

Sakubitril/walsartan w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z upośledzoną frakcją wyrzutową. Czy dla wszystkich chorych? Opinia ekspertów Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Sacubitril/valsartan for treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction. Can all patients benefit? A position statement paper of experts of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society

Ewa Straburzyńska-Migaj^{1, 2}, Jadwiga Nessler³, Marcin Gruchała⁴, Karol Kamiński^{5, 6}, Małgorzata Lelonek⁷, Przemysław Leszek⁸, Katarzyna Mizia-Stec⁹, Piotr Rozentryt¹⁰, Andrzej Gackowski³, Adrian Gwizdała^{1, 2}, Ewa A. Jankowska^{11, 12}, Piotr Ponikowski^{11, 12}

¹I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego, Poznań

³Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

⁴I Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk

⁵Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

⁶Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

⁷Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

⁸Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁹I Katedra i Klinika Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

¹⁰III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

¹¹Klinika Kardiologii, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

¹²Klinika Chorób Serca, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż (Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

Dr hab. n. med. Rafał Dąbrowski (Instytut Kardiologii w Warszawie)

WSTĘP

Niewydolność serca (HF) stanowi ogromne wyzwanie dla kardiologii XXI wieku. Przyjęte powszechnie schematy postępowania o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie, jakość życia i bezpieczeństwo dotyczą pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). Podstawą leczenia tej postaci choroby jest stosowanie beta-adrenolityków (BB) i inhibitorów konwertazy

angiotensyny (ACEI) lub, jeżeli ACEI nie są tolerowane, antagonistów receptora dla angiotensyny (ARB), a u objawowych chorych z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) $\leq 35\%$ — także antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA). W 2015 roku w Europie zarejestrowano nowy lek — połączenie walsartanu, ARB i sakubitrilu — proleku przekształcającego się w aktywny inhibitor neprilizyny. Lek ten jest jak na razie jedynym przedstawicielem nowej gru-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ewa Straburzyńska-Migaj, I Klinika Kardiologii, Szpital Kliniczny „Przemienienia Pańskiego”, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań, e-mail: ewa.straburzynska-migaj@skpp.edu.pl

Suplement: Copyright © „Via Medica sp. z o.o.” sp.k. 2017

Tabela 1. Podsumowanie wytycznych dotyczących stosowania sakubitrylu/walsartanu w przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF). Opracowano na podstawie [1, 6]

Klasa	Poziom	Zalecenie
Wytyczne ACC/AHA/HFSA 2016		
I	B-R	U pacjentów z przewlekłą objawową HFrEF w klasie II lub III wg NYHA, którzy tolerują ACEI lub ARB, zaleca się wymianę na ARNI w celu dalszego zmniejszenia zachorowalności i umieralności
III	B-R	Nie należy podawać ARNI jednocześnie z ACEI lub w ciągu 36 h od przyjęcia ostatniej dawki ACEI
III	C-EO	ARNI nie należy stosować u pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioruchowy
Wytyczne ESC 2016		
I	B	Sakubitryl/walsartan jest zalecany jako alternatywa dla ACEI w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka zgonu u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF, u których występują objawy mimo optymalnej terapii za pomocą ACEI, BB oraz MRA
I	A	Leczenie BB, MRA i sakubitrylem/walsartanem zmniejsza ryzyko nagłego zgonu i jest zalecane u pacjentów z HFrEF oraz komorowymi zaburzeniami rytmu serca (podobnie jak dla innych chorych)

ACEI — inhibitory konwertazy angiotensyny; ARB — antagoniści receptora dla angiotensyny; ARNI — antagoniści receptora dla angiotensyny i inhibitorów neprilizyny; BB — beta-adrenolityk; MRA — antagoniści receptora mineralokortykoidowego; NYHA — *New York Heart Association*

py antagonistów receptora dla angiotensyny i inhibitorów neprilizyny (ARNI, *angiotensin receptor neprilisin inhibitor*). W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w HF ma bardzo wysokie rekomendacje (IB) [1] i jest kolejnym „kamieniem milowym” w farmakoterapii przewlekłej HFrEF. Jest zalecany jako zamiennik ACEI lub ARB u wybranych chorych, jednak pewne rozbieżności między wytycznymi ESC i zaleceniami amerykańskimi powodują u klinicystów niepewność, u kogo i jak praktycznie rozpocząć leczenie sakubitrylem/walsartanem.

