

沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展

张 玺*, 员峰莉#

西安医学院研究生院, 陕西 西安

收稿日期: 2025年8月19日; 录用日期: 2025年9月13日; 发布日期: 2025年9月25日

摘 要

心力衰竭药物治疗领域近年迎来重大范式革新, 其中血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)代表药物沙库巴曲缬沙坦通过双重神经激素调控机制, 显著改写了射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)的治疗格局。基于里程碑式临床研究证据, 该药物已被确立为HFrEF核心治疗方案。本文旨在对沙库巴曲缬沙坦在心力衰竭领域的重大研究进展及未来的研究方向等进行解读和总结。

关键词

心力衰竭, 沙库巴曲缬沙坦, 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 射血分数降低

Research Progress on Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Heart Failure

Xi Zhang*, Fengli Yuan#

Graduate School, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 19th, 2025; accepted: Sep. 13th, 2025; published: Sep. 25th, 2025

Abstract

The field of pharmacotherapy for heart failure has recently witnessed a major paradigm shift. Sacubitril/valsartan, a representative angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI), has significantly transformed the treatment paradigm for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) through its dual neurohormonal modulation mechanism. Supported by landmark clinical evidence, this agent has been established as a cornerstone therapy for HFrEF. This review aims to interpret and summarize key research advances and future directions regarding sacubitril/valsartan in the management of heart failure.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张玺, 员峰莉. 沙库巴曲缬沙坦治疗心力衰竭的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1649-1655.
DOI: 10.12677/acm.2025.1592666

Keywords

Heart Failure, Sacubitril/Valsartan, Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNI), Reduced Ejection Fraction

Copyright © 2025 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

心血管疾病给全球健康带来沉重负担, 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)作为其终末阶段, 已成为世界范围内心血管疾病患者住院和死亡的主要原因之一。CHF 发病人数逐年攀升, 全球约有 6400 多万人罹患此病[1] [2]。CHF 是由多种原因导致心脏结构或功能异常, 心脏收缩或舒张功能受损, 心泵血功能下降, 无法维持器官灌注的临床综合征。缺血性心脏病(Ischemic Heart Disease, IHD)被确认为全球心力衰竭(Heart Failure, HF)最主要的病因, 约占全球 HF 病例的 40%。其次是高血压性心脏病(Hypertensive Heart Disease), 约占总 HF 病因的 15% [3]。心力衰竭患者诊断后多次住院很常见, 给家庭和和社会都带来了巨大的经济负担[4] [5]。

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)作为心力衰竭治疗领域的新型靶向药物, 通过双重抑制肾素-血管紧张素系统(RAAS)和脑啡肽酶的创新机制, 为心衰患者提供突破性治疗方案。全球首个 ARNI 代表药物沙库巴曲缬沙坦(Sacubitril/Valsartan, SV)的临床应用, 标志着射血分数降低型心力衰竭(HFrEF, EF $\leq 40\%$)治疗范式的重大进展。一定程度上改善心力衰竭症状, 延缓甚至逆转心肌重构。

2. SV 的作用机制

沙库巴曲缬沙坦为全球首个 ARNI, 由沙库巴曲和缬沙坦以 1:1 比例以钠盐复合物的形式构成, 其中沙库巴曲是一种脑啡肽酶(NEP)抑制剂前体药物[6]。沙库巴曲在肝脏经羧酸酯酶代谢为活性脑啡肽酶抑制剂沙库比利拉(LBQ657)。后者通过抑制脑啡肽酶, 减少利钠肽(如心房钠尿肽、脑钠尿肽和 C 型钠尿肽)的降解。利钠肽是体内的一个神经内分泌激素家族, 与其相应受体结合后通过激活鸟苷酸环化酶, 催化三磷酸鸟苷转变为环磷酸鸟苷, 激活信号转导通路, 发挥舒张血管、降低血管阻力、排钠利尿、抑制心肌肥厚、抑制心肌纤维化的作用[7]。中性肽链内切酶脑啡肽酶则在利钠肽的降解中起着关键作用[8]。血管紧张素 II 与血管紧张素 II 1 型受体(AT1)结合后对心血管产生不利作用, 促进心力衰竭的发生发展[9]。缬沙坦作为血管紧张素 II 受体拮抗剂, 选择性阻断 AT1 受体, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的病理效应, 发挥对心力衰竭的治疗作用[10]。二者以 1:1 摩尔比构成的复合物在体内同步释放, 通过协同调节利钠肽系统与 RAAS 系统, 同时拮抗交感神经系统的过度激活, 共同发挥心血管保护作用。

