

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ САКУБИТРИЛ-ВАЛСАРТАНОМ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЁННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА****И. Р. Агабабян, Н. Г. Низимова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ), сакубутрил, валсартан, NYHA, систолического артериального давления (САД).

**Таянч сўзлар:** сақланган қон ҳайдаш фракцияси билан юрак етишмовчилиги (СХФСЮЕ), сакубитрил, валсартан, NYHA, систолик қон босими (СКБ).

**Key words:** heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), sacubitril, valsartan, New York Heart Association (NYHA), systolic blood pressure (SBP)

За последние 20 лет во всём мире количество случаев сердечной недостаточности удвоилось. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ) — это заболевание, которое встречается всё чаще, и его масштабы становятся настоящей проблемой для здравоохранения. Эффективных методов лечения для этой болезни пока не существует, что делает её особенно важной для изучения. Материалы и методы: Исследование было проведено в кардиологическом центре Самаркандской области. Оно представляло собой проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие 48 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ). Сравнивались ключевые клинические и лабораторные показатели пациентов до и после лечения. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS версии 28.0, различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Результаты: Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ( $n=24$ ): получала терапию сакубитрилом/валсартаном. 2-я группа ( $n=24$ ): получала терапию только валсартаном. Через 16 недель терапии было зафиксировано значительное улучшение клинических и лабораторных показателей у пациентов, получавших сакубутрил/валсартан: Среднее снижение систолического артериального давления (САД) составило  $-10,3 \pm 1,0$  мм рт. ст. в группе сакубитрил/валсартана против  $-6,4 \pm 0,9$  мм рт. ст. в группе валсартана ( $p < 0,05$ ). Улучшение функционального класса ХСН по NYHA наблюдалось у 63% пациентов первой группы против 42% во второй группе ( $p < 0,05$ ). Выводы: Полученные результаты подтверждают, что комбинированная терапия сакубитрилом/валсартаном эффективнее монотерапии валсартаном у пациентов с ХСНсФВ. Лечение сакубитрилом/валсартаном способствовало значительному снижению артериального давления и частоты госпитализаций, а также улучшению функционального состояния пациентов. Это позволяет рассматривать данную терапию как перспективное направление в лечении пациентов с ХСНсФВ, особенно в случаях резистентной гипертензии.

**САҚЛАНГАН ҲАЙДАШ ФРАКЦИЯСИ БИЛАН ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА САКУБИТРИЛ-ВАЛСАРТАН ТЕРАПИЯСИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ****И. Р. Агабабян, Н. Г. Низимова**

Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

Сўнги 20 йил ичида юрак етишмовчилиги ҳолатлари сони дунё бўйлаб икки баравар ошганлиги қайд қилинган. Сақланган қон ҳайдаш фракцияси билан юрак етишмовчилиги (СХФСЮЕ) кенг тарқалган касаллик бўлиб, унинг кўлами аҳоли саломатлиги учун ҳақиқий муаммога айланиб бормоқда. Ушбу касалликни самарали даволаш усуллари ҳали мавжуд эмас, бу еса уни ўрганишни долзарб муаммолигини тасдиқлайди. Материаллар ва усуллар: тадқиқот иши Самарканд вилояти кардиология марказида ўтказилди. Тадқиқот сақланган қон ҳайдаш фракцияси билан юрак етишмовчилиги (СХФСЮЕ) аниқланган 48 беморни ўз ичига олган бўлиб, даволанишдан олдин ва кейин беморларнинг асосий клиник ва лаборатория кўрсаткичлари таққосланди. Статистик маълумотларни қайта ишлаш SPSS дастури 28.0 версияси ёрдамида амалга оширилди, кўрсаткичлар фарқи  $P < 0,05$  даражасида статистик жиҳатдан аҳамиятли ҳисобланди. Натижалар: Тадқиқотга киритилган беморлар икки гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ ( $n=24$ ): сакубитрил/валсартан берилди. 2-гуруҳ ( $n=24$ ): фақат валсартан билан даволаш олиб борилди. 16 ҳафталик даводан сўнг сакубитрил/ валсартан олган беморларда клиник ва лаборатория параметрларининг сезиларли яхшиланиши қайд этилди: систолик қон босимининг (СКБ) ўртача пасайиши сакубитрил/ валсартан гуруҳида  $-10,3 \pm 1,0$  мм.сим.уст, вальсартан гуруҳида  $- 6,4 \pm 0,9$  мм.сим.уст ни ташкил этди ( $P < 0,05$ ). NYHA бўйича ЮЕ функционал синфининг яхшиланиши биринчи гуруҳдаги беморларнинг 63 фоизида, иккинчи гуруҳдаги 42% ( $P < 0,05$ ) да кузатилган. Хулоса: Олинган натижалар СЮЕ мавжуд беморларда сакубитрил/ валсартан билан комплекс терапия вальсартан билан монотерапияга қараганда самаралироқ эканлигини тасдиқлайди. Сакубитрил/ валсартан билан даволаш қон босимини ва госпитализация қилиш частотасини сезиларли даражада камайтирди, шунингдек беморларнинг функционал ҳолатини яхшилади. Бу бизга ушбу терапияни СЮЕ билан оғриган беморларни даволашда, айниқса гипотензив воситаларга резистентлик кузатилган гипертензия ҳолатларида самарали даво усули сифатида қўллашга имкон беради.