Tematem niniejszego opracowania jest przedstawienie nowych możliwości farmakoterapii HFrEF za pomocą sakubitrylu/walsartanu (Entresto™) w praktyce klinicznej. Zaprezentowano stanowisko ekspertów zajmujących się w Polsce problemem HF odnoszące się do tej przełomowej terapii oraz przedstawiono praktyczne wskazówki dotyczące wdrażania, monitorowania efektów i bezpieczeństwa leczenia sakubitrylem/walsartanem [2–4].

SAKUBITRYL/WALSARTAN — MIEJSCE W WYTYCZNYCH RÓŻNYCH TOWARZYSTW

Sakubitryl/walsartan (nazwa handlowa Entresto™) po raz pierwszy został umieszczony w 2014 roku w stanowisku dotyczącym wdrażania wytycznych do praktyki klinicznej kanadyjskiego towarzystwa *Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion* [5]. Informacja ta pojawiła się, zanim lek został zarejestrowany w Kanadzie, dlatego funkcjonuje tu określenie „warunkowe zalecenia”. W dokumencie tym lek jest wysoko pozycjonowany dzięki silnej jakości danych na podstawie wyników badania PARADIGM-HF [2]. Zaleca się w nim stosowanie sakubitrylu/walsartanu u wszystkich chorych w miejsce ACEI lub ARB, u których mimo potrójnej terapii (ACEI lub ARB, BB, MRA) występują objawy w II–IV klasie wg *New York Heart Association*

(NYHA), LVEF wynosi < 40%, stężenia peptydów natriuretycznych są podwyższone lub w wywiadzie mają hospitalizację z powodu HF w ostatnich 12 miesiącach, stężenie potasu wynosi < 5,2 mmol/l, a oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) jest większy lub równy 30 ml/min/1,73 m². Autorzy dokumentu zaznaczają konieczność monitorowania stężenia potasu i kreatyniny w trakcie terapii.

Kolejne towarzystwa, które uwzględniły sakubitryl/walsartan w wytycznych dotyczących HF, to ESC [1] i amerykańskie towarzystwa kardiologiczne — *American College of Cardiology/American Heart Association/Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA)* [6]. W algorytmie farmakoterapii przewlekłej HFrEF ESC zaleca stosowanie sakubitrylu/walsartanu w miejsce ACEI (lub ARB) u ambulatoryjnych chorych z LVEF ≤ 35%, u których nadal stwierdza się objawy w II–IV klasie wg NYHA, mimo stosowania ACEI (lub ARB), BB i MRA (klasa I, poziom dowodów B) w celu dalszej redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu (tab. 1).

Sakubitryl/walsartan można łączyć w zależności od wskazań z iwabradyną, elektroterapią (ICD, CRT) oraz diuretykami.

Autorzy wytycznych ESC w opisie strategii terapii lekiem sakubitryl/walsartan odwołują się do badania PARADIGM-HF i zgodnie z kryteriami włączenia do tego badania zalecają to połączenie u chorych z objawami klinicznymi HF w II–IV klasie wg NYHA, obniżoną LVEF (≤ 35%), podwyższonym stężeniem peptydów natriuretycznych (peptydu natriuretycznego typu B [BNP] ≥ 150 pg/ml lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B [NT-proBNP] ≥ 600 pg/ml, a w przypadku wywiadu hospitalizacji z powodu HF w ostatnim roku — BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 400 pg/ml), eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Pacjent powinien dobrze tolerować ACEI w dawkach ekwiwalentnych do enalaprylu 10 mg/d. Docelową dawką leku sakubitryl/walsartan jest 97/103 mg dwa razy dziennie (97 mg sakubitrylu i 103 mg

walsartanu). Wytyczne ESC 2016 wysoko pozycjonują sakubitrił/walsartan również w leczeniu arytmii komorowych (tab. 1) [1].

Amerykańskie wytyczne (ACC/AHA/HFSA) ukazały się równocześnie z europejskimi i są uaktualnieniem farmakoterapii HF [6]. Sakubitrił/walsartan jest zalecany w nich jako alternatywa dla ACEI lub ARB w połączeniu z BB i MRA u chorych z HFrEF, z LVEF \leq 40%, w klasie II i III wg NYHA, którzy stosują stabilne dawki ACEI/ARB w celu obniżenia śmiertelności i chorobowości (tab. 1). Zwracają też uwagę na aspekty bezpieczeństwa związane ze stosowaniem omawianego leczenia, a mianowicie na ryzyko hipotensji i rzadko występującego obrzęku naczynioruchowego. Wskazują, że w celu ułatwienia rozpoczynania terapii i jej intensyfikacji zaaprobowany ARNI jest dostępny w trzech dawkach, w tym nietestowanych w badaniu klinicznym, w którym dawką docelową było 97/103 mg dwa razy dziennie. Nadmienią, że doświadczenia kliniczne powinny dostarczyć dalszych informacji o tolerancji leku i optymalnej strategii intensyfikacji dawkowania.

