

# ANGIOTENSINRESEPTOR-NEPRILYSININHIBITORER (ARNI) - BAKGRUNN OG KLINISK BRUK

*Thomas G. von Lueder<sup>1,2</sup>, Arne Westheim<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål, <sup>2</sup>Centre of Cardiovascular Research and Education in Therapeutics, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Alfred Hospital, Melbourne, Australia*

Kardiovaskulær sykdom som hjertesvikt og hypertensjon er de mest vanlige årsaker til død og sykkelighet i den vestlige verden (1, 2). Minst en fjerdedel av den voksne befolkningen i verden har hypertensjon, og andelen forventes å vokse. Mange hypertenikere er ikke klar over at de lider av høyt blodtrykk, og en betydelig andel av dem som får behandling når ikke anbefalte blodtrykksmål.

Hjertesvikt forekommer hos mellom 1 % og 4 % av befolkningen, med hypertensjon og iskemisk hjertesykdom som de viktigste årsakene. Det er økende forekomst av hjertesvikt, delvis pga. den generelle aldringen i befolkningen og delvis pga at flere opplever akutt hjerteinfarkt og andre predisponerende tilstander (3, 4). Data fra Sverige viser at prognosen ved hjertesvikt er minst like dårlig enn for flere av de hyppigste kreftformene hos både kvinner og menn (5). Kostnadene som kardiovaskulær sykdom påfører samfunnet, er betydelige og økende, og kostnadene relatert til innleggelse for hjertesvikt står for en betydelig andel av helseutgiftene i den vestlige verden.

## Nevrohumoral aktivering ved kardiovaskulær sykdom

Nevrohormonale systemer som renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) og det sympatiske nervesystemet er sentrale ved utvikling og progresjon av hjertesvikt og hypertensjon. Fra et evolusjonistisk perspektiv har disse systemene sikret overlevelse ved f.eks. å sørge for vasokonstriksjon ved akutt blodtap eller tilbakeløse vann og salt ved dehydrering. Kronisk overaktivering er ofte en følge av livsstilsfaktorer eller sykdom (hypertensjon; hjerteinfarkt) og

medfører patologisk hypertrofi og fibrose i kardiovaskulært vev med progresjon av kardiovaskulær sykdom med endeorganskade og hjertesvikt som resultat. For en rekke medikamenter som blokkerer RAAS og det sympatiske nervesystemet foreligger det omfattende dokumentasjon på reduksjon av viktige kliniske endepunkter ved hjertesvikt og annen kardiovaskulær sykdom (6-7). På tross av adekvate doser med disse medikamentene er det fortsatt en uakseptabelt høy forekomst av kliniske hendelser fordi sykdommen progredierer hos mange pasienter. Dette trodde man opprinnelig skyldtes utilstrekkelig blokkering av RAAS. Av den grunn ble det gjort studier med kombinasjon av ulike RAAS-blokkere (angiotensin konverterende enzym (ACE)-hemmer + angiotensin 2-reseptorblokker (ARB), ACE-hemmer + renin-antagonist). Fellesnevner for disse medikamentkombinasjonene er at den kliniske effekten ikke var bedre, men dobbelblokkering av RAAS medførte mer bivirkninger (9).

## Natriuretiske peptider og neprilysin (NEP)

En naturlig motspiller mot RAAS og det sympatiske nervesystemet er det natriuretiske peptidsystem som er kroppens mest potente blodtrykkssenkende nevrohormonale system, med peptidhormonene atrial (ANP), brain (BNP) og C-type (CNP) natriuretisk peptid (10). Natriuretiske peptider skilles ut fra hjertemuskelceller som følge av økt veggensjon (strek/belastning) og øker renal utskillelse av vann og salt (11). I tillegg til den gunstige hemodynamisk effekten motvirkes skadelige effekter på grunn av overaktivering av RAAS og det sympatiske

