

Sakubitriili ja valsartaani kombinatsioon südamepuudulikkuse ravis Eestis

Alar Irs^{1, 2, 3}

Sakubitriili ja valsartaani sisaldava kombinatsioonravimi (Entresto, müügiloa hoidja Novartis Europharm Limited, edaspidi sakubitriil-valsartaan) näidustuseks on vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni vähenemisega krooniline sümptomaatiline südamepuudulikkus täiskasvanutel.

Kliiniline farmakoloogia

Valsartaan on angiotensiini AT1 retseptorite hästi tuntud blokaator (ARB), mis pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi püsivatsiooni: vähendab aldosterooni teket ja vasokonstriksiooni ning suurendab natriureesi. ARB hoiab ära südame, veresoonte ja neerude kahjustust, piirates AT1 ja mineralokortikoidireseptorite ning aldosterooni vahendatud hüpertroofia, põletiku ja fibroosi teket (1).

Valsartaani biosaadavus kombinatsioonis sakubitriiliga on parem kui teistes preparaatides, seetõttu on kombinatsioonravimis valsartaan annuses 26, 51 ja 103 mg samaväärne vastavalt 40, 80 ja 160 mg valsartaaniga teistes suukaudsetes vormides.

Sakubitriili aktiivne metaboliit LBO657 on neprilüsiini inhibiitor. Neprilüsiin on neutraalne endopeptidaas, mis osaleb vasoaktiivsete peptiidide (natriureetilised peptiidid ANP, BNP, CNP, bradükiniin, adreno-

medulliin, endoteliin-1 jt) lagunemises. Neprilüsiini inhibiitor suurendab natriureetiliste peptiidide hulka ning vähendab seeläbi vasokonstriksiooni, naatriumiretentsiooni ja müokardi ebasoodsat remodelleerumist (fibroosi ja hüpertroofiat) (1, 2).

Natriureetiliste peptiidide vasodilateeriv toime avaldub tsüklilise guanosiini monofosfaadi (cGMP) sünteesi stimuleerimise kaudu. Natriureetilised peptiidid suurendavad neeru verevoolu ja glomerulaarfiltratsiooni, lisaks pidurdavad naatriumi reabsorptsiooni, vähendavad reniini-angiotensiini ja sümpaatilise närvisüsteemi aktiivsust ning endoteliini sekretsiooni. Südamepuudulikkuse korral kahaneb normaalne vastus natriureetiliste peptiidide toimele, osalt retseptorite allaregulatsiooni, osalt BNP lagundamise kiirenemise jt mehhanismide tõttu. Mõte neprilüsiini inhibeerimisest ei ole uus, ent varasem ravimiarendus on takerdunud kõrvaltoimetega seotud probleemidesse. Sakubitriil on esimene selle mehhanismiga ravim, mis laialdasse kasutusse on jõudnud.

Farmakodünaamilise koostoime tõttu ei tohi sakubitriili kasutada koos angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega (AKEI), sest suureneb angioödeemi oht. AKEI ja sakubitriili manustamise vahele peab jääma vähemalt 36 tundi. Patsientidel tuleks soovitada AKEI varud kodus likvideerida, et juhusliku kooskasutamise riski vähendada. Kuna preparaat sisaldab valsartaani, ei kombineerita seda teiste ARB-rühma ravimitega, kuna suureneb hüperkaleemia ja neerukahjustuse risk.

Ettevaatust nõuavad veel transportijate inhibeerimisest tulenev statiinide plasmakontsentratsiooni suurenemine, farmakodünaamiline koostoime plasma kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, neerufunktsiooni halvenemise oht kasutamisel koos ükskõik millise mittesteroidse põletikuvastase ravimiga. Tsütokroom P450 süsteemi kaudu ei ole koostoimeid oodata.

