

# Опыт применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии», г. Екатеринбург

Gabinsky J. L., Rodionova N. Y.

## Application experience sacubitril/valsartan in patients with heart failure with Rtduced Ejection Fraction

### Резюме

Цель. Изучить влияние препарата сакубитрил/валсартана (Юперо) на параметры обратного ремоделирования левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), изменение толерантности к физической нагрузке, у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СННФВ), поступивших в Уральский институт кардиологии (УРИК).

Материалы и методы. Проанализированы данные 20 пациентов – мужчин, в возрасте  $55 \pm 1.2$  года. Все поступали в стационар УРИК по поводу прогрессирования сердечной недостаточности. Все исследованные были с СННФВ. В анамнезе 80% имели гипертоническую болезнь, 15% сахарный диабет 2 типа, 85% инфаркт миокарда, 45% гиперхолестеринемию. Оценены изменения показателей натрийуретического пептида (NT pro BNP), креатинина, клиренса креатинина, рассчитанной по формуле Crockroft-Cault, конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка, ФВЛЖ, объема левого предсердия, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6-минутной ходьбы), шкалы оценки клинического состояния при ХСН (шкала ШОКС) до приема препарата и спустя 6 и 12 месяцев приема сакубитрил/валсартана. Различия считались клинически - значимыми при  $p < 0.05$ .

Результаты. На фоне приема сакубитрил/валсартана получены достоверное уменьшение NT pro BNP через 12 месяцев приема. Терапия, основанная на приеме сакубитрил/валсартана ассоциировалась с достоверным увеличением ФВЛЖ, уменьшением КДР и КСР через 12 месяцев приема. Уменьшением ИММЛЖ и объема левого предсердия (ЛП), достоверным повышением толерантности к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной пробой), достоверным уменьшением количества баллов по шкале ШОКС спустя 12 месяцев приема.

Заключение. У пациентов с СННФВ, принимающих сакубитрил/валсартан в течение года, отмечается выраженное обратное ремоделирование левого желудочка, повышение ФВЛЖ, повышение толерантности к физическим нагрузкам

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, сакубитрил/валсартан, фракция выброса левого желудочка, конечный диастолический размер, конечный систолический размер

**Для цитирования:** Габинский Я.Л., Родионова Н.Ю., Опыт применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса, Уральский медицинский журнал, №05 (188) 2020, с. 50 - 55, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.13

### Summary

Aim. To study the effect of the drug sakubitril / valsartan (Uperio) on the parameters of the reverse remodeling of the left ventricle, the ejection fraction of the left ventricle (HFrEF), the change in exercise tolerance, in patients with heart failure with a low ejection fraction (HFrEF) who were admitted to the Ural Institute of Cardiology (URIC).

Materials and methods. The data of 20 patients — men aged  $55 \pm 1.2$  years — were analyzed. All were admitted to the hospital URIC about the progression of heart failure. All studied were with HFrEF. A history of 80% had arterial hypertension, 15% type 2 diabetes mellitus, 85% myocardial infarction, 45% hypercholesterolemia. Changes in indicators of the natriuretic peptide (NT pro BNP), creatinine, creatinine clearance calculated by the Crockroft-Cault formula, final diastolic size (LVEDD)

and final systolic size (LVESD) of the left ventricle, LVEF, volume of the left atrium, left ventricular myocardial mass index (LVMI), exercise tolerance (according to the test of a 6-minute walk), the clinical condition assessment scale for heart failure (SHOKS scale) before taking the drug and after 6 and 12 months of taking sacubitrile / valsartan. Differences were considered clinically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** A significant decrease in NT pro BNP was obtained after 12 months of administration while taking sacubitrile / valsartan. Sacubitrile / valsartan-based therapy has been associated with a significant increase in LVEF, a decrease in LVEDD and LVESD after 12 months of use. A decrease in LVMI and the volume of the left atrium, a significant increase in exercise tolerance (according to the test with a 6-minute breakdown), a significant decrease in the number of points on the SHOKS score after 12 months of admission.