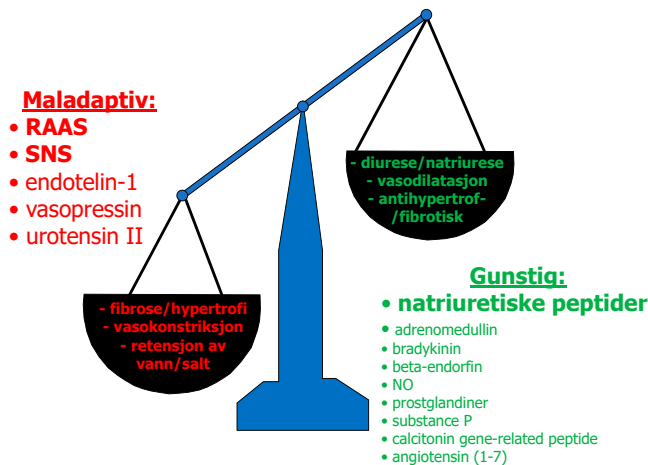
nervesystemet som fibrose og hypertrofi i hjerte, nyrer og blodkar (for mekanisme, se figur 1). Sirkulerende natriuretiske peptider fjernes hovedsakelig enten ved at de bindes til en spesifikk klareringsreseptor eller brytes ned av enzymet neprilysin (NEP, også kalt neutral endopeptidase 24.11., enkephalinase, EC 3.4.24.11, atriopeptidase mm.) (12). Ved hjertesvikt og annen kardiovaskulær sykdom foreligger det en relativ mangel på natriuretiske peptider som følge av økt nedbryting (via enzymet NEP) samt økt forbruk. Følgen er en ubalanse mellom de gunstige og maladaptive neurohormoner (figur 1). Hemming av NEP med såkalte NEP-inhibitorer øker mengden av de natriuretiske peptider og er derfor blitt utviklet som et terapeutisk prinsipp (13, 14). NEP er en hovedsakelig en membranbundet metallopeptidase som finnes mange steder i kroppen som i sentralnervesystemet, endotel og nyrer. Selv om NEP har preferanse for natriuretiske peptider er dette et «promiskøst» enzym med over 50 dokumenterte substrater, hvorav flere med kardiovaskulære effekter (tabell 1) (15). Det finnes også

en løselig form av NEP bl.a. i plasma og spinalvæske. NEP er én av minst syv enzymer i neprilysinfamilien som alle er membranbundet, såkalt sink-metallopeptidaser. Hva angår substrat- og vevsspesifisitet er det en del overlapping (ensymredundans) mellom de ulike enzymene i neprilysinfamilien og beslektetede familier. Eksempelvis kan det kardilaterende hormonet bradykinin brytes ned av både NEP, endotelin-konverterende enzym-1, ACE og amininopeptidase.

## NEP-inhibitorer og kombinerte RAAS-NEP-blokkere

Den første NEP-hemmeren thiorphan ble utviklet mot slutten av 1970-tallet, fulgt av phosphoramidon, ecadotril, candoaxtril og i 1995 sacubitril (13). Ved hjertesvikt observerte man reduksjon i venstre ventrikkels fyllingstrykk og økt diurese etter behandling med flere NEP-hemmere, men i motsetning til sløfydiuretika (furosemid) syntes disse å aktivere RAAS (dvs. økning av aldosteron og renin) i mindre grad (16, 17). Effekten av NEP-hemmerne på blodtrykket var derimot skuffende. Selv om NEP-hemming økte nivåene av natriuretiske peptider både eksperimentelt og hos pasienter, var den samlede effekten på blodtrykk og vasokonstriksjon heller beskjeden, sannsynligvis som følge av at NEP har affinitet for både vasokonstriktoriske og vasorelaxerende peptider (18) (figur 2).