MECHANIZMY DZIAŁANIA SAKUBITRILU/WALSARTANU

Nowy lek jest preparatem zawierającym dwie cząsteczki w postaci kompleksu soli sodowych sakubitriłu i walsartanu, oddziałujących na dwa podstawowe szlaki sygnałowe aktywowane w HF. Należy do nowej grupy leków — ARNI — i jest, jak na razie, jej jedynym przedstawicielem.

Pierwszą aktywną cząsteczką jest dobrze znany **walsartan** — **blokujący receptor dla angiotensyny 2 (AT2)**. AT2 odgrywa kluczową rolę w chorobach układu sercowo-naczyniowego — nadciśnieniu tętniczym, niewydolności serca czy cukrzycy. Oddziaływanie AT2 zależy przede wszystkim od pobudzenia receptorów AT1 (sprzężonych z białkiem G), zlokalizowanych w naczyniach krwionośnych, mięśniu sercowym, nerkach i nadnerczach. Ich typowa dla HF nadmierna stymulacja poprzez nadmiar AT2 prowadzi do niekorzystnej przebudowy zarówno naczyń krwionośnych (skurcz naczyń, przebudowa ściany), jak i mięśnia sercowego (nasilenie przerostu, włóknienia). Dodatkowo obserwuje się niekorzystny wpływ na czynność mikrokrążenia nerkowego, mózgowego, upośledzenie wrażliwości na insulinę, zwiększenie aktywności układu sympatycznego oraz inicjację procesów zakrzepowych i zapalnych. W kontekście tych niekorzystnych działań nadmiaru AT2, zablokowanie efektora dla AT2, czyli receptora AT, poprzez zastosowanie walsartanu, prowadzi do odwrócenia wielu z wymienionych powyżej niekorzystnych działań w układzie sercowo-naczyniowym.

Drugą aktywną cząsteczką jest **sakubitrił**. To związek hamujący neutralną endopeptydazę (NEP) rozkładającą wiązania siarczkowe, niszczącą w ten sposób pierścieniową strukturę peptydów natriuretycznych. Enzym ten jest zlokalizowany w komórkach śródbłonna, w mięśniach gładkich naczyń, neutrofilach, komórkach epitelium kanalików nerkowych,

jak również w mięśniu sercowym. W procesie HF obserwuje się wzrost ekspresji i aktywności NEP, co powoduje zwiększoną dezaktywację peptydów natriuretycznych, tym samym zmniejszając korzystne ich oddziaływanie. Za korzystne działanie peptydów natriuretycznych odpowiada aktywacja swoistych receptorów (NPR-A/NPR-B). Aktywacja tych receptorów powoduje zahamowanie niekorzystnego procesu przebudowy mięśnia sercowego i naczyń oraz antagonizuje nadmierną aktywację osi renina–angiotensyna–aldosteron. Dlatego też zastosowanie inhibitora NEP — sakubitriłu — zwiększa dostępność peptydów natriuretycznych i wywierane przez nie korzystne efekty komórkowe.

Rozpatrując drogi oddziaływania sakubitriłu/walsartanu, należy wziąć również pod uwagę, że NEP jest nieswoistą endopeptydazą rozkładającą wiele innych substancji aktywowanych w HF, takich jak bradykinina, adrenomedulina, angiotensyna czy endotelina. Zastosowanie ARNI prowadzi zatem do wielokierunkowego działania komórkowego, które przekłada się na korzystny efekt ogólny obserwowany w badaniach klinicznych.

BADANIE PARADIGM-HF

Doświadczenia z nową grupą leków, ARNI, a w zasadzie z ich pierwszym przedstawicielem — skojarzeniem sakubitriłu i walsartanu — są na razie niewielkie. Badanie PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) było pierwszym, w którym oceniono wpływ tego leku (nazwanego w badaniu klinicznym — LCZ696) na chorobowość i umieralność pacjentów z HFrEF.