Kuna sakubitriili toimeks on BNP hulga suurendamine, ei sobi BNP südamepuudulikkuse raskuse näitajana ravi foonil kasutamiseks. Meil levinud NT-proBNP (B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-terminaalne fragment) ei ole neprilüsiini substraat ja seda saab endiselt südamepuudulikkuse jälgimisel kasutada.

Kasu ja riskid südamepuudulikkuse patsientidel

Andmed ravimi toime kohta vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkuse puhul pärinevad ühes suurest kliinilisest uuringust PARADIGM-HF (3). Uuringusse kaasati 8442 üsna hoolikalt valitud patsienti (vt tabel 1). Ravimit kliiniliselt kasutades tuleb arvestada, millistele patsientidele uuringus nähtu otse kohaldub ning millistel juhtudel ekstrapoleeritakse lootusi toime ja ohutuse suhtes väljapoole uuringuvalimit.

PARADIGM-HFi eesmärk oli välja selgitada, kas sakubitriil-valsartaan annuses 97 mg / 103 mg manustatuna kaks korda ööpäevas vähendab kardiovaskulaarpõhjustel surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise kogusagedust enam kui enalapriil annuses 10 mg kaks korda ööpäevas.

¹ TÜ Kliinikumi südamekliinik,

² TÜ Kliinikumi radioloogiakliinik,

³ Raviamet

Kirjavahetajaautor:

Alar Irs
alar.irs@raviamet.ee

Võtmesõnad:

sakubitriil, valsartaan, neprilüsiini inhibiitor, angiotensiini retseptori blokaator, krooniline südamepuudulikkus

Tabel 1. Uuringusse PARADIGM-HF kaasamise ja sellest väljajätmise kriteeriumid (3)

Kaasamiskriteeriumid	Väljajätmiskriteeriumid
– vanus 18 või rohkem aastat	– sümptoomne hüpotensioon
– NYHA funktsionaalklass II–IV	– süstoolne arteriaalne rõhk alla 100 mm Hg sõelumisperioodil või alla 95 mm Hg juhulikustamisel
– südamepuudulikkuse sümptomid	– hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) alla 30 ml / min / 1,73 m ² või selle vähenemine 25% (muudeti: 35%) sõelumisperioodil enne juhulikustamist
– vasaku vatsakese väljutusfraktsioon 40% või vähem (muudeti uuringu käigus: 35% või vähem)	– seerumi kaaliumikontsentratsioon üle 5,2 mmol/l sõelumisperioodil või üle 5,4 mmol/l juhulikustamisel
– B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) plasmakontsentratsioon vähemalt 150 pg/ml või NT-proBNP kontsentratsioon vähemalt 600 pg/ml	– anamneesis angioödeem või ravi katkestama sundivad kõrvaltoimed ACE inhibiitori või ARBi tarvitamisel
– viimase 12 kuu jooksul hospitaliseeritud patsientidel B-tüüpi natriureetilise peptiidi (BNP) plasmakontsentratsioon vähemalt 100 pg/ml või NT-proBNP kontsentratsioon vähemalt 400 pg/ml	
– ACE inhibiitori või ARBi (annus ekvivalentne enalapriili 10 mg-ga ööpäevas) ja beetablokaatori kasutamine	

NYHA – New York Heart Association; NT-proBNP – B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-terminaalne fragment; ACEI – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor; ARB – angiotensiini retseptorite blokaator

Juhulikustamise eel pidid kõik osalejad läbima 6–8 nädalat kestnud eelperioodi, mille jooksul tehti kindlaks, et nad taluvad mõlema võrreldava ravimi eesmärkannust. 19,8% patsientidest katkestas uuringus osalemise enne juhulikustamist, 10,5% enalapriili ja 9,3% sakubitriili-valsartaani eelperioodi jooksul. Väljalangenud patsientidel oli uuringupatsientide keskmisest madalam arteriaalne rõhk, halvem neerufunktsioon ja raskem südamepuudulikkus. See eelperiood võib kaasa tuua erinevuse uuringus nähtud tulemuste (vt tabel 2) ja igapäevapraktika vahel, kus seesugust ravi sobivuse eelhindamist teha ei saa ning osa patsiente katkestab ravi kiiresti taluvusprobleemide tõttu.