3. 沙库巴曲缬沙坦的研究进展

3.1. HFrEF

PARADIGM-HF 试验对心力衰竭药物治疗产生了深远影响, 奠定了 SV 在其中的重要地位[11]。该研究为多中心、双盲、随机对照试验, 共纳入 8442 例 NYHA 分级为 II~IV 级的 HFrEF 患者并持续随访 27 个月。入选标准为: 18 岁以上; NYHA II~IV 级症状; LVEF $\leq 40\%$; 稳定剂量的指南导向药物治疗。随机分组接受沙库巴曲缬沙坦或依那普利治疗, 主要终点是心血管死亡或心衰再住院。

研究显示, 沙库巴曲缬沙坦相比依那普利可使终点事件(因心衰住院或因心血管疾病死亡)发生率下降 20%, 全因死亡率下降 16%, 同时显著改善心衰患者症状和活动耐力, 证实其对慢性心力衰竭患者具有良好的治疗效果、安全性和耐受性。沙库巴曲缬沙坦是首个被证明优于依那普利的药物, 用于降低心血管死亡率和心力衰竭住院率[12]。

3.2. HFmrEF

多项基于 PARADIGM-HF 的数据的后续分析探索了沙库巴曲缬沙坦在 HFmrEF 患者中的效果。虽然这些分析未完全独立验证其在 HFmrEF 中的疗效, 但结果表明, 在射血分数介于 40%和 50%的患者中, 沙库巴曲缬沙坦似乎也能带来类似于 HFrEF 患者的临床获益。这些分析显示, 沙库巴曲缬沙坦可能在降低心衰住院和死亡率方面对 HFmrEF 人群具有潜在的治疗价值。PARAGON-HF 研究为多中心、随机、双盲、活性药物对照试验, 入选标准为 NYHA II~IV 级; LVEF $\geq 45\%$; 利钠肽升高(NT-proBNP); 结构性心脏病(如左室肥厚或左房扩大); 需接受利尿剂治疗。随机分组接受沙库巴曲缬沙坦或缬沙坦治疗, 主要终点是心血管死亡或心衰再住院。研究显示, 总事件率降低 13% ($P = 0.06$)未达统计学显著性, 但数字上确实减少了 115 次心衰住院事件。虽然主要研究的是 HFpEF 患者, 但这一试验的数据同样被用于研究沙库巴曲缬沙坦对 HFmrEF 患者的影响。沙库巴曲缬沙坦对 HFpEF 群体的效益并不显著, 但在 HFmrEF 群体中的二级分析表明, 可能会看到一定的获益, 尤其是在减少心衰住院方面[13]。

PUSH-HF 试验是前瞻性、多中心、开放标签、单臂实用性试验, 入选标准为 NYHA II~IV 级; LVEF 为 41%~60%; NT-proBNP 升高; 已接受指南导向治疗(GDMT)优化。该实验以沙库巴曲缬沙坦起始(24/26 mg bid 或 49/51 mg bid), 根据耐受性滴定至目标剂量(97/103 mg bid), 并持续随访 24 周。主要终点为 24 周时达到 $\geq 50\%$ 目标剂量的患者比例, NT-proBNP 从基线到 8 周和 24 周的变化率。研究显示, 87.3%的患者在 24 周时达到 $\geq 50\%$ 目标剂量(97/103 mg bid), 证实临床实践中剂量滴定可行; NT-proBNP 8 周时下降 30%, 24 周时维持下降 31%。该实验首次证明在优化 GDMT 基础上加用沙库巴曲缬沙坦在 HFmrEF 中可行且安全, 为临床提供实操依据, NT-proBNP 显著降低提示潜在抗心室重塑作用, 支持后续硬终点研究。沙库巴曲缬沙坦在 HFmrEF 患者中同样能够改善临床结局, 尤其是在减轻心衰症状和减少住院率方面[14]。