Metodyka badania PARADIGM-HF

PARADIGM-HF było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem z udziałem 8442 pacjentów, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych strategii leczenia — enalaprilu oraz leku skojarzonego — sakubitriłu/walsartanu (LCZ696) [7]. Enalapril wybrano jako lek porównawczy dla LCZ696, gdyż jest jedynym ACEI, w przypadku którego udowodniono redukcję śmiertelności w dużej grupie pacjentów z HFrEF. Na podstawie danych z badań SOLVD-T i CONSENSUS enalapril w dawce 10 mg na dobę został zatwierdzony przez organy rejestracyjne jako lek referencyjny wśród ACEI [8].

Do badania zakwalifikowano pacjentów spełniających następujące kryteria:

- wiek > 18 lat;
- LVEF \leq 35% (pierwotnie LVEF \leq 40%);
- objawy kliniczne HF w II–IV klasie wg NYHA;
- stężenie BNP \geq 150 pg/ml lub NT-proBNP \geq 600 pg/ml, a jeżeli chory był hospitalizowany z powodu HF w ciągu 12 miesięcy poprzedzających włączenie do badania — stężenie BNP \geq 100 pg/ml lub NT-proBNP \geq 400 pg/ml;

- stosowanie leków z grupy ACEI lub ARB w dobowych dawkach równoważnych 10 mg enalaprilu przez przynajmniej miesiąc poprzedzający włączenie do badania;
- stosowanie stałej dawki BB przez przynajmniej miesiąc poprzedzający włączenie do badania, chyba że jest przeciwwskazany lub nietolerowany;
- rozważenie stosowania MRA, z uwzględnieniem czynności nerek, stężenia potasu i tolerancji, a dawka leku również musiała być stabilna przez okres przynajmniej 4 tygodni przed włączeniem do badania [4].

Z badania zostali wykluczeni pacjenci z:

- nietolerancją ACEI lub ARB w wywiadzie lub nietolerancją tych leków w dawkach równoważnych 10 mg enalaprilu na dobę;
- obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie;
- zdekomensowaną HF wymagającą stosowania leków dożylnie;
- objawową hipotensją lub wartościami ciśnienia skurczowego (SBP) < 100 mm Hg w trakcie pierwszej wizyty (przesiewowej) lub < 95 mm Hg w trakcie kolejnych wizyt kontrolnych;
- hiperkaliemią (stężenie $K^+ > 5,2$ mmol/l i/lub $eGFR < 35$ ml/min/1,73 m² podczas pierwszej wizyty lub odpowiednio $K^+ > 5,4$ mmol/l i/lub redukcja $eGFR > 35\%$ w trakcie kolejnych wizyt);
- ostrym zespołem wieńcowym, incydemem naczyniowo-mózgowym lub interwencją naczyniową, implantacją CRT w ciągu 3 miesięcy poprzedzających randomizację lub zamiarem implantacji CRT.

Przed randomizacją wszyscy chorzy przeszli sekwencyjne, pojedynczo zaślepione leczenie (faza *run-in*), enalaprilem i LCZ696 w celu potwierdzenia dobrej tolerancji dawek docelowych. Z początkowych, objętych badaniem przesiewowym 10 521 chorych, po fazie *run-in*, do leczenia zrandomizowano 8442 osób. Porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sakubitrylu/walsartanu w dawce 200 mg dwa razy na dobę i enalaprilu w dawce 10 mg dwa razy na dobę [7].

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy stanowił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF. Drugorzędowe punkty końcowe miały na celu ocenę wyższości sakubitrylu/walsartanu nad enalaprilem i obejmowały:

- ocenę poprawy klinicznej (zmniejszenie stopnia nasilenia objawów HF ocenianych na podstawie *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* [KCCQ]);
- wydłużenie czasu do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (umieralność ogólna);
- wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego napadu migotania przedsionków i/lub pogorszenia funkcji nerek.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 27 miesięcy, a pacjenci byli leczeni przez okres do 4,3 roku.