Den fulle gevinsten av NEP-hemmere fikk man først tatt ut da disse ble kombinert med RAAS-blokkere. Slike kombinasjonsblokkere hemmer RAAS og samtidig gjenopprettes eller forsterkes den gunstige effekten til natriuretiske peptider (13, 19). I den første medikamentgruppen kombinerte man ACE- og NEP-hemmere (de såkalte vaso-peptidase-inhibitorer), som omapatrilat og

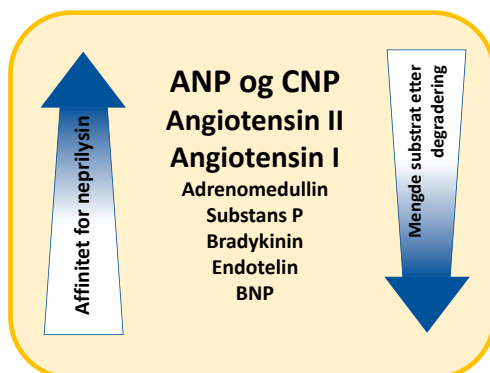


Figur 1. Neurohormonal ubalanse ved hjertesvikt og annen kardiovaskulær sykdom

Tabell 1. Effekt av NEP-hemming på kardiovaskulære hormoner

Gunstig hormoner	NEP-hemmer	Maladaptive hormoner	NEP-hemmer
ANP, BNP, CNP	↑	angiotensin- II	↑
adrenomedullin	↑	aldosteron	↓
bradykinin	↑	renin	↓
endorfiner	↑	endotelin-1	↑

sampatrilat med flere (20). Omapatrilat er den best studerte og hadde bedre blodtrykkssenkende effekt enn ACE-hemmeren lisinopril hos hypertonicere. Dessuten forelå lovende fase 2-data fra korttidsbehandling av pasienter med hjertesvikt (21, 22). Omapatrilat ble også testet mot enalapril med nøytralt resultat i en stor prospektiv randomisert studie på pasienter med hjertesvikt (NYHA-klasse II-IV) og redusert ejeksjonsfraksjon (ejeksjonsfraksjon < 30 %). Man fant dessuten økt forekomst av angioødem (hvorav noen livstruende tilfeller) i samtlige studier, hvorfor videre utvikling av vasopeptidase-inhibitorer ble stanset (23). Mekanismen bak overhyppigheten av angioødem er trolig opphopning av bradykinin fordi omapatrilat hemmer enzymene ACE, NEP og aminopeptidase P som normalt bryter ned bradykinin (24).



Figur 2. Affinitet av neprilysin for ulike substrater.

## Angiotensinreseptor-neprilysininhibitorer (ARNi)

En logisk videreutvikling etter vasopeptidase-inhibitorer var å kombinere NEP-hemmer med ARB (i stedet for ACE-hemmer), ettersom ARB i mindre grad øker bradykinin. Første angiotensinreseptor-neprilysin-inhibitor (ARNi), og så langt eneste i klinisk bruk, er sakubitril-valsartan (tidligere LCZ696). Sakubitril-valsartan er en kombinasjon av valsartan (en ARB) og NEP-hemmeren AHU377 (sakubitril). Sakubitril er et inaktivt prodrug som etter peroral inntak blir til den aktive neprilysin-hemmeren ved navnet LQ657 (figur 3). Farmakokinetiske studier med sakubitril-valsartan