3.3. HFpEF

PARAMOUNT 研究为随机、双盲对照试验, 入选标准为 NYHA II~IV 级; LVEF $\geq 45\%$; NT-proBNP > 400 pg/mL; 接受利尿剂治疗; 收缩压(SBP) < 140 mm Hg。随机分组接受 LCZ696 (200 mg bid)或缬沙坦 (160 mg bid)治疗 36 周, 主要终点为 12 周时 NT-proBNP 较基线的变化, 次要终点为心超参数(左房容积等)、NYHA 分级、临床复合终点、生活质量等。研究显示, LCZ696 显著降低 NT-proBNP, 并逆转左房重构, 提示其可改善 HFpEF 的关键病理生理机制。沙库巴曲缬沙坦用于射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)患者的疗效和安全性, 并且可能逆转心力衰竭患者的心室重构[15]。在后续更大规模(纳入 4600 例 NYHA 分级为 II~IV 级的 HFpEF 患者)的随机、平行、双盲、多中心对照 III 期临床试验 PARAGON-HF 研究中, 初步显示了沙库巴曲缬沙坦在 HFpEF 患者中的益处, 尤其是对特定亚组(如射血分数接近中间范围的患者), 但并未显著降低因心力衰竭住院的总人数和心血管原因死亡率[13]。

4. 新的研究方向

4.1. 在高血压中的作用

SV 不仅在心力衰竭治疗中表现突出, 其与其他心血管疾病治疗中的潜力也正被深入挖掘。如对于高

血压患者, SV 已被证实具有显著的降压效果, 其适用人群尤其包括: 老年高血压、盐敏感性高血压、夜间高血压、高血压合并心力衰竭、高血压合并左心室肥厚、高血压合并慢性肾脏病(CKD 1~3 期)以及高血压合并肥胖患者。2010 年, 一项随机、双盲、安慰剂对照、活性比较研究发现, 沙库巴曲缬沙坦相比缬沙坦具有更好的降压作用, 且耐受性良好[16]。2014 年, 一项为期 52 周, 门诊、多中心(中国、日本、韩国、中国台湾地区和泰国)的开放标签单组研究证实了在亚洲人群中, 长期使用沙库巴曲缬沙坦对高血压患者来说通常是安全且耐受性良好的, 并且使血压较基线有显著降低, 首次证实 ARNI 在亚洲高血压患者长期应用的可靠性[17]。另一项为期 8 周的多中心、随机、双盲、双模拟、平行组、主动对照的 III 期临床研究, 376 名患者接受奥美沙坦 20 mg 和沙库巴曲缬沙坦安慰剂(4 周)。研究发现, 对于奥美沙坦 20 mg 控制不佳的患者, 换用沙库巴曲缬沙坦 200 mg 可显著改善血压达标率(40.4% vs 27.8%), 且不增加安全风险。因此, 沙库巴曲缬沙坦更有效, 且总体上更安全[18]。国内一项多中心前瞻性研究纳入 66 名中国难治性高血压患者, 证实在使用其他降压药物的同时, 用沙库巴曲缬沙坦替代血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)能显著降低无严重肝肾功能损害的难治性高血压患者的诊室血压和 24 h 动态血压, 提高血压达标率[19]。

4.2. 在慢性肾脏病中的作用

沙库巴曲缬沙坦不仅在降压方面表现优异, 还通过减少蛋白尿和改善肾功能延缓了 CKD 的进展。随机双盲试验 UK-HARP-III 纳入 414 名 CKD 患者($\text{eGFR } 20\sim60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), 随机分组接受沙库巴曲缬沙坦或厄贝沙坦治疗, 主要终点为 12 个月时测量的肾小球滤过率(mGFR)变化。结果显示, 12 个月内沙库巴曲缬沙坦在延缓 CKD 患者肾功能下降和减少蛋白尿方面不优于厄贝沙坦, 但可显著降低血压、肌钙蛋白 I 和氨基末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)水平[20]。PARADIGM-HF 及 PARAGON-HF 研究的 CKD 亚组分析表明, 在心力衰竭患者中, 与缬沙坦或依那普利相比, 沙库巴曲缬沙坦可降低严重肾脏不良结局风险并延缓 eGFR 下降, 且此获益独立于基线肾功能[13] [21] [22]。