Charakterystyka ogólna pacjentów

Badana grupa stanowiła typową populację dla zaawansowanej HF. Większość chorych (78%) w badaniu PARADIGM-HF stanowili mężczyźni o średnim wieku 64 lata [7, 9]. Aż 93% pacjentów stosowało BB, a 56% przyjmowało MRA [9]. U prawie 60% badanych przyczyną HFrHF była choroba niedokrwienna serca, a 43% przeżyło zawał serca. Nadciśnienie tętnicze występowało u 71%, cukrzyca u 34%, a migotanie przedsionków u 37% badanych. Pomimo potencjalnie optymalnej farmakoterapii jakość życia pacjentów włączonych do badania PARADIGM-HF była obniżona, przede wszystkim ze względu na obecne objawy kliniczne HF. Zdecydowana większość chorych miała wydolność czynnościową II klasy wg NYHA (70%). Średnia wartość LVEF u badanych wynosiła 29%, a stężenie NT-proBNP — 1608 pg/ml [9].

Wyniki badania PARADIGM-HF

Omawiane badanie zostało przerwane przed zaplanowanym terminem (mediana okresu obserwacji — 27 miesięcy) ze względu na wyraźne korzyści ze stosowania sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z enalaprilem (tab. 2) [2]. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania wystąpił u 21,8% badanych w grupie ARNI i u 26,5% w grupie ACEI, względna redukcja ryzyka wyniosła 20% ($p < 0,001$). W grupie stosującej sakubitryl/walsartan śmiertelność ogólna była niższa (17,0%) niż w grupie przyjmującej enalapril (19,8%). Większość zgonów (80,9%) w całej populacji badanej miała charakter sercowo-naczyniowy. Wśród pacjentów, którzy zmarli, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono u 13,3% i 16,5% badanych, odpowiednio z grupy ARNI i ACEI ($p < 0,001$). Stosowanie sakubitrylu/walsartanu było bardziej skuteczne niż enalaprilu w zapobieganiu zarówno nagłym zgonom sercowym (HR 0,80; 95% CI 0,68–0,94; $p = 0,008$), jak i zgonom związanym z progresją HF (HR 0,79; 95% CI 0,64–0,98; $p = 0,034$) [10].

Stosowanie ARNI wiązało się również z 21-procentową redukcją ryzyka konieczności hospitalizacji z powodu HF oraz poprawą kliniczną (zmniejszenie nasilenia objawów). Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości nowych przypadków migotania przedsionków ani w liczbie przypadków schyłkowej niewydolności nerek [2].

Analiza bezpieczeństwa wykazała częstsze występowanie hipotensji w grupie stosującej ARNI, natomiast więcej przypadków hiperkaliemii oraz wzrostu stężenia kreatyniny — w grupie przyjmującej enalapril [2]. Ostatecznie leczenie z powodu działań niepożądanych przerwało mniej pacjentów otrzymujących sakubitryl/walsartan niż przyjmujących enalapril (odpowiednio: 10,7% vs. 12,3%; $p = 0,03$), w tym z powodu upośledzenia funkcji nerek, odpowiednio 0,7% i 1,4% ($p = 0,002$) [2]. Niegroźny obrzęk naczynioruchowy obserwowano nieco częściej u chorych leczonych LCZ696 niż enalaprilem (19 vs. 10 przypadków; $p = NS$).

Tabela 2. Podsumowanie głównych wyników badania PARADIGM-HF. Opracowano na podstawie [2]

Punkt końcowy	Hazard względny (95% CI)	Poprawa ryzyka/wyniku na korzyść LCZ696 (%)	P
Główny punkt końcowy			
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	0,80 (0,73–0,87)	20	< 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	0,80 (0,71–0,89)	20	< 0,001
Pierwsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	0,79 (0,71–0,89)	21	< 0,001
Drugorzędne punkty końcowe			
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	0,84 (0,76–0,93)	16	< 0,001
Zmiana wyniku w skali KCCQ po 8 miesiącach	1,64 (0,63–2,65)	64	0,001
Pierwszorazowy napad migotania przedsionków	0,97 (0,72–1,31)		NS
Pogorszenie czynności nerek	0,86 (0,65–1,13)		NS

CI — przedział ufności; HF — niewydolność serca; KCCQ — *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*

Dodatkowe analizy wyników badania wykazały, że niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego była niska LVEF. ARNI skutecznie redukuje ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w każdym z analizowanych przedziałów wartości LVEF [11].

Nowy lek zmniejszał również ryzyko konieczności hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF (o 23% w porównaniu z enalaprem; $p < 0,001$), ryzyko konieczności pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz konieczności dożylnego stosowania leków inotropowo dodatnich (odpowiednio o 18%; $p = 0,005$ oraz o 31%; $p < 0,001$). Korzyści ze stosowania LCZ696 były takie same we wszystkich wcześniej określonych subpopulacjach badania PARADIGM-HF [11–13].