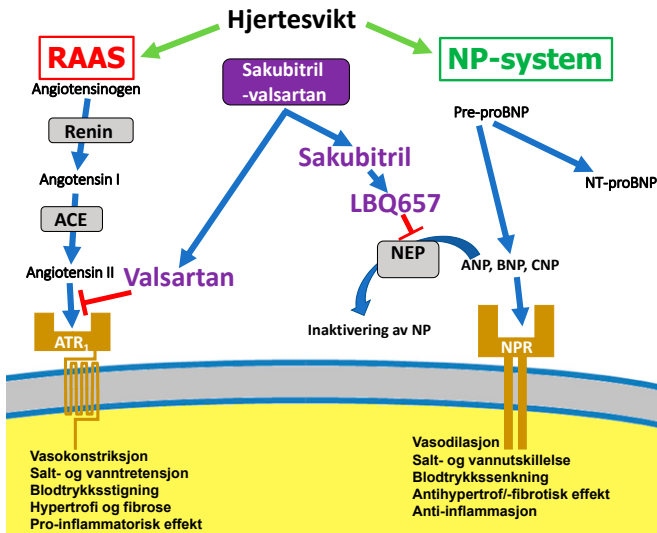
bekreftet samtidig hemming av RAAS og økning av natriuretiske peptider (25). Prekliniske studier viste gunstige effekter ved eksperimentell myokardial hypertrofi og fibrose, hypertensjon og hjertesvikt som synes å bero på økt diurese, økt natriurese og forsterket antihypertrofe og antifibrotisk effekt på hjerte og nyreceller sammenlignet med enkel blokkade av angiotensinreseptoren (19, 25-30).

Hos forsøksdyr med hypertensjon reduserte sakubitril-valsartan blodtrykk, ugunstig myokardhypertrofi, inflammasjon samt dysfunksjon og remodellering av blodkar mer enn ARB alene (valsartan) (31). Effekten var uavhengig om forsøksdyrene ble matet med saltrik eller saltfattig kost.

Enzymet NEP har som ovennevnt meget bred substratspesifisitet og inngriper gjerne i flere trinn av peptidsyntese og nedbryting. Sakubitril, som de fleste metallopeptidasehemmere, er ikke utelukkende NEP-selektiv, men hemmer flere andre enzymer. Blant NEP-substratene er det flere peptider med kardiovaskulær virkning. Det er således mulig at de positive effektene skyldes flere mekanismer enn økning av natriuretiske peptider. Ferske data tyder på at sakubitril kan øke nivå av beta-endorfin og føre til bedre yteevne ved eksperimentell hjertesvikt (32). Dessuten kan økning av adrenomedullin, bradykinin, substans P, endorfiner, enkefalin og andre gunstige vasoaktive peptidhormoner tenkes å bidra til de dokumenterte kliniske gevinstene med ARNi. Det gjennstår mye mekanistisk arbeid, og det er rivende utvikling av NEP-selektive og substratspesifikke enzymhemmere.

## ARNi ved hypertensjon

Den første kliniske studien med en ARNi ble gjennomført hos 1328 hypertonicere som ble randomisert til 8 ulike grupper (33). Studien undersøkte den blodtrykkssenkende effekt av tre ulike doser av ARB-en valsartan, tre ulike doser av sakubitril-valsartan (med samme dose valsartan som i ARB-armen), én dose av neprilysin-hemmeren AHU377 alene og placebo. Oppfølgingsperioden var kort med bare 8 ukers behandling etter en forutgående 4 ukers introduksjonsfase (hhv. 2 ukers «utvasking», så 2 uker placebo-innkjøring). Hos de 1215 (av 1328 randomiserte) pasienter som



Figur 3. Virkningsmekanisme og effekt av angiotensin-reseptor neprilysin-inhibitor.

gjennomførte 8 ukers behandling reduserte sakubitril-valsartan primærendepunktet «gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk» (målt på legekontor) mer enn valsartan alene. Studien var selv sagt for kort og for liten til å kunne belyse effekter på kliniske endepunkter. Ingen substudie har blitt publisert fra dette materialet. En lignende, dog mindre (n=389) studie hos asiatiske hypertensjonere undersøkte effekten av sakubitril-valsartan på 24-timers blodtrykkverdier over en 8 ukers periode (34). Studien brukte merkelig nok ingen aktiv komparator og viste - ikke overraskende - en doseavhengig blodtrykkssenkende effekt av sakubitril-valsartan versus placebo. I begge hypertensjonsstudiene var sakubitril-valsartan veltolerert, og det forekom ingen økning i angioødem eller andre alvorlige bivirkninger. En nylig metaanalyse konkluderte også med bedre blodtrykkssenkende effekt med ARNi versus ARB (35). På tross av mange positive signaler har det hittil ikke blitt gjort eller planlagt en tilstrekkelig stor studie som kan belyse effekten av sakubitril-valsartan - det hittil mest potente blodtrykkssenkende medikament - på klinisk relevante endepunkter hos hypertensjonere. Denne unnlatheten er beklagelig gitt den enorme globale utfordringen som foreligger med å få kontroll på hypertensjonspandemien (36, 37).

