- [15] Gu, J., Noe, A., Chandra, P., *et al.* (2010) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor (ARNi). *Journal of Clinical Pharmacology*, **50**, 401-414. <https://doi.org/10.1177/0091270009343932>
- [16] Mangiafico, S., Costello-Boerrigter, L.C., Andersen, I.A., *et al.* (2013) Neutral Endopeptidase Inhibition and the Natriuretic Peptide System: An Evolving Strategy in Cardiovascular Therapeutics. *European Heart Journal*, **34**, 886-893. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262>
- [17] Mitchell, G.F., Izzo, J.L., Lacourci, R.E., *et al.* (2002) Omapatrilat Reduces Pulse Pressure and Proximal Aortic Stiffness in Patients with Systolic Hypertension: Results of the Conduit Hemodynamics of Omapatrilat International Research Study. *Circulation*, **105**, 2955-2961. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000020500.77568.3C>
- [18] Kostis, J.B., Packer, M., Black, H.R., *et al.* (2004) Omapatrilat and Enalapril in Patients with Hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) Trial. *American Journal of Hypertension*, **17**, 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.09.014>
- [19] Ruilope, L.M., Dukat, A.B., *et al.* (2010) Blood-Pressure Reduction with LCZ696, a Novel Dual-Acting Inhibitor of the Angiotensin II Receptor and Nepriylsin: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Comparator Study. *The Lancet (London, England)*, **375**, 1255-1266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61966-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61966-8)
- [20] Kario, K., Sun, N., Chiang, F.T., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibitor, in Asian Patients with Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, **63**, 698-705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002>
- [21] McMurray, J.J., Packer, M., Desai, A.S., *et al.* (2014) Angiotensin-Nepriylsin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal409077>
- [22] Kario, K. (2013) Proposal of a New Strategy for Ambulatory Blood Pressure Profile-Based Management of Resistant Hypertension in the Era of Renal Denervation. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **36**, 478-484. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.19>
- [23] Kario, K., Tamaki, Y., Okino, N., *et al.* (2016) LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor:

- The First Clinical Experience in Patients with Severe Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*, **18**, 308-314. <https://doi.org/10.1111/jch.12667>
- [24] Williams, B., Cockcroft, J.R., Kario, K., *et al.* (2017) Effects of Sacubitril/Valsartan versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly with Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)*, **69**, 411-420. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556>
- [25] Supasyndh, O., Sun, N., Kario, K., *et al.* (2017) Long-Term (52-Week) Safety and Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Asian Patients with Hypertension. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, **40**, 472-476. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.151>
- [26] Wang, J.G., Yukisada, K., Sibulo, A., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) Add-On to Amlodipine in Asian Patients with Systolic Hypertension Uncontrolled with Amlodipine Monotherapy. *Journal of Hypertension*, **35**, 877-885. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001219>
- [27] Almarjan, A.I., Almarjan, S.A. and Masoud, A.T. (2023) Different Doses of Sacubitril/Valsartan Compared with Olmesartan in Patients with Essential Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension*, **30**, 207-218. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00572-7>
- [28] Packer, M., McMurray, J.J., Desai, A.S., *et al.* (2015) Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients with Heart Failure. *Circulation*, **131**, 54-61. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748>
- [29] Jackson, A.M., Jhund, P.S., Anand, I.S., *et al.* (2021) Sacubitril-Valsartan as a Treatment for Apparent Resistant Hypertension in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *European Heart Journal*, **42**, 3741-3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>
- [30] Li, W., Gong, M., Yu, Q., *et al.* (2022) Efficacy of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Asian Patients with Refractory Hypertension. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*, **24**, 449-456. <https://doi.org/10.1111/jch.14454>
- [31] Kusaka, H., Sueta, D., Koibuchi, N., *et al.* (2015) LCZ696, Angiotensin II Receptor-Neprilysin Inhibitor, Ameliorates High-Salt-Induced Hypertension and Cardiovascular Injury More than Valsartan Alone. *American Journal of Hypertension*, **28**, 1409-1417. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv015>
- [32] Li, X., Braza, J., Mende, U., *et al.* (2021) Cardioprotective Effects of Early Intervention with Sacubitril/Valsartan on Pressure Overloaded Rat Hearts. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 16542. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95988-3>
- [33] Shi, Y.J., Yang, C.G., Qiao, W.B., *et al.* (2023) Sacubitril/Valsartan Attenuates Myocardial Inflammation, Hypertrophy, and Fibrosis in Rats with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *European Journal of Pharmacology*, **961**, Article ID: 176170. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176170>
- [34] Chen, J., Pei, Y., Wang, Q., *et al.* (2023) Effect of Sacubitril/Valsartan or Valsartan on Ventricular Remodeling and Myocardial Fibrosis in Perimenopausal Women with Hypertension. *Journal of Hypertension*, **41**, 1077-1083. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003430>
- [35] Lyu, T.J., Liu, Y., Zhang, H., *et al.* (2022) Clinical Observation of Sacubitril Valsartan Sodium in the Treatment of Resistant Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 1099043. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1099043>
- [36] Wang, B., Wang, G.H., Ding, X.X., *et al.* (2022) Effects of Sacubitril/Valsartan on Resistant Hypertension and Myocardial Work in Hemodialysis Patients. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)*, **24**, 300-308. <https://doi.org/10.1111/jch.14422>