4.3. 具有抗室性心律失常机制

在 PARADIGM-HF 研究中, 通过随机分配不同药物治疗方案, 评估了其对复合终点(包括室性心律失常、ICD 放电或心脏骤停后复苏)的影响, 并对比分析了沙库巴曲缬沙坦(ARNI)在不同病因心衰患者及是否植入 ICD/CRT-D 亚组中的效果差异。研究发现, 与依那普利相比, ARNI 可使室性心律失常事件(含室速、室颤)、ICD 放电或心脏骤停的复合终点事件发生率显著降低 20%, 且这一获益在植入与未植入 ICD/CRT-D 的患者间无明显差异; 具体而言, 沙库巴曲缬沙坦较依那普利显著降低了室性心律失常本身及其相关复合终点事件的发生风险。该研究提示, 在绝大多数患者已接受 β 受体阻滞剂、且超过半数联用醛固酮受体拮抗剂的前提下, 沙库巴曲缬沙坦相比依那普利, 仍能有效降低射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者的室性心律失常发生率, 表明其可能具有潜在的抗心律失常作用, 这种潜在的抗心律失常作用是 ARNI 治疗心衰外的新的获益[23]。

SV 的应用范围正在不断拓展, 除心力衰竭外, 其在高血压、慢性肾脏病中的潜在价值也日益显现。对于减少室性心律失常事件的具体机制尚不清楚, 但基于其机制, SV 有望在未来心血管疾病管理中发挥重要作用。然而, 这些新的应用方向仍需更多研究以确证其有效性和安全性。

5. 临床实践中的常见问题与对策

5.1. 剂量滴定策略

沙库巴曲缬沙坦的起始剂量需根据患者基线血压、肾功能及耐受性个体化选择。对于 HFrEF 患者,

推荐起始剂量为 50 mg bid 或 100 mg bid, 2~4 周后若耐受可加倍至目标维持剂量 200 mg bid [24]。在老年、低血压或肾功能不全($\text{eGFR } 30\sim 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)患者中, 建议从 50 mg bid 起始, 缓慢滴定(每 4 周评估一次), 密切监测血压、血钾及肾功能[25]。若出现症状性低血压, 可考虑暂缓加量、调整利尿剂剂量或分次服药, 避免快速上调剂量。

5.2. 不良反应管理

低血压是最常见的不良反应, 多发生于治疗初期。建议患者避免脱水, 监测家庭血压, 出现头晕或乏力时及时联系医生[26]。高钾血症多见于合并 CKD 或使用 MRA 的患者, 需定期监测血钾, 必要时调整 MRA 剂量或加用降钾药物。血管性水肿罕见但严重, 一旦发生需立即停药并寻求医疗帮助。既往有血管性水肿病史或双侧肾动脉狭窄患者禁用。

5.3. 特殊人群应用

高龄患者(>75 岁)常合并多种疾病和多药合用, 起始剂量宜低, 滴定宜缓, 注意药物相互作用[27]。肾功能不全患者($\text{Egfr} < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)应慎用, 起始剂量 50 mg bid, 并密切监测肌酐和血钾[28]。终末期肾病患者缺乏证据, 不推荐使用。轻度肝功能损害(Child-Pugh A)无需调整剂量, 中度(Child-Pugh B)减量使用, 重度(Child-Pugh C)禁用。

6. 未来研究方向与展望

6.1. 机制研究的深入

尽管 SV 的双重机制已部分明确, 但其对心脏代谢、炎症通路、纤维化及自主神经调节的具体作用仍需进一步探索。未来可利用多组学技术(如蛋白质组学、代谢组学)结合动物模型, 揭示 SV 在细胞和分子水平的作用靶点, 尤其是其抗心律失常和抗重构的深层机制。

6.2. 临床研究的拓展

当前 SV 在 HFpEF 和 HFmrEF 中的获益尚未完全明确, 亟需更多设计严谨的大规模随机对照试验(如针对特定表型或生物标志物富集人群)加以验证。此外, SV 与其他新型心衰药物(如 SGLT2 抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂)的联合治疗策略值得探索, 可能产生协同效应, 进一步改善预后。

6.3. 转化医学与个体化治疗

随着精准医疗的发展, 未来研究应聚焦于寻找预测 SV 治疗反应的生物标志物(如特定基因型、蛋白质标志物或影像学特征), 实现个体化治疗[29]。利用真实世界数据建立临床预测模型, 指导 SV 的启动时机、剂量调整和长期管理, 有望优化治疗效益并降低不良反应风险。