## ARNi ved hjertesvikt

De første studien som studerte effekten av ARNi ved hjertesvikt, PARAMOUNT-HF, kom omtrent to år etter Ruilops ovennevnte hypertensjonsstudie. PARAMOUNT-HF var en fase 2-studie (n=301) som randomiserte pasienter med hjertesvikt med normal eller bevart EF (HFpEF) i NYHA-funksjonsklasse II-III og forhøyet NT-proBNP (> 400 pg/ml) til enten valsartan eller sakubitril-valsartan i forhold 1:1 (38). Primærendepunkt var endring av NT-proBNP etter 12 ukers oppfølging. I motsetning til biologisk aktiv BNP er nemlig

NT-proBNP ikke et substrat for neprilysin og fungerer derfor utmerket som et surrogat for venstre ventrikkels fylningstrykk. Studien kom positivt ut. Dessuten opplevde flere pasienter i ARNi-gruppen klinisk bedring. Omlag 20 % av pasientene hadde EF < 50 % og ville i hht. gjeldende retningslinjer for hjertesvikt i dag blitt gradert som «midrange» EF (HFmrEF), ikke HFpEF.

Etter mange år med negative hjertesviktstudier ble så PARADIGM-HF studien lagt frem under ESC-kongressen i 2014 og publisert (39). PARADIGM-HF er den største studien som er gjennomført hos pasienter med hjertesvikt. Studien sammenlignet sakubitril-valsartan med gullstandard, ACE-hemmeren enalapril, hos 8436 stabile og velmedisinerte polikliniske pasienter med hjertesvikt i NYHA-klasse II-III med redusert EF (HFrEF). Etter bare 27 (i stedet for 34) måneder ble studien avsluttet prematurt pga. overveldende gevinst. Studien viste omlag 20 % reduksjon av det kombinerte primærendepunktet kardiovaskulær dødelighet eller sykehusinnleggelse på grunn av forverret hjertesvikt. Det var også signifikant lavere kardiovaskulær og total dødelighet i sakubitril-valsartangruppen i tillegg til bedring i NYHA-klasse og livskvalitet og mindre utvikling av nysesvikt. Sakubitril-valsartan fikk ved behandling av

HFrEF en klasse IB-anbefaling i de følgende ESC-retningslinjene, men noe overraskende først etter at man har forsøkt behandling med ACE-hemmer (7). Flere titalls prespesifiserte analyser fra PARADIGM-HF har siden blitt publisert. Effektmålene er gjennomgående positiv for sakubitril-valsartan versus enalapril og gjennomgående positiv på tvers av subgruppene.

Basert på tidligere positive studier var det naturlig å studere effekten av sakubitril-valsartan ved HFpEF. Ved HFpEF er det ingen medikamentell behandling som har medført reduksjon av endepunkter. Under årets ESC-kongress ble resultater fra PARAGON-HF, en internasjonal multisenterstudie med nordisk deltagelse, presentert (40, 41). Studien kom negativt ut og omtales nærmere i eget kongressreferat.

Ved akutt hjertesvikt mangler vi effektive medisiner, og mange intervensjonsstudier har vært negative. Sakubitril-valsartan ble nylig testet i en biomarkørstudie hos pasienter (n=881) med akutt dekompensert hjertesvikt og redusert EF (< 40 %) (42). Studien viste større reduksjon av gjennomsnittlig NT-proBNP-verdi mellom uke 4 og 8 etter innleggelsen (primæreendepunkt) i pasientgruppen som ble behandlet med sakubitril-valsartan sammenlignet med enalapril, tydende på lavere fylningstrykk. Forekomst av økende nyresvikt, symptomatisk hypotensjon, hyperkalemi og angioødem var likt i begge armer.

