

DERLEME

Sakubitril valsartan'ın deneysel hayvan modellerindeki yeri

Ali DUYGU¹  , Emine GAZI²  

¹Yenişehir Devlet Hastanesi, Bursa

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çanakkale

ÖZET

Kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir molekül olan sakubitril/valsartan'ın (S/V) büyük ve kapsamlı çalışmalarda faydaları ortaya koyulmuş ve günlük pratikte kullanıma sunulmuştur. Bu ilaç kombinasyonu, neprilisin tarafından bozulan potansiyel olarak faydalı endojen vazoaktif peptitlerin seviyelerini artırırken, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunun zararlı etkilerini engellemek için geliştirilmiştir. Son yayınlanan 2022 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Kılavuzu'nda da daha önce kalp yetersizliği tedavisinde sınıf 1 endikasyona sahip olan ACE-İ ve beta blokerler ile birlikte sınıf 1 endikasyonu almıştır. Bunun yanında farklı deneysel hayvan modellerinde de S/V'nin etkileri incelenmiş, böylece etiyolojik farklılıklar da değerlendirilmiş ve incelenmeye, değerlendirilmeye devam etmektedir. Bu derlemede S/V ile yapılmış deneysel hayvan çalışmalarını özetlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Sakubitril/Valsartan, Kalp Yetersizliği, Hayvan, Deneysel

ABSTRACT

The role of sacubitril valsartan in experimental animal models

The benefits of sacubitril/valsartan (S/V), a new molecule in the treatment of heart failure, have been demonstrated in large and comprehensive studies and have been put into use in daily practice. This drug combination was developed to counteract the detrimental effects of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) activation while increasing levels of potentially beneficial endogenous vasoactive peptides degraded by neprilysin. In the last 2022 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines, there is a class 1 indication with ACE-Is and beta blockers, which had a treatment class 1 indication previously published in heart failure. In addition, the effects of S/V were examined in different experimental animal models, so etiological differences were also evaluated and continue to be evaluated. In this review, we aimed to summarize experimental animal studies with S/V.

Keywords: Sacubitril/Valsartan, Heart Failure, Animal, Experimental

GİRİŞ

Bir anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü (ARNİ) olan LCZ696, anjiyotensin II tip 1 reseptör bloker (ARB) valsartan ve neprilisin inhibitörü sakubitrilin moleküler bileşenlerinden oluşur [1]. LCZ696, bir bileşikte neprilisin (nötr endopeptidaz 24.11) inhibitörü ön ilacı AHU377 ve ARB valsartanın moleküler kısımlarını içeren, sınıfının ilk anjiyotensin reseptörü neprilisin inhibitörüdür [2]. Neprilisin, bu enzim için bir substrat olmayan biyolojik olarak inert atrial natriüretik peptit (ANP), B-tipi natriüretik peptit (BNP) ve

Atf için: Duygu A, Gazi E. Sakubitril valsartan'ın deneysel hayvan modellerindeki yeri . Troia Med J 2023;4(1):33-37. DOI: 10.55665/troiaimedj.1226062

Sorumlu yazar: Ali DUYGU

Adres: Yenişehir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Bursa, Türkiye

E-posta: aliduygu1989@gmail.com

Telefon: +9054689883107

Geliş tarihi: 29.12.2022, **Kabul tarihi:** 16.01.2023



Bu eser Creative Commons Atıfı-Türetilmez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi 2022

C-tipi natriüretik peptit dahil biyolojik olarak aktif natriüretik peptitleri parçalamaktadır. Bu ilaç kombinasyonu, neprilisin tarafından bozulan potansiyel olarak faydalı endojen vazoaktif peptitlerin seviyelerini arttırırken, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunun zararlı etkilerini engellemek için geliştirilmiştir. RAAS'ı inhibe eden ajanların hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürdüğü, semptomları iyileştirdiği ve kalp yetersizliğinde hayatta kalımı artırdığı, proteinürik böbrek hastalığının ilerlemesini ve koroner arter hastalığı olan hastalarda ventriküler remodelingi ve tekrarlayan miyokard enfarktüsünü azalttığı gösterilmiştir [3,4,5].