**Conclusion** In patients with HFrEF taking sacubitrile / valsartan during the year, there is a pronounced reverse remodeling of the left ventricle, an increase in LVEF, and increased exercise tolerance

**Keywords:** chronic heart failure with a low ejection fraction, sacubitrile / valsartan, left ventricular ejection fraction, final diastolic size, final systolic size

**For citation:** Gabinsky J. L., Rodionova N. Y., Application experience sacubitril/valsartan in patients with heart failure with Reduced Ejection Fraction, Ural Medical Journal, No. 05 (188) 2020, p. 50 - 55, DOI 10.25694/URMJ.2020.05.13

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является глобальной проблемой системы здравоохранения, и ассоциирована с высокими показателями смертности и длительными госпитализациями [1]. ХСН — клинический синдром с типичными симптомами и признаками, развивающимися вследствие нарушения структуры и (или) функции сердца, приводящий к невозможности сердца обеспечить в покое или при нагрузке доставку кислорода в соответствии с потребностями организма [2].

Заболеваемость ХСН в последние годы неуклонно увеличивается. По данным Фремингемского исследования, в США число пациентов с ХСН среди людей старше 45 лет составляет 5 млн человек, причем ежегодно количество больных увеличивается на 400 тыс. человек [3,4]. По данным первого российского эпидемиологического исследования по СН ЭПОХА, распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации составляет 12,3 % [5].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с СН, прогноз у данной категории больных остаётся крайне неблагоприятным. Новое представление о лечении СН нашло отражение в появлении препарата нового класса - ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и не-прилизина (АПФИ).

По данным исследования PARADIGM-HF, включавшего 8442 больных с ХСН II–IV функционального класса (по Нью-Йоркской классификации, NYHA) с фракцией выброса  $< 40\%$ , двойной ингибитор не-прилизина и АТ1-рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) существенно превосходит ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) эналаприл как по снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации пациентов по поводу ХСН, так и по таким клиническим исходам, как общая смертность, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых и других заболеваний. При этом профиль безопасности препарата, оцениваемый по частоте выявления основных побочных эффектов (эпизоды гипотензии и ухудшения функции почек, гиперкалие-

мия и ангионевротический отек) примерно соответствует аналогичному показателю эналаприла [6, 7]. В связи с этим препарат был включен в обновленные международные и российские рекомендации по лечению СН [8,9].

Цель работы.

Оценить влияние препарата сакубитрил/валсартана (Юперо) на параметры обратного ремоделирования левого желудочка, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), изменение толерантности к физической нагрузке, у пациентов с СНнФВ.

## Материалы и методы

В исследование было включено 20 мужчин с СНнФВ, поступивших в стационар УРИК по поводу прогрессирования клиники сердечной недостаточности.

В исследование не включались пациенты с исходным систолическим артериальным давлением (САД)  $< 100$  мм.рт.ст, нарушением функции почек (расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) по Cockcroft-Cault  $< 30$  мл/мин/1.73 см<sup>2</sup>). Характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Первоначально до поступления в стационар принимали терапию, рекомендованную врачом (см. табл 2).

При назначении сакубитрил/валсартана (Юперо), пациентам отменяли иАПФ за 36 часов до приема первой таблетки сакубитрил/валсартана. Стартовая доза препарата колебалась от 50 мг 2р в день до 100 мг 2р в день. В дальнейшем титрация дозы препарата зависела от переносимости препарата и от уровня САД. Максимальную дозировку препарата 200 мг \* 2р/сут принимали 6 пациентов (30%), 10 пациентов (50%) получали сакубитрил/валсартан в дозировке 100 мг\* 2 р/сут, 4 пациента (20%) принимали дозировку 50 мг \* 2 р/сут. Дозировка препарата у данных пациентов не могла быть увеличена из-за склонности к гипотонии. 4 (20%) пациентов находились во II ФК по NYHA, 13 (65%) пациента в III ФК по NYHA, 3 (15%) в IV ФК.