## UTILSIKTEDE EFFEKTER OG KLINISK BRUK

### Nyrefunksjon

Data fra PARAMOUNT-HF og PARADIGM-HF viste at sakubitril-valsartan forsinket reduksjon av nyrefunksjon over tid, uansett om pasientene i utgangspunktet hadde nyresvikt eller ikke (43, 44). Denne nefroprotektive effekten syntes å være spesielt uttalt hos diabetikere, en pasientgruppe med veldig høy risiko (45). Dessuten så man bedre toleranse for mineralokortikoidreseptor-antagonister (MRA) i ARNi-behandlingsarmen. MRA innehar klasse

IA-anbefaling ved HFrEF, men brukes altfor lite i klinisk hverdag pga. fare for hyperkalemiutvikling. Hos de 56 % av pasientene i PARADIGM-HF som brukte MRA forekom det sjeldnere hyperkalemi under behandling med sakubitril-valsartan sammenlignet med enalapril, noe som ytterligere tyder på bedre nefroproteksjon (46). Polyfarmasi er vanlig hos hjertesviktspasienter, og dette funnet er således klinisk svært relevant. En metaanalyse av rene RAAS-blokkere versus kombinerte RAAS-NEP-hemmere (med data fra PARADIGM-HF) viste også betydelig lavere forekomst av nyresvikt hos pasienter på behandling med sakubitril-valsartan (47). Samme observasjon er gjort i PARAGON-HF som kan tyde på at sakubitril-valsartan utøver en spesifikk nefroprotektiv effekt som overgår ren RAAS-hemming og som er uavhengig av renal hemodynamikk (41). Dette underbygges av eksperimentelle data (29).

### Angioødem, Alzheimers sykdom og angiogenese

I en mekanistisk dyreeksperimentell studie viste behandling med ARNi ingen økt tendens til angioødem sammenlignet med ARB alene mens vasopeptidase-inhibitor (ACE+NEP-hemming) induserte angioødem (26). I alle kliniske hjertesviktstudier med sakubitril-valsartan har det forekommet generelt svært få tilfeller av angioødem, mulig pga. utstrakt pasientseleksjon. Med sakubitril-valsartanbehandling var det nominelt flere tilfeller, men alle sammen ble vurdert som milde av egen endepunktkomite for angioødem. I vanlig klinisk praksis må man dog regne med å se noen tilfeller ved bruk av ARNi ettersom en mindre selektert gruppe eksponeres over lengre tid enn i studiene. For å minske risikoen for angioødem må eventuelle ACE-hemmere seponeres minst 36 timer i forveien før oppstart med ARNi.

NEP er involvert i nedbryting av beta-amyloidpeptider i hjernen. Man har derfor vært bekymret for at NEP-hemming kan føre til økt deponering av beta-amyloid og derved utvikling av Alzheimers sykdom. En substudie sammenlignet kognitiv funksjon i PARADIGM-HF versus tre andre store hjertesviktstudier (CORONA, ATMO-

SPHERE, Val-HeFT). Forfatterne fant ingen økt forekomst av demens etter behandling med sakubitril-valsartan (48). Oppfølgingen er selvsagt for kort til sikkert å kunne utelukke en slik effekt. Levetiden ved hjertesvikt er vanligvis kortere enn latenstiden for en slik effekt på kognitive funksjon. Dessuten er hjertesvikt i seg selv en risiko for svekket kognitiv funksjon.

Nydannelse av blodkar (neoangiogenese) er essensielt for tumorvekst (18). Hemming av NEP har blitt vist å øke neoangiogenese og fremme invasiv tumorvekst ved ulike celle- og dyreeksperimentelle modeller. Om slike, ofte vertsspesifikke, mekanismer har relevans hos mennesker er fullstendig uavklart. Kliniske data tyder så langt ikke på økt forekomst eller progresjon av kreft ved bruk av NEP-hemmere.