7. SV 安全性与耐受性

SV 的安全性已在多项研究中得到证实。包括 PARADIGM-HF 试验在内的多项大型临床试验表明, 虽然 SV 组的不良反应发生率略高于对照组, 但其整体安全性仍在可接受范围内。

SV 常见不良反应包括低血压、高钾血症、血管性水肿和肾功能损伤。PARADIGM-HF 试验中, 与依那普利组相比, SV 组症状性低血压发生率更高, 可通过调整剂量(如起始剂量较低、缓慢滴定)、避免脱水、监测血压等方式管理, 很少导致严重后果或停药。试验中两组发生低血压相关严重事件的风险没有显著差异; 肾功能损害和高钾血症 SV 组更低; 血管性水肿发生率极低且无显著差异, 但一旦发生应立即停药。既往发生过血管性水肿的患者不应再使用 SV, 且 SV 不得与 ACEI 同时使用, 以避免增加血管性

水肿发生风险。

8. 小结

SV 作为首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂, 其不仅是当前 HFrEF 治疗的一线推荐药物, 且在逆转心肌重构、显著降低心力衰竭住院风险及心血管死亡风险方面展现出卓越的临床获益。沙库巴曲缬沙坦不仅代表了心力衰竭药物治疗范式的重大突破, 更已确立其在 HFrEF 标准治疗方案中的基石地位。随着循证证据的持续积累和临床应用经验的不断丰富, 沙库巴曲缬沙坦为心力衰竭患者带来了更优的疾病管理前景, 并有望在 HFpEF、高血压及其他心血管疾病领域探索并拓展其重要治疗价值。