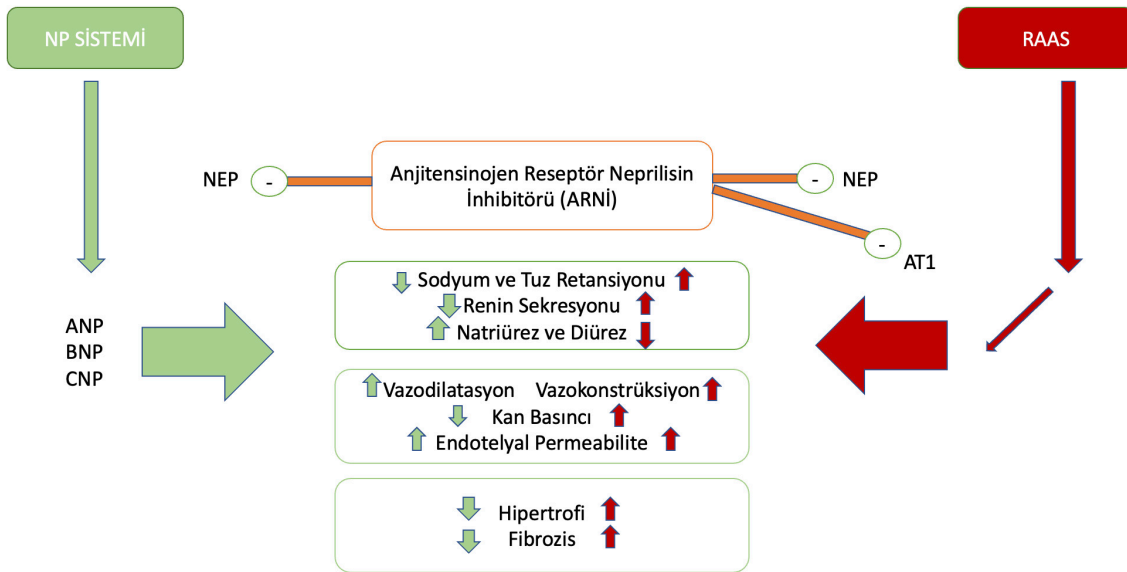
Neprilisin inhibitörü, biyolojik olarak aktif natriüretik peptitleri (NP'ler) sürdürür ve bu da diürez, natriürez ve vazodilatasyonu uyarır [6]. Neprilisin inhibisyonu, vazokonstriksiyon, sodyum retansiyonu ve uyumsuz remodelinge katkıda bulunan nörohormonal aşırı aktivasyona karşı koyarak bu maddelerin seviyelerini arttırır [7]. ANP kalp yetersizliğinde faydalı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Atriyal natriüretik peptit (ANP) ve beyin natriüretik peptit (BNP), strese yanıt olarak miyokarddan salınır ve özellikle hacim aşırı yük durumlarında tuz ve su dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. ANP ve BNP renin ve aldosteron salınımını inhibe etmektedir. Aktif natriüretik peptitleri güçlendirerek, neprilisin inhibisyonu miyokardiyal glikozün 3'5' mono fosfat üretimini arttırır, bu da miyokardiyal gevşemeyi geliştirir ve hipertrofiyi azaltır. Natriüretik peptitler ayrıca diürez, natriürez ve vazodilatasyonu uyarır ve ek antifibrotik ve anti sempatik etkilere sahip olabilir. Neprilisin inhibitörü ayrıca NP'lere ek olarak dolaşımdaki endotelin ve kalsitonin genine bağlı peptidin plazma seviyelerini de arttırır. Seçici AT1 reseptör blokajı, vazokonstriksiyon, sod-

yum ve su tutma ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltır [8]. Neprilisin (nötr bir endopeptidaz) inhibisyonu, natriüretik peptitler, bradikinin ve adrenomedullin dahil olmak üzere birçok endojen vazoaktif peptidin seviyelerini yükseltir ve bu nedenle KY hastalarında faydalı etkilere sahip olabilir (Şekil 1).