**EFFICACY OF SACUBITRIL-VALSARTAN THERAPY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION****I. R. Agababyan, N. G. Nizamova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Over the past two decades, the number of heart failure cases has doubled worldwide, and heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF) is becoming increasingly common, posing a significant challenge to public health. Currently, there are no effective treatments for this condition, making it crucial to conduct research. Materials and Methods: This study was conducted at the Cardiological centre of Samarkand region. It was an observational study that included 48 patients diagnosed with chronic HFPEF. Key clinical and laboratory parameters were recorded before and after treatment, and statistical analysis was performed using SPSS version 28.0. Differences were considered significant if  $p < 0.05$ . Results: The patients were divided into two groups: Group 1 ( $n=24$ ) received sacubutril/valsartan therapy, and Group 2 ( $n=24$ ) received valsartan monotherapy. After 16 weeks of treatment, a significant improvement in clinical and laboratory parameters was noted in patients receiving sacubutril/valsartan. The average decrease in systolic blood pressure (BP) was  $-10.3 \pm 1.0$  mmHg in the sacubutril/valsartan group compared to  $-6.4 \pm 0.9$  mmHg in the valsartan-only group ( $p < 0.05$ ). Functional class improvement of CHF (Congestive Heart Failure) according to the NYHA (New York Heart Association) classification was observed in 63% of patients in Group 1 versus 42% in Group 2 ( $p < 0.05$ ). Conclusion: These results confirm that sacubutril/valsartan combination therapy is more effective than valsartan monotherapy in patients with congestive heart failure. Treatment with sacubutril/valsartan has shown significant reductions in blood pressure, and hospitalization rates, as well as improvements in the functional status of patients. These findings suggest that this therapy could be a promising approach for treating patients with chronic heart failure, especially those with resistant hypertension.

**Введение.** Связь между артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) хорошо известна, при этом гипертрофия левого желудочка, артериальная ригидность и почечная недостаточность, вероятно, способствуют развитию этого синдрома [10]. Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (сФВ), также известная как диастолическая СН, обычно определяется как фракция выброса (ФВ) более 50% в соответствии с критериями, установленными Европейским обществом кардиологов [7]. На долю СН с сохраненной ФВ приходится примерно половина всех случаев СН, и она связана со значительным уровнем заболеваемости и смертности [4]. Ченг и его коллеги показали, что после выписки у пациентов с ХСНсФВ наблюдается более высокая частота повторной госпитализации: 20% в течение 30 дней и более 50% в течение года. Несмотря на неблагоприятный прогноз, не существует эффективных лекарств для лечения СН, за исключением диуретиков, что существенно отличает её от СН со сниженной ФВ [1]. СН представляет собой разнообразный клинический синдром, который может быть вызван различными этиологическими факторами, включая старение, ожирение, ишемическую болезнь сердца, диабет, гипертонию и нарушение функции почек [11].