## Klinisk bruk

Ut ifra dokumentert klinisk nytteeffekt og gjeldende retningslinjer for HFrEF er det et betydelig underforbruk av sakubitril-valsartan. Dette har blitt påpekt av ledende skikkelser innen hjertesviktfeltet (49, 50). Noe kan skyldes den potente blodtrykkssenkende effekten. Ved oppstart av behandling med sakubitril-valsartan går blodtrykket ofte mer ned enn ved behandling med ARB eller ACE-hemmer. Symptomatisk hypotensjon er den klart viktigste akutte bivirkningen, og man bør være varsom, spesielt ved systolisk blodtrykk omkring 100 mm Hg og lavere. Laveste startdose bør velges til marginale hjertesviktpasienter. Dersom det er usikkert om en sårbar hjertesviktpasient tolererer seponering av RAAS-blokker (dvs. ACE-hemmer) i 36 timer før oppstart med ARNi, kan det gis vanlig ARB (valsartan) i overgangsfasen. Elektrolytter og nyrefunksjonsprøver anbefales kontrollert de første ukene og under dosejusteringer selv om studiedata tyder på bedre nyrebeskyttelse enn konvensjonelle RAAS-blokkere. Særlig klinisk årvåkenhet bør utvises for nyttelomme svelg- og luftveissymptomer.

## Oppsummering

Utvikling av den nye medikamentgruppen ARNi er resultat av flere tiår med forskning på neprilysinhemmere. Etter nærmere ti års bruk i studier og fem år i klinisk praksis med

sakubitril-valsartan som første medikament kan man fastslå at ARNi har fått fast plass innen behandling av ulike typer kardiovaskulær sykdom. ARNi har kraftigere blodtrykkssenkende effekt hos hypertensjonere og medfører økt overlevelse hos pasienter med HFrEF sammenliknet med vanlige RAAS-blokkere (ACE-hemmere eller ARB). Kombinasjonsblokkere er klinisk overlegne rene RAAS-blokkere, også når pasienten ikke tolererer full dose (51). Flere data tyder på spesifikk nyrebeskyttende effekt som overgår rene RAAS-blokkere. Behandlingen synes å være trygg og veltolerert hos de fleste pasienter. På tross av klar overlevelsesgevinst sammenliknet med ACE-hemmere er det fortsatt for få pasienter med HFrEF som behandles med ARNi, selv etter innføring av generell refusjon. Dette kan muligens skyldes fortsatt usikkerhet rund oppstart og oppfølging av pasienter på behandling med ARNi, og vi håper at denne artikkelen kan bidra til at flere norske hjertesviktpasienter behandles (52).

## Referanser

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 447-454.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139: e56-e528.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131: e29-322.
4. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572-580.
5. Stewart S, Ekman I, Ekman T, et al. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 573-580.
6. von Lueder TG, Krum H. RAAS inhibitors and cardiovascular protection in large scale trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; 27: 171-179.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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) Developed with the special contribution of