Kalp yetmezliği tedavisinde ARNI

PARADIGM-HF çalışmasında, düşük EF'li KY (DEFKY) hastalarında hastaneye yatış oranlarında azalma, semptomlarda iyileşme ve en önemlisi mortalitede azalmaya neden olduğu gösterildi. Çalışma, ARNI lehine net yarar görülmesi ve bu yararın çalışma boyunca devam etmesi üzerine bağımsız izleme kurulunca normalden daha önce sonlandırıldı. Öksürük, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ARNI grubunda daha az görüldü. Hipotansiyon ARNI grubunda daha sık görülmekle birlikte ilacın bırakılmasına neden olan hipotansiyon gelişme oranları her 2 grupta da benzer bulundu [7]. Bu çalışma ile tüm nedenlere bağlı kalp yetersizliğinde altın standart tedavi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) 'ne karşı daha etkili bulunmuş oldu. 2020 yılında ESC tarafından yayınlanan Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği kılavuzunda ARNI, düşük EF (≤ 40)'li kalp yetersizliğihastalarında ACEİ, BB ve RAAS blokörleri ile birlikte sınıf I endikasyon ile önerilmektedir [9].

PARAGON-HF çalışmasında sakubitril/valsartan (S/V) ve valsartan karşılaştırılması için New York Kalp Derneği (NYHA) sınıf II ila IV kalp yetersizliği, %45 veya daha yüksek sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), yüksek natriüretik peptid (BNP) seviyesi ve yapısal kalp hastalığı olan 4822 hasta alındı. PARAGON-HF primer sonlanım noktasında anlamlı-



Şekil 1. ARNI etki mekanizması.

lığı sınırdaki kalsa da bazı korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) alt gruplarında S/V'nin anlamlı etkinlik gösterdiğini belirtildi [10].

Bir başka KEFKY çalışması olan PARAMOUNT, NYHA sınıf 2-3 kalp yetersizliği, SVEF %45 veya daha yüksek ve NT proBNP 400 pg / mL'den yüksek olan hastaları kapsayan çok merkezli, çift kör, randomize bir faz 2 çalışmasıdır. Bir gruba 200 mg S/V diğer gruba ise 160 mg valsartan verilerek yapılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak başlangıçtan 12. haftaya kadar pro-BNP değeri olarak belirlenmiştir. 149 hastaya rastgele S/V ve 152 hastaya valsartan verilmiş; S/V grubunda 134 ve valsartan grubunda 132 primer sonlanım noktasının analizine dahil edilmiştir. PARAMOUNT çalışmasında S/V, 12. haftada NT-proBNP serum seviyesini valsartandan daha fazla azaltmış ve KEFKY'de kullanıldığında iyi tolere edilmiştir. Bu büyük ve kapsamlı çalışmalar, özellikle DEFKY hastaları olmak üzere KEFKY'ni de kapsayan KY hastalarında kullanımının faydalarını ortaya koymuş ve kullanımının önünü açmıştır [11].

Deneyisel hayvan çalışmaları ve ARNİ

Kalp yetersizliği hastalarında giderek artan oranda tedavide yer bulan ARNİ, pek çok hayvan çalışmasında da kullanılmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda karşılaştırıldığı moleküle üstünlük sağladığı gösterilmiştir.