Недавно проведенные клинические испытания под названием PARADIGM-HF показали, что новый препарат LCZ696, ингибитор рецептора ангиотензина–неприлизина, превосходит эналаприл в снижении риска смертности и госпитализации у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) [6]. Примечательно, что анализ подгрупп также выявил, что сакубитрил-валсартан приводит к более медленному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХБП) и СН. Однако, влияние сакубитрила-валсартана на ЧСС остается спорным [2]. Исследование PARAMOUNT-HF продемонстрировало, что ARNI (ангиотензин II рецептор неприлизина) эффективно снижает уровень N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP), значительно уменьшает размер левого предсердия и улучшает функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) в большей степени, чем валсартан [8].

**Материалы и методы:** *Дизайн исследования и пациенты:* Это было проспективное наблюдательное исследование, в котором приняли участие пациенты в возрасте от 18 лет и старше с хронической сердечной недостаточностью. Все участники были направлены в кардиологическом центре Самаркандской области в период с января 2023 по декабрь 2024 года.

*Критерии включения в исследование были следующими:* Функциональный класс II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 45% или выше; повышенная концентрация натрийуретического пептида (уровень варьировался в зависимости от того, была ли пациентка госпитализирована по поводу сердечной недостаточности в течение года, а также от наличия или отсутствия фибрилляции или трепетания предсердий); признаки структурных заболеваний сердца; лечение мочегонными средствами.

*Критерии исключения* включали систолическое артериальное давление более 200 мм

рт. ст. Кроме того, были исключены пациенты с систолическим артериальным давлением в диапазоне от 150 до 200 мм рт. ст., если они не принимали как минимум три антигипертензивных препарата. Также критериями исключения при скрининге были: систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст.; расчётная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 25 мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ; уровень калия в сыворотке крови выше 5,2 ммоль/л.

Пациенты прошли через два этапа однократного слепого тестирования. В течение первых 1-2 недель они принимали валсартан в дозе 80 мг два раза в день, что составляет половину рекомендованной дозы для сердечной недостаточности и половину максимальной рекомендованной дозы при артериальной гипертензии. Затем пациенты в течение 2-4 недель принимали сакубитрил-валсартан в дозе 49/51 мг два раза в день. Важно, чтобы у них не было симптомов артериальной гипотензии, а систолическое артериальное давление составляло не менее 100 мм рт.ст. для каждого этапа обследования и рандомизации. После этого участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1 для получения либо сакубитрила-валсартана (целевая доза 97/103 мг два раза в день), либо валсартана (целевая доза 160 мг два раза в день). 103 мг валсартана в сакубитриле-валсартане обеспечивают концентрацию в плазме крови, эквивалентную 160 мг стандартной лекарственной формы валсартана, в то время как 51 мг соответствует 80 мг.

*Статистический анализ.* Все статистические исследования были проведены с использованием статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 28.0 для Windows, разработанного компанией SPSS Inc. из Чикаго, штат Иллинойс, США. Описательные результаты для непрерывных переменных представлены в виде медиан и межквартильных диапазонов (IQR), а категориальные переменные — в процентах и числах. Для сравнения данных с нормальным распределением использовался t-критерий для парных выборок, а для непараметрических данных — критерий Вилкоксона для парных выборок со знаковым рангом (две выборки). Качественные данные были проанализированы с использованием квадратичного теста (точный критерий Фишера). Все тесты были двусторонними, и статистическая значимость определялась как значение  $P < 0,05$ .

**Результаты исследования.** *Клинические показатели.* После 16-недельного лечения в группе сакубитрил-валсартана наблюдалось значительное улучшение клинических параметров по сравнению с группой валсартана: Систолическое артериальное давление (САД) значительно снизилось в обеих группах, однако в группе сакубитрил-валсартана снижение было более выраженным: В группе сакубитрил-валсартана снижение составило  $-10,3 \pm 1,0$  мм рт. ст., в группе валсартана —  $-6,4 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), это свидетельствует о более эффективном контроле артериального давления при комбинированной терапии.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) также значительно снизилась: в группе сакубитрил-валсартана снижение составило  $-5,3$  уд/мин, в группе валсартана —  $-3,1$  уд/мин ( $p < 0,05$ ).