Всем исследуемым пациентам были проведены стандартные лабораторные исследования: общий анализ

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	20 (100)
Возраст, годы	55±1.2
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (80)
Сахарный диабет, n (%)	3 (15)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	17 (85)
Фракция выброса левого желудочка, %	35±2
Гиперхолестеринемия, n (%)	9 (45)

Примечание\*  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение), если не указано иное

Таблица 2. Терапия, принимаемая пациентами до включения в исследование

Группа препаратов	Значение
Бета-блокаторы, n (%)	20 (100)
иАПФ/сартаны, n (%)	19 (95)
Петлевые диуретики, n (%)	18 (90)
Спиролактон, n (%)	16 (80)
Препараты аспирина, n (%)	11 (55)

Примечание\* иАПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей

Показатель	Исходно	<sup>1</sup> Через 6 месяцев	<sup>2</sup> Через 12 месяцев
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	106±29	93±19.5	83±16.5
рСКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	88±41.5	89.8±26.5	94±31
NT pro BNP, пг/мл	1803±2817	609±397	325±293

Примечание\*  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)

крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови, липидограмма, коагулограмма, исследование уровня NT pro BNP. Инструментальные исследования: электрокардиограмма, рентгенография лёгких, эхокардиография (ЭХО-КГ).

Результаты исследования проводились по изменению показателей NT pro BNP, креатинина крови, клиренса креатинина, рассчитанной по формуле по Cockcroft-Cault, конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка, фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6 - минутной ходьбы), шкалы оценки клинического состояния при ХСН (шкала ШОКС).

Все параметры оценивались исходно, через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами параметрической статистики с помощью программы Biostat 2008 5.0.1. Достоверность различия признаков оценивалась по критерию Стьюдента. Различия средних величин считались достоверными при  $p < 0.05$ .

## Результаты и обсуждение

За время наблюдения получены достоверные различия NT pro BNP через 12 месяцев исследования ( $p < 0.05$ ). Спустя 6 месяцев приема Юперии показатели данного лабораторного маркера уменьшились, однако достоверно не изменились ( $p = 0.02$ ). Что касается показателя креатинина и клиренса креатинина, то достоверных изменений этих лабораторных показателей не отмечено, но

отмечено уменьшение креатинина на 12% спустя 6 месяцев приёма препарата ( $p = 0.09$ ) и на 21.6% ( $p = 0.05$ ) после 12 месяцев приёма Юперии, повышение клиренса креатинина на 1.12% после 6 месяцев приёма ( $p = 0.02$ ) и на 6.3% спустя 12 месяцев приёма ( $p = 0.05$ ) сакубитрил/валсартана (см. Табл.3).

Исходно все пациенты имели низкую ФВЛЖ ( $< 40\%$ ), увеличенные полости левого желудочка и как следствие повышенные значения КДР и КСР, увеличенные полости ЛП, повышенный ИММЛЖ.

На фоне приёма сакубитрил/валсартана отмечены достоверные изменения исследуемых показателей после 12 месяцев приема препарата. Так, спустя 12 месяцев отмечено увеличение ФВЛЖ на 30% ( $p < 0.05$ ), снижение КДР на 13.1% ( $p < 0.05$ ), снижение КСР на 21.5% ( $p < 0.05$ ). Через 6 месяцев приёма Юперии показатели также изменялись: отмечалось увеличение ФВЛЖ на 16.5% ( $p > 0.05$ ), уменьшение КДР на 5.9% ( $p = 0.05$ ), КСР на 7.1% ( $p > 0.05$ ). Однако данные изменения были недостоверны.

Достоверных изменений ИММЛЖ и объёма полости ЛП среди исследуемых не получено.