Warto podkreślić, że w grupie otrzymującej ARNI zaobserwowano szybką i trwałą redukcję stężenia biomarkerów uszkodzenia miokardium — troponiny i NT-proBNP [14].

Wyniki jednej z analiz *post hoc* badania PARADIGM-HF sugerują, że stosowanie sakubitriłu/walsartanu również w dawkach mniejszych niż docelowa jest skuteczniejsze w porównaniu z odpowiednimi mniejszymi dawkami enalaprilu w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF [15].

Korzyści z zastosowania sakubitriłu/walsartanu

Jak wynika z badania PARADIGM-HF, po okresie obserwacji trwającym średnio 27 miesięcy, w grupie otrzymującej sakubitrił/walsartan stwierdzono zmniejszenie o 20% częstości występowania głównego punktu końcowego. Obliczona wartość NNT (*number needed to treat*), czyli liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu, wyniosła 21. Oznacza to, że aby zapobiec wystąpieniu jednego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF, należy objąć 27-miesięcznym leczeniem

21 chorych z objawową HF, o charakterystyce kliniczno-demograficznej zbliżonej do populacji pacjentów z badania PARADIGM-HF. Analizy wyników badania PARADIGM-HF dodatkowo wykazały, że aby zapobiec jednemu zgonowi w populacji chorych z HF, trzeba objąć 12-miesięczną terapią sakubitrilem/walsartanem 80,3 pacjentów.

BADANIE TITRATION

Ponieważ w badaniu PARADIGM-HF badana populacja składała się z pacjentów, którzy już wcześniej byli leczeni optymalnymi dawkami enalaprilu, a powszechnie wiadomo, że w codziennej praktyce klinicznej wielu chorych nie stosuje docelowych dawek ACEI/ARB, postanowiono ocenić tolerancję różnych schematów włączania i dawkowania sakubitriłu/walsartanu w szerszej populacji niż badana wcześniej, reprezentatywnej dla rzeczywistej populacji chorych z HFrEF. Badaniem objęto więc zarówno chorych hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych oraz stosujących również małe dawki ACEI/ARB lub wcześniej w ogóle nieprzyjmujących tych leków. Nie wymagano wykazania zwiększonych stężeń peptydów natriuretycznych przy włączaniu do badania.

W badaniu TITRATION [16] porównano dwa schematy dawkowania sakubitriłu/walsartanu: konserwatywny, w którym pacjent zaczynał od 50 mg dwa razy dziennie ($2 \times dz.$) przez 2 tygodnie, poprzez 100 mg $2 \times dz.$ przez 3 tygodnie do 200 mg $2 \times dz.$ i przyspieszony — z dawką początkową 100 mg $2 \times dz.$ przez 2 tygodnie i dawką docelową 200 mg $2 \times dz.$ W tym badaniu randomizację do dwóch schematów poprzedzał 5-dniowy okres podawania leku wszystkim chorym w sposób otwarty w dawce 50 mg $2 \times dz.$ Leczenie randomizowane trwało 11 tygodni.

Na podstawie leczenia poprzedzającego włączenie do badania wyodrębniono grupę chorych przyjmujących małą dawkę ACEI/ARB, włączając do niej pacjentów wcześniej nieleczonych tymi lekami, definiując małą dawkę jako ≤ 160 mg

Tabela 3. Zdarzenia niepożądane podczas leczenia LCZ696. Opracowano na podstawie [2]

Zdarzenie niepożądane	Sakubitri- /walsartan (%)	Enalapril (%)	P
Objawowa hipotonia	14,0	9,2	< 0,001
Objawowa hipotonia z SBP < 90 mm Hg	2,7	1,4	< 0,001
Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 2,5$ mg/dl	3,3	4,5	0,007
Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy $\geq 3,0$ mg/dl	1,5	2,0	0,10
Zwiększenie stężenia potasu w surowicy $\geq 5,5$ mmol/l	16,1	17,3	0,15
Zwiększenie stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l	4,3	5,6	0,007
Kaszel	11,3	14,3	< 0,001
Obrzęk naczynioruchowy:			
— postać łagodna niewymagająca leczenia lub tylko leki przeciwhistaminowe	0,2	0,1	0,19
— postać wymagająca podania katecholamin lub glikokortykoidów w trybie ambulatoryjnym	0,1	0,1	0,52
— konieczność hospitalizacji bez intubacji	0,1	< 0,1	0,31
— konieczność hospitalizacji z intubacją	0	0	–

SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

walsartanu lub ≤ 10 mg enalaprilu na dobę lub ekwiwalentnej dawki innego ACEI/ARB.

Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że w obu schematach wysoki odsetek chorych ma szansę osiągnąć dużą dawkę (77,8% vs. 84,3% schemat przyspieszony vs. konserwatywny; $p = 0,078$), zarówno pacjentów hospitalizowanych, jak i ambulatoryjnych oraz będących w grupie stosującej małą dawkę ACEI/ARB. Wydłużony schemat dawkowania (konserwatywny) może zwiększyć szansę na osiągnięcie dawki docelowej u chorych z grupy małej dawki ACEI/ARB (84,9% vs. 73,6% schemat konserwatywny vs. przyspieszony; $p = 0,03$). Profil tolerancji sakubitri- walsartanu nie odbiegał od obserwowanego typowo w innych badaniach uznanych terapii HF.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE SAKUBITRILU/ /WALSARTANU I INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI

Zdarzenia niepożądane wiążą się z mechanizmami działania dwóch składowych preparatu: sakubitri- walsartanu. Należą do nich: objawowa hipotensja, pogorszenie czynności nerek, hiperkaliemia, obrzęk naczynioruchowy (tab. 3). Wiedza na temat mechanizmu działania i włączenie leczenia optymalnym chorym ograniczają możliwość wystąpienia przewidywalnych dla lekarza prowadzącego objawów niepożądanych.

Objawowe niedociśnienie

Ingerencja w działanie osi renina–angiotensyna–aldosteron może prowadzić do silniejszego działania wazodylatoryjnego i objawowego niedociśnienia. Te objawy niepożądane zaobserwowano głównie u chorych ≥ 65 rż., u pacjentów z chorobami nerek i osób z wyjściowo względnie niskimi wartościami SBP (< 112 mm Hg). Zmniejszenie dawki leku,

czasowe odstawienie lub weryfikacja i ewentualne odstawienie innych leków obniżających ciśnienie jest wówczas właściwym i wystarczającym postępowaniem.

W populacji pacjentów badania PARADIGM-HF objawowa hipotensja występowała u 14% chorych leczonych LCZ696 i częstość ta była istotnie większa niż u pacjentów otrzymujących enalapril (9,2%; $p < 0,001$). Objawowa hipotensja z SBP < 90 mm Hg występowała prawie 5-krotnie rzadziej i dotyczyła 2,7% osób w grupie LCZ696 oraz 1,4% osób w grupie enalaprilu ($p < 0,001$). Interpretacja częstości występowania tego działania niepożądanego musi uwzględniać fakt, że chorzy z objawową hipotensją lub z SBP < 100 mm Hg (< 95 mm Hg w trakcie randomizacji) byli wykluczeni z dalszej części badania. Większość epizodów hipotensji nie wymagała przerwania terapii.

Pogorszenie czynności nerek

Pogorszenie czynności nerek u chorych stosujących preparat sakubitri- walsartan może być wynikiem niedociśnienia i upośledzonej perfuzji nerek. Ryzyko to zwiększa się u chorych odwodnionych lub stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne.

W populacji osób leczonych za pomocą LCZ696 podwyższone stężenia kreatyniny $\geq 2,5$ mg/dl stwierdzano u 3,3% chorych — rzadziej niż u leczonych enalaprilem (4,5%). Trzeba zaznaczyć, że GFR < 30 ml/min/1,73 m² stanowiło kryterium wyłączenia z badania.

Hiperkaliemia

Zaleca się monitorowanie stężenia potasu, zwłaszcza u chorych z czynnikami ryzyka hiperkaliemii — zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, hipoadosteronizmem, stosujących

MRA. Należy zaznaczyć, że hiperkaliemia, definiowana jako stężenie potasu $> 5,5$ mmol/l w badaniu PARADIGM-HF, stanowiła częste zjawisko. Była obserwowana zarówno w populacji leczonej sakubitrilem/walsartanem, jak i enalapilem; odpowiednio u 16,1% i 17,3% badanych. Stężenia potasu wyższe od 6,0 mmol/l rejestrowano odpowiednio u 4,3% i 5,6% chorych — istotnie częściej w grupie stosującej enalapril ($p < 0,007$).