Jälgimisaja mediaan oli uuringus 27 kuud ning uuringu lõpuks nähti esmase tulemusnäitaja suhtelise riski 20protsendilist erinevust (21,8% vs. 26,5%) sakubitriili-valsartaani kasuks. Surma suhteline risk erines 16% (17% vs. 19,8%). Vähenes nii äkksurma kui ka südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surma risk (4). Hüpotensiooni esines rohkem sakubitriili-valsartaanirühmas (14,0% vs. 9,2%).

Tabel 2. Uuringu PARADIGM-HF tulemused, jälgimisaja mediaan 27 kuud (3)

Tulemusnäitaja	Sakubitriil-valsartaan (n = 4187)	Enalapriil (n = 4212)	Riskisuhe (95% uv)	Erinevus (%)	P väärtus
Esmane liittulemusnäitaja, n (%)					
Surm kardiovaskulaarpõhjusel või esimene hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73–0,87)	–4,7	< 0,001
Surm kardiovaskulaarpõhjusel	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71–0,89)	–3,2	< 0,001
Esimene hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71–0,89)	–2,8	< 0,001
Muud tulemusnäitajad, n (%)					
Surm	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76–0,93)	–2,8	< 0,001
Neerufunktsiooni oluline halvenemine	94 (2,2)	108 (2,6)	0,86 (0,65–1,13)	+0,4	0,28
Kõrvalnähud					
Sümptomaatiline hüpotensioon	588 (14,0)	388 (9,2)		+4,8	< 0,001
Seerumi kaaliumikontsentratsiooni suurenemine üle 5,5 mmol/l	674 (16,1)	727 (17,3)		–1,2	0,15

uv – usaldusvahemik; n – uuritavate arv

Soodustingimustel väljakirjutamine

Ravim on 75% soodustusega Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus, kui kardioloog otsustab selle määrata täiskasvanud patsiendile, kes vastab kõigile järgmistele kriteeriumitele, ehk ravimi võib määrata neile,

- kellel on vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsioon (LVEF \leq 35%),
- kes kuuluvad NYHA (New York Heart Association) II–IV funktsionaalklassi,
- kelle ravikoostöö on hea,
- keda on eelnevalt 6 kuud püsivalt ravitud Euroopa ravijuhendi järgse AKEI või ARBi eesmärknusega (selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega) kombinatsioonis maksimaalses talutavas annuses beetablokaatoriga ning
- kellel kaksikravile mineralokortikoidireseptori antagonistiga lisa-

mise järel südamepuudulikkuse sümptomid endiselt püsivad või süvenevad.

Piirangu sõnastust soovitades lähtus Sotsiaalministeeriumi ravimikomisjon teaduslikest andmetest, Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendist ning majanduslikest põhjendustest. Ravimikomisjon leidis praktilistest kaalutlustest lähtudes, et Eestis on kohane lähtuda võimalikult täpselt Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendi (5) soovitusel patsientide valiku kohta, kuigi tõdeti, et soovitusel tõendus põhjus ei ole tugev. Lisaks võeti arvesse ravimi väga kõrget hinda ning võimalikku mõju eelarvele ning seda, et uue ravimi kasutamine tagab soovitud tulemuse üksnes patsiendi hea ravisoostumuse korral. Arvestati kardioloogide seisukohaga, et ravim on tõenäoliselt praegusest standardravist tõhusam ka AKEI või ARBi keskmist annust kasutavatel patsientidel. Ravi alustamist

üldse ilma eelneva AKEI või ARBi kasutamisetä soodustingimustes ette ei nähtud. Leiti, et vähemalt keskmises annuses AKEI või ARBi talumine vähendab vajadust ravi sakubitriili-valsartaaniga varakult katkestada. Võeti arvesse seda, et erinevalt Ameerika erialaorganisatsiooni ravijuhendist (6) on ravim ka Euroopa Kardioloogide Seltsi juhendis praegu soovitatud teise ravivalikuna.