Однако отмечено снижение ИММЛЖ на 6.6% ( $p > 0.05$ ) через 6 месяцев и на 9.2% спустя 12 месяцев ( $p = 0.05$ ), уменьшение объёма полости ЛП на 16.4% ( $p = 0.02$ ) и 24.4 % соответственно ( $p > 0.05$ ).

Таким образом, на фоне длительной терапии сакубитрил/валсартаном, наблюдалось улучшение сократительной способности левого желудочка, уменьшение объёмов левых камер сердца.

Полученные данные представлены на рисунках 1, 2.

За время наблюдения отмечено повышение толерантности к физической нагрузке (увеличение пройденной дистанции в тесте 6 минутной пробы) с  $245 \pm 25$  м до  $295 \pm 32$  м ( $p > 0.05$ ) после 6 месяцев приёма и до  $353 \pm 36.6$  м после 12 месяцев приёма ( $p < 0.05$ ).

Также отмечено уменьшение количества баллов по шкале ШОКС с  $5 \pm 1$  до  $4 \pm 1$  баллов ( $p=0.02$ ) через 6 месяцев приёма и до  $2 \pm 1$  балл ( $p < 0.05$ ) спустя 12 месяцев приёма препарата Юперо.

Фармакологические эффекты, возникающие под влиянием сакубитрила, связаны с подавлением активности неприлизина (нейтральной эндопептидазы (НЭП)), который участвует в метаболизме НУП и других вазоактивных пептидов, включая вазодилаторы брадикинин, аденомедуллин и вазоконстрикторы ангиотензин (Анг) II и эндотелин-1 [10].

Ключевую роль в действии сакубитрила на сердечно-сосудистую систему и почки играет активация системы НУП, прежде всего, предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и мозгового натрийуретического

пептида (МНП), которые синтезируются преимущественно кардиомиоцитами предсердий и, в меньшей степени, желудочков и выделяются в кровь в ответ на нарастающее напряжение сердечной стенки. Оба пептида реализуют свои эффекты в клетках-мишенях через возбуждение гуанилатциклазных рецепторов А-типа (ГЦР-А), вызывающих повышение активности трансмембранной гуанилатциклазы (ГЦ), увеличение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активацию протеинкиназы G [11].

В формирование биологических эффектов сакубитрила и других ингибиторов НЭП вовлекается также натрийуретический пептид С-типа (СНП), который продуцируется не только клетками эндотелия сосудов, но и кардиомиоцитами, клетками почечных канальцев и других органов и тканей. СНП специфически взаимодействует с гуанилатциклазными рецепторами В-типа (ГЦР-В), возбуждение которых в конечном итоге также связано с активацией ГЦ/цГМФ/протеинкиназа G- сигнального пути [12]. ГЦР-А и ГЦР-В опосредуют все основные эффекты НУП в клетках-мишенях. Это, прежде

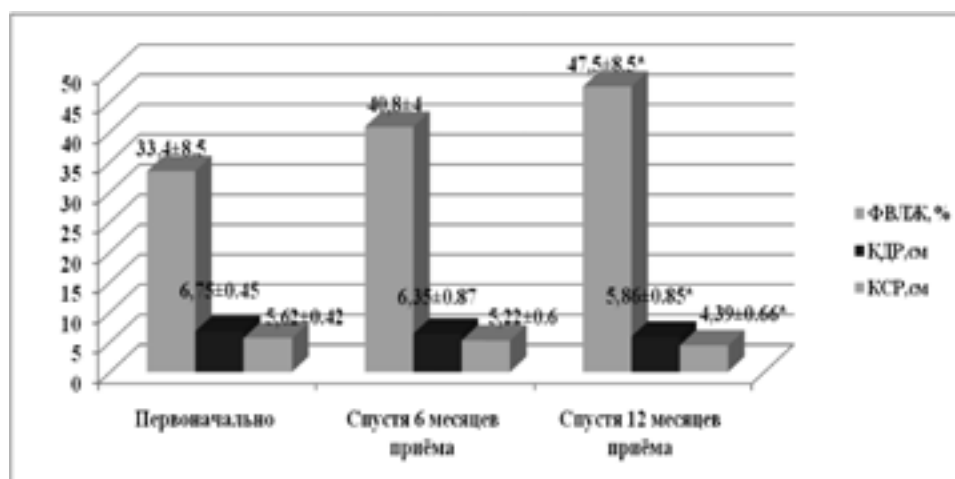


Рисунок 1. Динамика параметров сократительной способности левого желудочка

Примечание\* \*-  $p < 0.05$ ,  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)