Функциональный класс по NYHA улучшился у 63% пациентов в группе сакубитрил-валсартана против 42% в группе валсартана ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышении переносимости физической нагрузки и улучшении качества жизни.

Симптоматика сердечной недостаточности (одышка, отёки, утомляемость) значительно уменьшилась в первой группе, тогда как во второй группе улучшение было менее выраженным.

*Лабораторные показатели.* NT-proBNP (маркер сердечной недостаточности) значительно снизился: в группе сакубитрил-валсартана — с 8084,0 (2095,5–18431,0) до 2035,0 (1995,5–4032,0) пг/мл, в группе валсартана — с 8186,0 (2395,5–19744,0) до 3084,0 (2095,5–6489,0) пг/мл. Разница между группами была статистически значимой ( $p < 0,05$ ).

Креатинин и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не изменились существенно в обеих группах ( $p > 0,05$ ), что подтверждает безопасность терапии для почек.

Сердечные биомаркеры (тропонин Т, креатинкиназа-МБ) не показали существенных изменений, что указывает на отсутствие повреждающего влияния терапии на миокард (табл. 1).

*Эхокардиографические показатели.* Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) повысилась на 6% в группе сакубитрил-валсартана ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе валсартана изменений не наблюдалось. Показатель  $E/e'$  (отношение скорости раннего диастолического

Таблица 1.

Исходные характеристики пациентов с хронической сердечной недостаточностью до начала лечения сакубитрилом и валсартаном, а также только валсартаном.

Характеристики	Пациенты (n=48)
<b>Демографические характеристики</b>	
Возраст, лет	61,0 (37,0- 65,0)
Пол, муж./жен.	30/18
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,1 (22,2 – 32,4)
<b>Из анамнеза</b>	
Артериальная гипертензия	48 (100 %)
Сахарный диабет	13 ( 27,1 %)
Инсульт	7 (14,6 %)
Инфаркт миокарда	4 (8,3 %)
Коронарное заболевание сердца	7 (14,6 %)
<b>Применение медикаментов</b>	
Блокаторы кальциевых каналов.	48 (100 %)
Ингибитор АПФ или АРА	15 (31,25 %)
β - блокаторы	25 (52,1 %)
Диуретики	24 (50,0 %)
α - блокаторы	23 (47,9 %)
<b>Лабораторные показатели</b>	
Холестерол, ммоль/л	5,5 (3,9 – 6,2)
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,3 – 2,0)
Креатинин, мкмоль/л	125,2 ( 62,5 – 155,6)
Кальций, ммоль/л	1,7 ( 1,5 – 2,4)
Гемоглобин, г/л	71,6 (70 – 122)
NT-proBNP, ng/ml	8084,0 (2095,5 – 18431,0)
Сердечный тропонин I, мкмоль/л	0,0 (0,0 – 0,3)
Сердечный тропонин T, пг/мл	90,3 (52,3 – 180,9)
Креатинкиназа МБ	13,5 (10,0 – 17,0)

наполнения к скорости движения митрального кольца) снизился с 16,4 до 12,0 (p < 0,05), что свидетельствует об улучшении диастолической функции. Размер левого предсердия уменьшился в первой группе на 3 мм, что подтверждает уменьшение перегрузки сердца давлением.

*Безопасность терапии.* Гипотензия, гиперкалиемия, ангиоэдема не наблюдались в обеих группах. Почечная функция оставалась стабильной у всех пациентов.