Soodustingimustega kooskõlas ravimit määrates peaks olema tehtud järgmist:

- patsiendil peab olema Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendi (5) nõuete kohaselt pandud ja dokumenteeritud südamepuudulikkuse diagnoos, aluseks mh iseloomulikud sümptomid ja tunnused, läbivaatuse leid, vajaduse korral natriureetilise peptiidi plasmakontsentratsioon, ehk kardioograafia leid;
- patsiendil peab olema vasaku

Tabel 3. Vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkuse ravimite annused (kohandatud 5. allika alusel). Kui ravimi algannust on vaja patsienditeguritest lähtudes kohandada või on ravimit lubatud manustada ka muu sagedusega kui siin näidatud, tuleb lähtuda ravimi omaduste kokkuvõttest

	Algannus	Keskmine annus	Eesmärknus
AKE inhibiitorid			
Kaptopriil	6,25 mg kolm korda ööpäevas	25 mg kolm korda ööpäevas	50 mg kolm korda ööpäevas
Enalapriil	2,5 mg kaks korda ööpäevas	5 mg kaks korda ööpäevas	10–20 mg kaks korda ööpäevas
Lisinopriil	2,5–5,0 mg üks kord ööpäevas	10 mg üks kord ööpäevas	20–35 mg üks kord ööpäevas
Ramipriil	2,5 mg üks kord ööpäevas	5 mg üks kord ööpäevas	10 mg üks kord ööpäevas
Trandolapriil	0,5 mg üks kord ööpäevas	2 mg üks kord ööpäevas	4 mg üks kord ööpäevas
Angiotensiini AT1 retseptori blokaatorid			
Kandesartaan	4–8 mg üks kord ööpäevas	16 mg üks kord ööpäevas	32 mg üks kord ööpäevas
Valsartaan	40 mg kaks korda ööpäevas	80 mg kaks korda ööpäevas	160 mg kaks korda ööpäevas
Losartaan	50 mg üks kord ööpäevas	100 mg üks kord ööpäevas	150 mg üks kord ööpäevas
Beetablokaatorid			
Bisoprolol	1,25 mg üks kord ööpäevas	–	10 mg üks kord ööpäevas
Karvedilol	3,125 mg kaks korda ööpäevas	–	25 mg kaks korda ööpäevas
Metoprolol-suksinaat	12,5–25 mg üks kord ööpäevas	–	200 mg üks kord ööpäevas
Nebivololol	1,25 mg üks kord ööpäevas	–	10 mg üks kord ööpäevas
Mineralokortikoidi retseptori blokaatorid			
Spironolaktoon	25 mg üks kord ööpäevas	–	50 mg üks kord ööpäevas
Eplerenoon	25 mg üks kord ööpäevas	–	50 mg üks kord ööpäevas

vatsakese väljutusfraktsioon 35% või vähem ka pärast 6 kuud kestnud ravi Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendi järgse AKEI või ARBi eesmärknusega, selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega (vt tabel 3) ning maksimaalses talutavas annuses beetablokaatori ja mineralokortikoidireseptori antagonistiga. Ka beetablokaatori ja mineralokortikoidi antagonist annust piiravad asjaolud peavad olema dokumenteeritud;

- patsiendi ravikoostöö peab olema hea, selle aluseks on arsti dokumenteeritud hinnang, lähtudes patsiendi küsitlemisest ja ravimite väljaostmise andmetest;
- patsient peab olema sümptomaatiline ja kuuluma NYHA II-IV funktsionaalklassi, sümptomid ja funktsionaalklassi hinnangu põhjendus peavad olema dokumenteeritud.