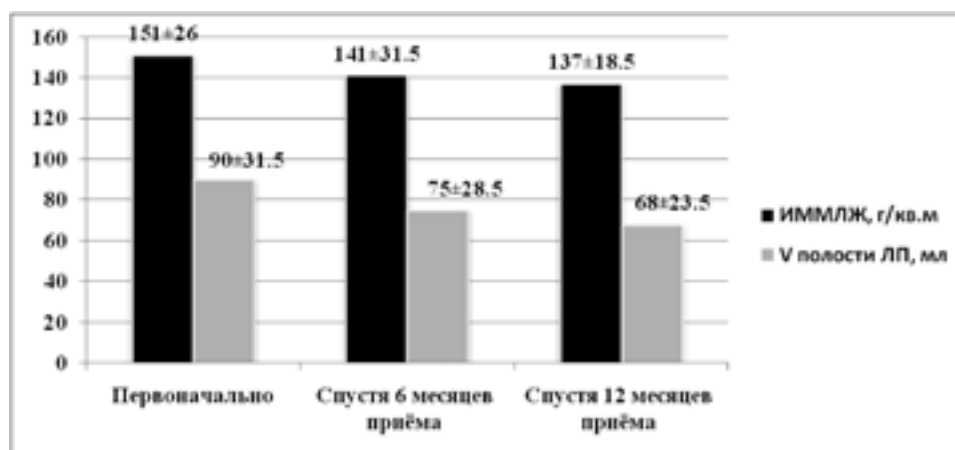
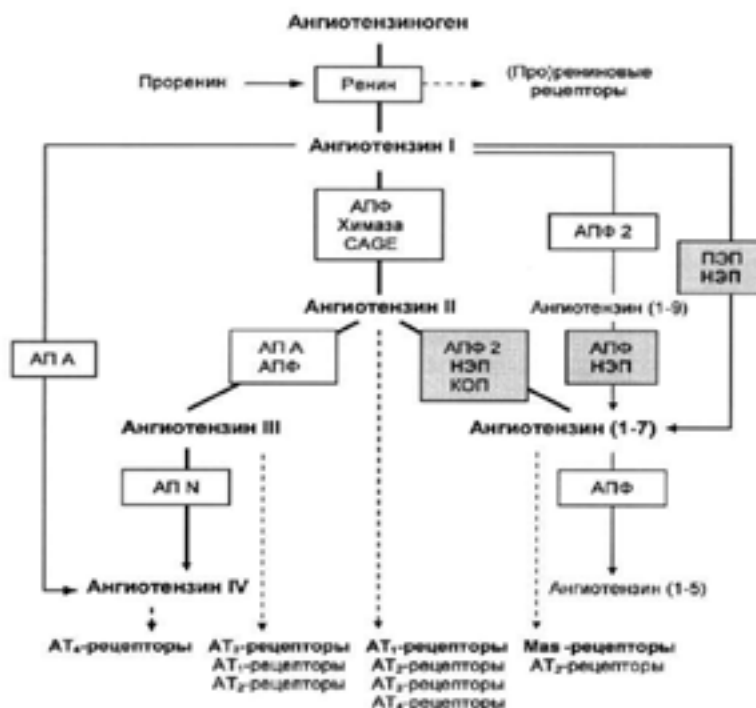


Рисунок 2. Динамика изменения ИММЛЖ и объёма полости левого предсердия

Примечание:  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение)