Meifang Wu ve ark. sıçanlarda deneysel oluşturulan miyokard enfarktüsünü takiben 24 saat içinde başlanan S/V'nin miyokard fibrozu üzerindeki etkisini ve mekanizmasını araştırdığı çalışmalarında, kollajen düzeyleri, miyokariyal fibrozis, sol ventrikül boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu üzerinde valsartana üstünlüğü göstermiştir [12]. Xiaofei Li ve ark. tarafından yapılan ve kardiyoprotektif etkisinin araştırıldığı bir deneysel hayvan çalışmasında, hayvanlara aortik konstrüksiyon uygulanarak sol ventrikülde basınç yükü oluşturulmuş ve KEFKY modellenmiştir. Erken dönemde başlanan ve 10 hafta devam edilen S/V ile valsartan karşılaştırılmış ve S/V grubunda belirgin olmak üzere ventriküller fibrozis ve Ag-II aracılı fibroblast aktivitesi azalmıştır. Ancak bu çalışmada her iki tedavi grubunda da sol ventrikül hipertrofisi gelişimi engellenememiştir [13].

Croteau ve meslektaşları farelerde obezite ile ilişkili metabolik kalp hastalığında diyastolik fonksiyonu iyileştirmede ve kardiyak interstisyel fibrozisi azaltmada S/V'nin valsartana göre üstün olduğunu gösterdi [14]. Miyoshi ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, yazarlar, valsartan monoterapisine kıyasla, sıçanlarda izoproterenol kaynaklı kalp hasarında azalmış dönüşüm büyüme faktörü (TGF)- β 1 ve Kollajen Tip I Alfa 1 (Col1 α 1) mRNA ifadelerinin yanı sıra kardiyak fibrozisin azaldığını bildirdiler [15]. Suematsu ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, S/V'nin, KEFKY olan ve streptozotosin ile indüklenerek diyabet yapılan sıçanlarda valsartan tedavisine kıyasla TGF- β 'nin mRNA ekspresyonunu

baskılayarak sol ventrikül fibrozisini zayıflattığı gösterildi [16].

Çeşitli çalışmalar, matriks metalloproteinaz (MMP)'lerin aşırı ekspresyonunun sol ventrikül yeniden şekillenmesi ve miyokardiyal disfonksiyon ortamındaki rolünü ima ederken, MMP aktivitesinin inhibe edilmesi, KY'nin önlenmesi için umut verici bir terapötik yaklaşım olabilir. Boutagy ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kronik S/V tedavisinin kardiyoprotektif etkilerine en azından kısmen doksorubisin kaynaklı kardiyotoksistide azalan kardiyak MMP aktivitesi aracılık etmiştir [17].

Suo ve meslektaşlarının çalışması, aşırı basınç yüklü fare modelinde sol atriyal ve sol atriyal apendiks yeniden şekillenmesini korumada ve atriyal fibrozisi azaltmada S/V tedavisinin valsartandan üstün olduğunu gösterdi [18]. S/V tedavisinin faydalı etkileri, bu ajanın kardiyak fibrozisi azaltarak atriyal yapısal yeniden şekillenmeyi koruduğu atriyal fibrilasyon (AF) tavşan modelinde de gözlemlendi [19]. Ayrıca, indüklenmiş pulmoner hipertansiyonu (PH) olan sıçanlarda, S/V ile 3 haftalık tedavi, RV basıncı, hipertrofi, kollajen ve miyofiber oryantasyonu ve doku sertleşmesi üzerindeki olumlu etkileriyle RV yeniden şekillenmesini önledi [20].

Ge ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada, S/V farelerde diyabetik kardiyomiyopatiyi hafifletti; bu, kısmen enflamasyonu önleme yeteneğinden kaynaklanan bir etkiydi. Ayrıca S/V, farelerde akut miyokart enfarktüsü sonrası ortamda enflamatuvar yanıtı inhibe ederek sağkalımı iyileştirmede enalaprilinden daha etkili bulunmuştur [21]. Proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasının indüklenmesinde yer alan Nükleotit Bağlayıcı Alan Benzeri Reseptör Protein 3'ün (NLRP3) inflamatuvar sinyalinin, KY gibi çeşitli kronik hastalıkların patofizyolojik kaskadına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Shen ve meslektaşları tarafından yapılan bir çalışmada S/V'nin, miyokart enfarktüsü yapılan farelerde miyokardiyal hasarı ve sol ventrikül yeniden şekillenmesini azalttığı ve TAK1/JNK sinyal yolunun baskıladığı ve NLRP3 enflamasyonu ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [22].