Üldjuhul võimaldavad need tingimused praegu määrata sakubitriil-valsartaani südamepuudulikkusega patsientidele, kes on vähemalt 6 kuud olnud kardioloogi juhitud ravil.

Ravi praktilised aspektid

Sakubitriil-valsartaani algannus on üldjuhul 49 mg / 51 mg kaks korda ööpäevas, vajaduse korral võib alustada annusega 24 mg / 26 mg kaks korda ööpäevas (vt tabel 4). Annust võib suurendada poole võrra iga 2-4 nädala järel, aeglasema tiitrimise puhul on eesmärkväärtuse saavutamine tõenäolisem (2).

Ravi ei tohiks alustada, kui süstoolne arteriaalne rõhk on alla 100 mm Hg, seerumi kaaliumi-kontsentratsioon üle 5,4 mmol/l, patsiendil on anamneesis angioödeem, patsiendil on lõppstaadiumi neerupuudulikkus, raske maksapuudulikkus, kolestaas või juhul, kui patsient on rase.

NYHA IV funktsionaalklassi patsientide ravimise kohta on andmeid vähe ning neil tuleks ravi alustada väga ettevaatlikult ja jälgida patsienti ravi ajal.

Tabel 4. Sakubitriili-valsartaani annuse kohandamine (kohandatud allika 2 järgi)

	Algannus	Tiitrimine ja eesmärknus
Tavaline	49 mg / 51 mg kaks korda ööpäevas	Annust võib kahekordistada iga 2-4 nädala järel kuni eesmärknuseni 97 mg / 103 mg kaks korda ööpäevas
eGFR 30-60 ml / min / 1,73 m ²	Kaaluda väiksemat algannust 24 mg / 26 mg kaks korda ööpäevas	
AKE inhibiitori või ARBi annus on alla eesmärkväärtuse	24 mg / 26 mg kaks korda ööpäevas	
Patsient ei kasuta AKE inhibiitorit ega ARBi		
Süstoolne arteriaalne rõhk 100-110 mm Hg		
eGFR < 30 ml / min / 1,73 m ²		
Maksafunktsiooni mõõdukas halvenemine		
Eakad		

AKEI – angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor; ARB – angiotensiini retseptorite blokaator; eGFR – hinnanguline glomerulaarinfiltratsioon

Ravi ajal tuleks jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumi kontsentratsiooni. Ka vererõhku tuleb jälgida. Kui ravi ajal tekib hüpotensioon, neerufunktsiooni halvenemine või hüperkaleemia, tuleb otsida põhjust (äge haigus, hüповoleemia, teised ravimid) ja leida sellele võimaluse korral lahendus. Vajaduse korral tuleb sakubitriil-valsartaani annust vähendada või ravi lõpetada. Angioödeemi tekkides tuleb ravimi kasutamine kohe peatada.

Kui paljudele sobib sakubitriil-valsartaan?

Ühendkuningriigi ühe südamepuudulikkusekliiniku patsientuuri aluseks võttes leiti (7), et vasaku vatsakese väljutusfraktsioon < 40% esines ligikaudu pooltel kliinikusse pöördunud südamepuudulikkusega patsientidest ning neist 27% sai eesmärknuses AKEI või angiotensiini retseptori blokaatorit.

Eesmärknuses ravimi saajatest vähem kui pooled vastasid esimesel visiidil uuringu PARADIGM-HF teistele kaasamiskriteeriumitele, peamiselt puudusid olulised sümptomid (32%) või oli plasma NT-proBNP kontsentratsioon alla 600 ng/l (49%).

39%-l patsientidest, kes alguses ei saanud ravimi eesmärknust, õnnestus see 4 kuu jooksul saavutada, osa neist paranesid sedavõrd, et ei vastanud seetõttu enam PARADIGM-HF-uuringu teistele kaasamiskriteeriumitele. 4kuulise raviperioodi lõpul vastas selles keskuses PARADIGM-HF-uuringu kaasamiskriteeriumitele 18% vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga patsientidest.