**Рисунок 3. Участие neprilизина (нейтральной эндопептидазы) в метаболизме пептидов ренин - ангиотензиновой системы**

*Примечание: АПФ, АПФ-2 — ангиотензин-I-превращающие ферменты; SAGE — чувствительный к химостатину фермент, генерирующий ангиотензин II; ПЭП — пролиловая эндопептидаза; НЭП — нейтральная эндопептидаза; КОП — карбоксипептидаза; АПА — аминопептидаза А; АП N — аминопептидаза N. Жирным шрифтом выделены подтипы AT-ангиотензиновых рецепторов, специфически чувствительные к соответствующим эффекторным пептидам ренин-ангиотензиновой системы*

всего, ослабление фибротического и гипертрофического повреждения миокарда, вазодилатация, угнетение пролиферации гладкомышечных клеток, антитромботическое и антиатеросклеротическое действие в сосудах [13], снижение секреции ренина, угнетение реабсорбции натрия в почках и ослабление склероза клубочков, канальцев и околоканальцевого интерстиция [14] (Рис.3)

Эта гипотеза была подтверждена в ретроспективном исследовании Almuflesh и проспективном одномоментном исследовании Kalantary, которые заключались в назначении сакубитрил/валсартана против иАПФ пациентам с низкой ФВЛЖ. Исследования проводились среди 40 пациентов. Было показано, что сакубитрил / валсартан уменьшает смертность и количество госпитализаций у пациентов с СНнФВ. Проведена оценка влияния сакубитрил/валсартана на фракцию выброса левого желудочка и параметры обратного ремоделирования левого желудочка (изменение КДР, КСР, ИММЛЖ) и ЛП первоначально и через 3 месяца после приёма сакубитрил/валсартана. Отмечено изменение КСР (в среднем на 3,50 мм, 95% ДИ 5,56, 1,44), КДР (в среднем на 2,42 мм, 95% ДИ 3,06, 1,78), объёма ЛП (в среднем на 7,59 мл, 95% ДИ 14,03, 1,14) и ИММЛЖ (в среднем на 14,44 г/м<sup>2</sup>, 95% ДИ 22,61, 6,27) достоверно уменьшались у пациентов с СНнФВ.

Также в ходе исследований выявлено увеличение дистанции теста 6-минутной ходьбы ( $428 \pm 105$  против

$451 \pm 115$  м;  $p = 0,006$ ) через 3 месяца [15,16].

В исследовании Maugin у 80 пациентов (средний возраст 59 лет; мужчины 76%) через 3 мес терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалось значимое повышение ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ 86% пациентов получали целевую дозу (97/10 мг), 8% – половину максимальной дозы (49/51 мг), и 2% – низкую дозу (24/26 мг) сакубитрил/валсартана. На фоне терапии отмечалось значительное снижение размеров и объемов ЛЖ: конечный диастолический размер (КСР) – с  $67,2 \pm 8,6$  до  $64,8 \pm 10,9$  мм ( $p=0,003$ ), КДО – с  $218,8 \pm 79,1$  до  $204,1 \pm 79,3$  мл ( $p<0,001$ ), КСО – с  $158,9 \pm 68,0$  до  $142,7 \pm 70,1$  мл ( $p<0,001$ ). Фракция выброса увеличилась на 18% ( $28,4 \pm 7,7$  против  $31,9 \pm 8,2\%$ ;  $p<0,0011$ ), глобальная продольная деформация увеличилась на 9% ( $7,4 \pm 2,7$  против  $8,8 \pm 3$ ;  $p=0,002$ ). Также регистрировалось уменьшение объема ЛП (индекс объема ЛП снизился с  $43,7 \pm 15,2$  до  $39,5 \pm 13,9$  мл/м<sup>2</sup>;  $p=0,005$ ) и систолического давления в легочной артерии (с  $42,5 \pm 12,3$  до  $38,8 \pm 12,0$  мм рт.ст.;  $p=0,012$ ) [17].