- the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
9. de Boer RA, Azizi M, Danser AJ, et al. Dual RAAS suppression: recent developments and implications in light of the ALTITUDE study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012; 13: 409-412.
  10. Volpe M, Rubattu S, Burnett J, Jr. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. *Eur Heart J* 2014; 35: 419-425.
  11. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, et al. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62: 191-195.
  12. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1581-1588.
  13. McMurray JJ. Nephilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 242-247.
  14. von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of nephilysin inhibitors in hypertension and heart failure. *Pharmacol Ther* 2014; 144: 41-9. 15.
  15. D'Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, et al. Nephilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 710-717.
  16. Westheim AS, Bostrom P, Christensen CC, et al. Hemodynamic and neuroendocrine effects for candoxatril and frusemide in mild stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1794-1801.
  17. Martin FL, Stevens TL, Cataliotti A, et al. Natriuretic and antialdosterone actions of chronic oral NEP inhibition during progressive congestive heart failure. *Kidney Int* 2005; 67: 1723-1730.
  18. Campbell DJ. Long-term nephilysin inhibition - implications for ARNIs. *Nature Rev Cardiology* 2017; 14: 171-186.
  19. von Lueder T, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: Novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 594-605.
  20. Campbell DJ. Vasopeptidase inhibition: a double-edged sword? *Hypertension* 2003; 41: 383-389.
  21. Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17: 103-111.
  22. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106: 920-926.
  23. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 2000; 356: 608-609.
  24. Campbell DJ. Nephilysin inhibitors and bradykinin. *Front Med* 2018; 5: 257.
  25. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-nephilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 401-414.
  26. Hegde LG, Yu C, Renner T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and nephilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57: 495-504.
  27. Mochel JP, Teng CH, Peyrou M, et al. Sacubitril/valsartan (LCZ696) significantly reduces aldosterone and increases cGMP circulating levels in a canine model of RAAS activation. *Eur J Pharm Sci* 2019; 128: 103-111.
  28. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor nephilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 71-78.
  29. Wang BH, von Lueder TG, Kompa AR, et al. Combined angiotensin receptor blockade and nephilysin inhibition attenuates angiotensin-II mediated renal cellular collagen synthesis. *Int J Cardiol* 2015; 186: 104-5.
  30. Kompa AR, Lu J, Weller TJ, et al. Angiotensin receptor nephilysin inhibition provides superior cardioprotection compared to angiotensin converting enzyme inhibition after experimental myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2018; 258: 192-198.
  31. Kusaka H, Sueta D, Koibuchi N, et al. LCZ696, Angiotensin II receptor-nephilysin inhibitor, ameliorates high-salt-induced hypertension and cardiovascular injury more than valsartan alone. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1409-17.
  32. Maslov MY, Foianini S, Orlov MV, et al. A novel paradigm for sacubitril/valsartan: beta-endorphin elevation as a contributor to exercise tolerance improvement in rats with preexisting heart failure induced by pressure overload. *J Cardiac Fail* 2018; 24: 773-782.
  33. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and nephilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255-1266.

34. 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. *Hypertension* 2014; 63: 698-705.
35. Ye L, Wang J, Chen Q, Yang X. LCZ696, a promising novel agent in treating hypertension (a meta-analysis of randomized controlled trials). *Oncotarget* 2017; 8: 107991-108005.
36. Prado JC, Ruilope LM. LCZ696, the need for an indication in arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1403-1404.
37. Kjeldsen SE, Atar D, von Lueder TG. Angiotensin receptor neprilysin inhibition for the treatment of hypertension: the neglected child in cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 122-123.
38. 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. *Lancet* 2012; 380: 1387-1395.
39. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
40. Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure and preserved ejection fraction in the PARAGON-HF trial. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004962.
41. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609-20.
42. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539-548.
43. Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 510-7.
44. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 489-498.
45. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 547-554.
46. Huynh K. Heart failure: Neprilysin inhibition attenuates risk of hyperkalaemia in HFrEF. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 2-3.
47. Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure. *Int J Cardiol* 2015; 179: 329-330.
48. Cannon JA, Shen L, Hund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 129-137.
49. Packer M, Armstrong WM, Rothstein JM, et al. Sacubitril-valsartan in heart failure: Why are more physicians not prescribing it? *Ann Intern Med* 2016; 165: 735-6.
50. Packer M. Angiotensin neprilysin inhibition for patients with heart failure: What if sacubitril/valsartan were a treatment for cancer? *JAMA Cardiol* 2016; 1: 971-972.
51. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1228-34.
52. Packer M. Kicking the tyres of a heart failure trial: physician response to the approval of sacubitril/valsartan in the USA. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1211-19.