Ravimi väljakirjutamise tingimustes on Eestis seatud piiriks vasaku vatsakese väljutusfraktsioon 35% või vähem, ent nõuded on liberaalsemad AKEI/ARBi annuse osas ning ei sea NT-proBNP piiri. Seega võiks sobivate patsientide osakaal meil olla pisut suurem viidatud uuringus nähtust.

KOKKUVÕTE

- Sakubitriil-valsartaan on uus ravim vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkuse raviks.
- Andmed sakubitriil-valsartaani kasu ja riskide kohta kroonilise südamepuudulikkusega patsientide ravis pärinevad peamiselt

ühest kliinilisest uuringust, mille kaasamis- ja väljajätmiskriteeriumite tõttu ei saa selles nähtud tulemusi kõikidele vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga kroonilise südamepuudulikkuse patsientidele otseselt üle kanda.

- PARADIGM-HF-uuringu tingimustes vähendas sakubitriil-valsartaan kardiovaskulaarpõhjustel surma ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise kogusagedust enam kui enalapriil.
- Sakubitriili-valsartaani ei tohi kombineerida ACEIga ja ravi tuleb alustada ettevaatlikult eakate, maksa- ja neerufunktsiooni häirega ning ACEI/ARBi eesmärkannust mittetaluvate patsientide puhul.
- Sakubitriili-valsartaani soodustingimustel välja kirjutades tuleb dokumenteerida teave kõikide väljakirjutamistingimuste kohta.
- Ravikindlustusraha targa kasutamise tagamiseks ei tohiks sakubitriili-valsartaani soodustingimustel määrata patsientidele, kelle senise ravi tulemuslikkus on kesine puuduliku ravikoostöö tõttu mittemedikamentoosse ravi või farmakoteraapia järgmisel.

TÄNUAVALDUS

Suur tänu dr Märt Elmetile hea nõu ja konstruktiivse kriitika eest.

SUMMARY

Sacubitril/valsartan in treatment of heart failure with reduced ejection fraction in Estonia

Alar Irs^{1,2,3}

Sacubitril/valsartan is a new addition to the pharmacotherapy of chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). It is a combination of a well-known angiotensin receptor blocker and a prodrug, sacubitril. The LBQ657, an active metabolite of sacubitril, is an inhibitor of neprilysin which acts via an increase in the concentration of natriuretic and other vasoactive peptides.

Drug interactions to avoid include increased risk of angioedema, when used concomitantly with ACE inhibitors, and hyperkalemia and renal impairment when used together with another ARB. The concentration of statins may be increased via a drug transporter mediated interaction. No CYP450 mediated interactions are to be expected.

The data on the clinical benefit and risks of sacubitril/valsartan in HFrEF come mainly from a single large study (PARADIGM-HF) with a tolerability confirming run-in phase and a selected patient population. In the study conditions sacubitril/valsartan proved to be superior to enalapril in reducing the primary

¹ Cardiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

² Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,

³ State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:

Alar Irs
alar.irs@ravimiamet.ee

Keywords:

sacubitril, valsartan, inhibitor of neprilysin, angiotensin receptor blocker, chronic heart failure

endpoint of cardiovascular death and heart failure hospitalisation.

In Estonia, sacubitril/valsartan is reimbursed in a setting similar to that provided in the current ESC heart failure guideline – in patients with EF \leq 35%, symptomatic and having NYHA class II-IV, despite at least 6 months of optimal triple therapy with adequate doses of ACEI/ARB, beta-blocker and mineralocorticoid receptor antagonist, with predictably good adherence to treatment.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation*. 2016;133:1115–24.
2. Jhund PS, McMurray JJV. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan *Heart* 2016;102:1342–47.
3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
4. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990–7.
5. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016 14;37:2129–200.
6. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *Circulation*. 2017;000:e000–e000.
7. Pellicori P, et al. What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril-valsartan? *Eur J Heart Fail* 2017;19:768–78.