参考文献

- [1] Virani, S.S., Alonso, A., Benjamin, E.J., *et al.* (2020) Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **141**, e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000746>
- [2] James, S.L., Abate, D., Abate, K.H., *et al.* (2018) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **392**, 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- [3] Savarese, G., Becher, P.M., Lund, L.H., Seferovic, P., Rosano, G.M.C. and Coats, A.J.S. (2022) Global Burden of Heart Failure: A Comprehensive and Updated Review of Epidemiology. *Cardiovascular Research*, **118**, 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- [4] Dunlay, S.M., Redfield, M.M., Weston, S.A., Therneau, T.M., Hall Long, K., Shah, N.D., *et al.* (2009) Hospitalizations after Heart Failure Diagnosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 1695-1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.019>
- [5] Butler, J., Yang, M., Manzi, M.A., Hess, G.P., Patel, M.J., Rhodes, T., *et al.* (2019) Clinical Course of Patients with Worsening Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 935-944. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.049>
- [6] Gu, J., Noe, A., Chandra, P., Al-Fayoumi, S., Ligueros-Saylan, M., Sarangapani, R., *et al.* (2010) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LCZ696, a Novel Dual-Acting Angiotensin Receptor—Neprilysin Inhibitor (ARNi). *The Journal of Clinical Pharmacology*, **50**, 401-414. <https://doi.org/10.1177/0091270009343932>
- [7] Mangiafico, S., Costello-Boerrigter, L.C., Andersen, I.A., Cataliotti, A. and Burnett, J.C. (2012) 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>
- [8] Polhemus, D.J., Trivedi, R.K., Gao, J., Li, Z., Scarborough, A.L., Goodchild, T.T., *et al.* (2017) Renal Sympathetic Denervation Protects the Failing Heart via Inhibition of Neprilysin Activity in the Kidney. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2139-2153. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.056>
- [9] Mollace, V., Gliozzi, M., Capuano, A. and Rossi, F. (2017) Modulation of Raas-Natriuretic Peptides in the Treatment of HF: Old Guys and Newcomers. *International Journal of Cardiology*, **226**, 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.085>
- [10] Almuefle, A., Marbach, J., Chih, S., *et al.* (2017) Ejection Fraction Improvement and Reverse Remodeling Achieved with Sacubitril/Valsartan in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Patients. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **7**, 108-113.
- [11] Jessup, M., Fox, K.A.A., Komajda, M., McMurray, J.J.V. and Packer, M. (2014) PARADIGM-HF—The Experts' Discussion. *New England Journal of Medicine*, **371**, e15. <https://doi.org/10.1056/nejmp1410203>
- [12] Mogensen, U.M., Køber, L., Kristensen, S.L., Jhund, P.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., *et al.* (2017) The Effects of Sacubitril/Valsartan on Coronary Outcomes in PARADIGM-HF. *American Heart Journal*, **188**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.034>
- [13] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand, I.S., Ge, J., Lam, C.S.P., Maggioni, A.P., *et al.* (2019) Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655>
- [14] Vaduganathan, M., Mentz, R.J., Claggett, B.L., Miao, Z.M., Kulac, I.J., Ward, J.H., *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] Solomon, S.D., Zile, M., Pieske, B., Voors, A., Shah, A., Kraigher-Krainer, E., *et al.* (2012) The Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor LCZ696 in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Phase 2 Double-Blind Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **380**, 1387-1395. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61227-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61227-6)
- [16] Ruilope, L.M., Dukat, A., Böhm, M., Lacourcière, Y., Gong, J. and Lefkowitz, M.P. (2010) 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. *The Lancet*, **375**, 1255-1266. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61966-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61966-8)
- [17] Supasyndh, O., Sun, N., Kario, K., Hafeez, K. and Zhang, J. (2016) Long-Term (52-Week) Safety and Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Asian Patients with Hypertension. *Hypertension Research*, **40**, 472-476. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.151>
- [18] Cheung, D.G., Aizenberg, D., Gorbunov, V., Hafeez, K., Chen, C. and Zhang, J. (2018) Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Patients with Essential Hypertension Uncontrolled by Olmesartan: A Randomized, Double-Blind, 8-Week Study. *The Journal of Clinical Hypertension*, **20**, 150-158. <https://doi.org/10.1111/jch.13153>
- [19] Li, W., Gong, M., Yu, Q., Liu, R., Chen, K., Lv, W., *et al.* (2022) Efficacy of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor in Asian Patients with Refractory Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, **24**, 449-456. <https://doi.org/10.1111/jch.14454>
- [20] Haynes, R., Judge, P.K., Staplin, N., Herrington, W.G., Storey, B.C., Bethel, A., *et al.* (2018) Effects of Sacubitril/Valsartan versus Irbesartan in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Double-Blind Trial. *Circulation*, **138**, 1505-1514. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.034818>
- [21] Damman, K., Gori, M., Claggett, B., Jhund, P.S., Senni, M., Lefkowitz, M.P., *et al.* (2018) Renal Effects and Associated Outcomes during Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **6**, 489-498. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004>
- [22] Mc Causland, F.R., Lefkowitz, M.P., Claggett, B., Packer, M., Senni, M., Gori, M., *et al.* (2022) Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *European Journal of Heart Failure*, **24**, 1591-1598. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2421>
- [23] Curtain, J.P., Jackson, A.M., Shen, L., Jhund, P.S., Docherty, K.F., Petrie, M.C., *et al.* (2022) Effect of Sacubitril/Valsartan on Investigator-Reported Ventricular Arrhythmias in PARADIGM-HF. *European Journal of Heart Failure*, **24**, 551-561. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2419>
- [24] McMurray, J.J.V., Packer, M., Desai, A.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., Rizkala, A.R., *et al.* (2014) Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **371**, 993-1004. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077>
- [25] Rosano, G.M.C., Tamargo, J., Kjeldsen, K.P., Lainscak, M., Agewall, S., Anker, S.D., *et al.* (2018) Expert Consensus Document on the Management of Hyperkalaemia in Patients with Cardiovascular Disease Treated with Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibitors: Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal—Cardiovascular Pharmacotherapy*, **4**, 180-188. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy015>
- [26] Docherty, K.F., Vaduganathan, M., Solomon, S.D. and McMurray, J.J.V. (2020) Sacubitril/Valsartan. *JACC: Heart Failure*, **8**, 800-810. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.06.020>
- [27] Savarese, G., Stolfo, D., Sinagra, G. and Lund, L.H. (2021) Heart Failure with Mid-Range or Mildly Reduced Ejection Fraction. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 100-116. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>
- [28] Damman, K. and Testani, J.M. (2015) The Kidney in Heart Failure: An Update. *European Heart Journal*, **36**, 1437-1444. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>
- [29] Ibrahim, N.E., Song, Y., Cannon, C.P., Doros, G., Russo, P., Ponirakis, A., *et al.* (2019) Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction: Characterization of Patients from the PINNACLE Registry®. *ESC Heart Failure*, **6**, 784-792. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12455>