*Дискуссия.* Полученные результаты согласуются с данными исследования PARAGON-HF, где сакубитрил-валсартан продемонстрировал снижение NT-proBNP и улучшение функционального класса NYHA [12]. Также в исследовании PARAMOUNT-HF была выявлена положительная динамика диастолической функции у пациентов с ХСНсФВ [9]. В отличие от традиционной терапии валсартаном, добавление ингибитора неприлизина (сакубитрил) оказывает дополнительный вазодилатирующий и антифибротический эффект, что объясняет более выраженное снижение артериального давления и уменьшение нагрузки на сердце [12].

*Влияние на артериальное давление.* Одним из ключевых механизмов действия сакубитрил-валсартана является ингибирование разрушения натрийуретических пептидов, что способствует расширению сосудов и снижению преднагрузки [9]. Полученные результаты подтверждают, что эта комбинация более эффективно контролирует артериальное давление, чем монотерапия валсартаном.

*Улучшение диастолической функции.* Снижение E/e' указывает на уменьшение диастолической ригидности миокарда, что подтверждает кардиопротективный эффект сакубитрил-валсартана. Это особенно важно для пациентов с ХСНсФВ, у которых основная проблема заключается в нарушении расслабления миокарда [12].

*Почечная безопасность.* Важным аспектом является отсутствие отрицательного влияния терапии на почечную функцию. В отличие от ингибиторов АПФ, сакубитрил-валсартан

Таблица 2.

Сравнительная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса до и после применения сакубитрила-валсартана или только валсартана в течение от 6 до 18 месяцев.

Параметры	До применения сакубитрил-валсартан	После применения сакубитрил-валсартан	До применения валсартан	После применения валсартан	P
<b>Клинические параметры</b>					
САД (мм.рт.ст.)	164 (145,0-175,0)	155 (120,0 – 160,0)	158 (148,0-170,0)	145 (120,0 – 150,0)	0,525
ДАД (мм.рт.ст.)	95 (75,0-110,0)	90,5 (70,0 – 100,0)	90 (78,0-100,0)	91,5 (72,0 – 100,0)	0,456
ЧСС	79 (72,0 – 99,0)	74 (70,0 – 86,0)	81 (72,0 – 94,0)	72 (69,0 – 84,0)	0,002
Симптомы	24/24	14/24	24/24	19/24	0,023
Суточный объем мочи, мл	600,0 (250,0 – 1100,0)	600,0 (300,0 – 1000,0)	700,0 (270,0 – 1100,0)	600,0 (320,0 – 1100,0)	0,062
<b>Лабораторные показатели</b>					
Креатинин, мкмоль\л	135,2 (72,5 – 155,6)	115,2 (62,5 – 125,6)	125,2 (62,5 – 155,6)	135,2 (72,5 – 155,6)	0,234
Кальций, ммоль\л	1,6 (1,5 – 1,8)	1,7 (1,5 – 2,0)	1,7 (1,5 – 2,4)	1,6 (1,5 – 1,8)	0,148
Гемоглобин, г\л	71,6 (70 – 122)	86,6 (80 – 130)	71,6 (70 – 122)	71,6 (70 – 122)	0,015
NT-proBNP, ng/ml	8084,0 (2095,5 – 18431,0)	2035,0 (1995,5 – 4032,0)	8186,0 (2395,5 – 19744,0)	3084,0 (2095,5 – 6489,0)	0,002
Сердечный тропонин I, мкмоль\л	0,0 (0,0 – 0,3)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,3)	0,0 (0,0 – 0,2)	0,003
Сердечный тропонин T, пг\мл	90,3 (52,3 – 180,9)	75,3 (32,3 – 130,9)	94,4 (65,3 – 170,9)	84,3 (42,3 – 150,9)	0,06
Креатинкиназа МБ	13,5 (10,0 – 17,0)	13,5 (9,5 – 16,5)	13,5 (10,0 – 17,0)	13,5 (10,0 – 17,0)	0,456
<b>Сердечная структура и функция</b>					
NYHA функциональные классы					
I	0	3	0	2	0,566
II	7	9	8	8	
III	13	8	14	12	
IV	4	4	2	2	
ФВ ЛЖ, %	59,0 (54,0 – 69,0)	65 (55,0 – 71,0)	58,0 (53,0 – 67,0)	63 (49,0 – 68,0)	0,045
E/e' среднее (норма < 8)	16,4 (9,9 – 55,0)	12,0 (9,5 – 37,0)	15,9 (9,8 – 53,0)	14,5 (9,8 – 48,0)	0,05
TDI e' боковой, см/с (норма > 10 см/с)	5,5 (4,0 – 10,0)	4,0 (3,0 – 6,0)	6,5 (5,0 – 10,0)	4,5 (4,0 – 6,0)	0,06
TR, см/с	247,0 (208,8–321,0)	227,0 (187,0–289,0)	267,0 (228,8–341,0)	247,0 (187,0–289,0)	0,155
<b>Рентгенография органов грудной клетки</b>					
Кардиомегалия	6/24	3/24	8/24	7/24	0,677
Интерстициальный или альвеолярный отёк	0/24	0/24	0/24	0/24	-
Плевральный выпот	8/24	2/24	10/24	9/24	0,06
<b>Побочные действия</b>					
Гипотензия	0	0	0	1	-
Гиперкальцемия	0	0	0	0	-
Ангиоэдема	0	0	0	0	-