На фоне терапии АРНИ произошло уменьшение ИММЛЖ по сравнению с олесартаном у пациентов с эссенциальной гипертензией (средняя разница  $4,04$  г/м<sup>2</sup>, 95% ДИ  $4,75, 3,33$ ) после 3-месячного наблюдения, и эффект длился как минимум 13 месяцев (исследование PARAMETER).

## Заключение

В настоящей работе было продемонстрировано положительное влияние сакубитрил/ валсартана на сократительную способность левого желудочка, состояние левых камер сердца, толерантность к физическим нагрузкам у пациентов с СНнФВ. ■

**Габинский Ян Львович, Родионова Наталия Юрьевна** ГБУЗ СО «Уральский институт кардиологии». Автор, ответственный за переписку: Родионова Н. Ю. 620063, г. Екатеринбург, ул. 8-е Марта, 78А, miss.burdakova2010@yandex.ru

## Литература:

1. Tavazzi L., Senni M., Metra M., et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: the one-year follow-up results of IN-HF outcome registry. *Circ Heart Fail.* 2013;6:473-81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161.
2. Атрощенко, Е. С. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Е. С. Атрощенко, Е. К. Курлянская. — Минск, 2010. — 64 с.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — № 7 (81). — С. 1–94.
4. Оганов, Р. Г. Национальные клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. — М.: МЕДИ Экспресс, 2009. — 389 с.
5. Карташова, А. Сердечная недостаточность сегодня и завтра — нерешенные вопросы и приоритетные направления / А. Карташова // Сердечная недостаточность. — 2009. — № 2 (07). — С. 29–34
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993–1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Cong J, Lefkowitz MP, Rizkala A et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54–61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748.
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(27):2129–200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
9. Mareyev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P. Chronic heart failure (CHF) Clinical recommendations (2016). Available at: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Checked by Apr 16, 2018 (In Russ.) [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Клинические рекомендации (2016). Доступно на: <http://scardio.ru/content/Guidelines/SSHF-Guidelines-rev.4.0.1.pdf>. Проверено 16.04.2018].
10. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J.* 2011;278(11):1808–1817. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08082.x
11. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic peptides in the regulation of cardiovascular physiology and metabolic events. *J Am Heart Assoc.* 2015;4: e002423. doi: 10.1161/JAHA.115.002423.
12. Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors. *Physiol. Reviews.* 2016;96(2):751–804. doi:10.1152/physrev.00022.2015.
13. Ichiki T, Izumi R, Cataliotti A, Larsen AM, Sandberg SM, Burnett JR. Endothelial permeability in vitro and in vivo: protective actions of ANP and omapatrilat in experimental atherosclerosis. *Peptides.* 2013;48:21–26. doi:10.1016/j.peptides.2013.07.020.
14. Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kawabara A, Horio T et al. Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor of atrial and B-type natriuretic peptides. *Clin Exp Nephrol.* 2015;19(2):197–207. doi:10.1007/s10157-014-0982-1.
15. Almuflleh A, Marbach J, Chih S, Stadnick E, Davies R, Liu P, Mielniczuk L. Ejection fraction improvement and reverse remodeling achieved with Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction patients. *Am J Cardiovasc Dis.* 2017; 7:108-113.
16. Kalantari S, Medvedofsky DM, Grinstein JG, Tayazime ST, Kim GK, Sarswat NS, Raikelkhar JR, Smith BS, Maffessanti FM, Beiser DB, Ward PW, Uriel NU. Remodel: Demonstration of Reverse Remodeling Effects of sacubitril/valsartan. *Eur J Heart Fail.* 2017; 20:36-37.
17. Maurin V, Canu A, Bernard A, Lafitte S, Picard F. Early reverse remodeling and improvement of echo parameters after introduction of sacubitril/valsartan in 80 stable and well treated HFrEF patients. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19:296.