Çeşitli ARB ve ACEİ ile yapılan deneysel otoimmün miyokardit modellerinde fibrozis, enflamasyon parametreleri, miyokardite bağlı gelişen kalp yetersizliği tedavisi ve süreçte rol oynayan sitokinlerin oranları karşılaştırılmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir [16,23,24,25]. Suematsu ve ark. [16] tarafından C57BL/6 J cinsi sıçanlarla yapılan çalışmada 3 gruba ayrılan sıçanların 4 hafta boyunca bir grubuna S/V, bir grubuna valsartan verilmiş, bir grubu da kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. S/V verilen grupta diğer gruplara göre sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, stroke volüm ve kardiyak output değerleri daha iyi olarak bildirilmiş, TGF beta, TNF alfa düzeyleri daha düşük ölçülmüştür. Muhammad Atteya ve ark. [26] tarafından wistar cinsi sıçanlar kullanılarak yapılan ve tedavide lisinopril verilen çalışmada; lisinopril verilen grupta hücre nekrozu oranları, TNF alfa ve IL-6 gibi

inflamatuvar sitokin düzeyleri daha düşük olarak bildirilmiştir. Deneysel otoimmün miyokardit modeli kullanarak kalp yetersizliği oluşturduğumuz Wistar albino ratlarda, modelin oluşturulmasından sonraki 21. günde başlanan S/V tedavisinin inflamatuvar parametrelere etkisini incelenmiştir. Bu çalışmamızda Tedavi ile plasebo grubu arasında TNF-alfa, TNF Beta 1ve IL-6 düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır [27]. S/V tedavisinin erken başlandığı deneysel hayvan çalışmalarında sonuçlar olumlu görünmektedir.

TARTIŞMA

Güncel kalp yetersizliği tedavi kılavuzları düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tedavisinin ilk basamağında S/V molekülünü içeren ARNi grubunu önermektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği sonuçta aynı biyokimyasal ve histopatolojik özelliklere ulaşsa da başlangıçta farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak farklı hız ve süreçlere sahiptir. Günümüzde iskemik kalp hastalıkları ve özellikle genç erişkinlerde miyokarditler önde gelen etiyolojik nedenler olduğundan deneysel modeller oluşturularak yeni tedavilerin klinik ve histopatolojik etkileri, kro-

nik inflamatuvar süreçlere etkileri, zamanlaması gibi pek çok faktör araştırılmaya devam etmektedir. Deneysel çalışmalarda S/V'nin antifibrotik ve antiinflamatuvar etkilerinin yanısıra antiapoptotik ve oksidatif stresi azalttığı gösterilen çalışmalar da mevcuttur [16,23,24,27]. Fibroz ve inflamasyonun kalp yetersizliği üzerinde etkileri bilinmekle birlikte S/V'nin bu etkileri azaltıcı yönde faydaları belirgin olarak gösterilmiştir. Farklı etiyolojik etkenler ile deneysel modeller oluşturularak kalp yetersizliğinde yeni geliştirilen medikal ve cihaz tedavileri araştırılmaya devam etmekte ve umut vaad etmektedir. Bu derlemede özetlenen çalışmaların gelecek çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Bu derleme Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenen tez çalışmasından üretilmiştir (Proje numarası: TTU-2019-2907).