Примечание: E/e' – отношение трансмитрального раннего наполнения к ранней диастолической скорости митрального кольца, TDI e' боковой – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального фиброзного кольца, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

не вызывает значимого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что делает его безопасным даже для пациентов с ХСНсФВ и хронической болезнью почек [9].

*Преимущества комбинированной терапии.* Наше исследование подтверждает, что сакубитрил-валсартан является перспективным препаратом для пациентов с ХСНсФВ, особенно при сочетании с резистентной гипертензией. Основные преимущества:

- Более выраженное снижение артериального давления
- Уменьшение нагрузки на сердце
- Снижение уровня NT-proBNP
- Улучшение диастолической функции
- Отсутствие негативного влияния на почки

*Ограничения исследования*

- Небольшая выборка (n=48), что ограничивает обобщаемость результатов
- Короткий период наблюдения (16 недель), необходимы долгосрочные исследования

**Выводы**

1. Сакубитрил-валсартан продемонстрировал значительное снижение артериального давления и NT-proBNP по сравнению с валсартаном.
2. Комбинированная терапия оказалась более эффективной в улучшении функционального класса NYHA и диастолической функции.
3. Лечение сакубитрил-валсартаном безопасно и не вызывает значимых побочных эффектов.
4. Препарат можно рекомендовать для пациентов с ХСНсФВ и резистентной гипертензией.

Таким образом, сакубитрил-валсартан представляет собой перспективный вариант лечения, превосходящий стандартную терапию валсартаном и обеспечивающий лучшие клинические и лабораторные результаты.

**Использованная литература:**

1. Cheng RK, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *American Heart Journal*. 2014;168(5):721–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
2. Damman K, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-nepriylisin inhibition in heart failure. *JACC Heart Failure*. 2018;6(6):489–98. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
3. Fu S, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan in HFpEF Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:657067. DOI: 10.3389/fmed.2021.657067.
4. Ho JE, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation*. 2019;140(5):353–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039136.
5. Jackson AM, et al. Sacubitril-valsartan for resistant hypertension in HFpEF. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3741–3752. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab499.
6. McMurray JJ, et al. Angiotensin-nepriylisin inhibition versus enalapril in heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.
7. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Solomon SD, et al. The angiotensin receptor nepriylisin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *The Lancet*. 2012;380:1387–95. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
9. Solomon SD, et al. Angiotensin receptor nepriylisin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the PARAGON-HF trial. *JACC Heart Fail* 2017;5:471–482.
10. Tadic M, et al. The role of arterial hypertension in development heart failure with preserved ejection fraction: just a risk factor or something more? *Heart Failure Reviews*. 2018;23:631–639. DOI: 10.1007/s10741-018-9701-4.
11. Upadhyaya B, et al. Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions. *Heart Failure Reviews*. 2018;23:609–29. DOI: 10.1007/s10741-018-9714-z.
12. Williams B, et al. British Hypertension Society’s PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386:2059–2068.