KAYNAKLAR

- 1- Voors AA, Dorhout B, MeerP. The potential role of valsartan+AHU377 (LCZ696) in the treatment of heart failure. *Expert opin investig drugs* 2013;22(8):1041-7.
- 2- Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010;50(4): 401-14
- 3-Abboud A, Januzzi JL. Reverse cardiac remodeling and ARNi therapy. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(2):71-83.
- 4-Cho IJ, Kang SM. Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(4):555-65.
- 5-Dong Y, Xu Y, et al. Comparing the efficacy of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor and enalapril in acute anterior STEMI patients after primary percutaneous coronary intervention: a prospective randomized trial. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2022;12(1):42-54.
- 6- Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension* 2007;49(3):419-26
- 7- McMurray JV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004.
- 8- King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacotherapy* 2015;35(9):823-37.
- 9- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21;42(36):3599-726.
- 10- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17):1609-20.
- 11- Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNi with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor

- LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9851):1387-95
- 12- Wu M, Guo Y, Wu Y, Xu K, Lin L. Protective effects of sacubitril/valsartan on cardiac fibrosis and function in rats with experimental myocardial infarction involves inhibition of collagen synthesis by myocardial fibroblasts through downregulating TGF-β1/Smads pathway. *Front Pharmacol* 2021 May 31;12:696472.
- 13- Li X, Braza J, Mende U, et al. Cardioprotective effects of early intervention with sacubitril/valsartan on pressure overloaded rat hearts. *Sci Rep.* 2021;11(1):16542.
- 14- Croteau D, Qin F, Chambers JM, et al. Differential effects of sacubitril/valsartan on diastolic function in mice with obesity-related metabolic heart disease. *JACC: Basic to Translational Science* 2020;5(9):916-27
- 15- Miyoshi T, Nakamura K, Miura D, et al. Effect of LCZ696, a dual angiotensin receptor neprilysin inhibitor, on isoproterenol-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and hemodynamic change in rats. *Cardiol J.* 2019;26(5):575-83
- 16- Suematsu Y, Miura S, Goto M, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):386-93.
- 17- Boutagy NE, Feher A, Pfau D, et al. Dual Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan attenuates systolic dysfunction in experimental doxorubicin-Induced cardiotoxicity. *JACC: CardioOncol.* 2020;2(5):774-87.
- 18- Suo Y, Yuan M, Li H, et al. Sacubitril/valsartan improves left atrial and left atrial appendage function in patients with atrial fibrillation and in pressure overload-induced mice. *Front Pharmacol.* 2019 Oct 29;10:1285.
- 19- Li LY, Lou Q, Liu GZ, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol.* 2020 Aug 15;881:173120.

- 20- Sharifi Kia D, Benza E, Bachman TN, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition attenuates right ventricular remodeling in pulmonary hypertension. *J Am Heart Assoc* 2020;9(13): e015708.
- 21- Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Cardioprotective effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) after experimental acute myocardial infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2017;2(6):655-68
- 22- Shen J, Fan Z, Sun G, Qi G. Sacubitril/valsartan (LCZ696) reduces myocardial injury following myocardial infarction by inhibiting NLRP3-induced pyroptosis via the TAK1/JNK signaling pathway. *Mol Med Rep* 2021;24(3): 676.
- 23- Godsel LM, Leon JS, Wang K, et al. Captopril prevents experimental autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2003;171(1):346-52.
- 24- Xuefei Liu, Xinglei Zhu, Wang A et al. Effects of angiotensin-II receptor blockers on experimental autoimmune myocarditis. *Int J Cardiol* 2009;137(3):282-88.
- 25- Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1-7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci* 2011;7(8):1077-92.
- 26- Atteya M, Mohamed RA, Ahmed AM, et al. Lisinopril has a cardio-protective effect on experimental acute autoimmune myocarditis in rats. *Histol Histopathol* 2017;32(4):405-12.
- 27- Duygu A, Gazi E, Deveci B, Arslan M, Oztopuz R, Adali Y. Could ARNI have an effect on LV fibrosis and inflammatory parameters in an experimental autoimmune myocarditis model?. *Eurasian Journal Medical Investigation* 2022;6(2):190-97