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy jest jednym z najbardziej istotnych, ale bardzo rzadkich objawów niepożądanych. Wcześniejsze doświadczenia z omapatrilatem, który hamował aż trzy enzymy związane z degradacją bradykininy (ACE, aminopeptydaza P, neprylizyna), były pod względem ryzyka obrzęku naczynioruchowego złe. Działanie sakubitriłu ograniczone do hamowania neprylizyny ma nieznaczny wpływ na ryzyko wystąpienia tego powikłania.

Zachowanie 36-godzinnej przerwy między ostatnią dawką ACEI a podaniem sakubitriłu/walsartanu ogranicza ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Obrzęk naczynioruchowy obejmujący twarz na ogół ustępuje bez leczenia. Obrzęk naczynioruchowy przebiegający z obrzękiem krtani może zagrażać życiu.

Obrzęk naczynioruchowy w populacji badania PARADIGM-HF występował u pojedynczych pacjentów — w nieznacznie większej liczbie bezwzględnej chorych leczonych LCZ696 w porównaniu z enalapilem. Objawy niewymagające leczenia lub jedynie terapii antyhistaminowej stwierdzono u 10 (0,2%) chorych leczonych LCZ696 i 5 (0,1%) chorych leczonych enalapilem. Ambulatoryjnego stosowania katecholamin lub steroidów wymagało odpowiednio 6 (0,1%) i 4 (0,1%) chorych; hospitalizacji 3 (0,1%) i 1 ($< 0,1\%$) pacjent. U żadnego chorego nie stwierdzono istotnej obturacji dróg oddechowych. Należy zaznaczyć, że wśród kryteriów wyłączenia z badania był dodatni wywiad w kierunku obrzęku naczynioruchowego.

Interakcje z innymi lekami

Interakcje skutkujące przeciwwskazaniem do łącznego stosowania:

- przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sakubitriłu/walsartanu oraz ACEI, ponieważ zahamowanie neprylizyny i ACEI może zwiększać ryzyko obrzęku naczynioruchowego;
- przeciwwskazane jest stosowanie sakubitriłu/walsartanu oraz bezpośrednich inhibitorów reniny, takich jak aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²).

Interakcje wymagające środków ostrożności

Równoczesne podawanie leków potencjalnie zwiększających stężenie potasu w surowicy oraz zwiększających stężenie kreatyniny wymaga ostrożności i monitorowania tych para-

metrów biochemicznych. Należą do nich leki moczopędne oszczędzające potas (triamteren, amylorid), MRA (spironolakton, eplerenon), suplementy potasu i inne leki zawierające potas (np. heparyna).

Zwiększone ryzyko pogorszenia funkcji nerek występuje także w przypadku stosowania ARNI oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych i selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2. Do grup wyższego ryzyka należą chorzy w starszym wieku, odwodnieni, z wyjściowo upośledzoną funkcją nerek.

Pewne aspekty dotyczące interakcji lekowych mogą być zbliżone do obserwowanych w przypadku stosowania ACEI lub ARB. Aktualnie przy braku bezpośrednich obserwacji dotyczących sakubitriłu/walsartanu te informacje z pewnością należy brać pod uwagę. Problem dotyczy np. stosowania litu. Odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu i jego toksyczności w trakcie jego stosowania łącznie z ACEI lub ARB. Nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego — analogicznie nie zaleca się takiego leczenia skojarzonego z sakubitrilem/walsartanem. W sytuacjach, gdy taka terapia jest konieczna, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy.

Aktywne metabolity sakubitriłu (LBQ657) i walsartanu są substratami transporterów OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3; walsartan także jest substratem MRP2. Równoczesne podawanie inhibitorów OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (np. ryfampicyna, cyklosporyna) i OAT1 (np. tenofovir, cydofowir) lub MRP2 (np. rytonawir) wpływa na ich farmakokinetykę — zwiększa biodostępność (zwiększa pole pod krzywą [AUC, area under curve]).

Stosowanie sakubitriłu/walsartanu ma wpływ na inne leki będące substratami dla OATP1B1 i OATP1B3, np. statyny. Pod wpływem sakubitriłu/walsartanu obserwowano 1,4–2-krotnie większe stężenie atorwastatyny i jej metabolitów, dlatego też może zaistnieć potrzeba zmniejszenia jej dawki przy stosowaniu obu leków.

Sakubitрил/walsartan w ograniczonym stopniu jest metabolizowany przez enzymy CYP450, więc prawdopodobieństwo interakcji z ich udziałem jest niewielkie.

Inne interakcje lekowe

Jednoczesne stosowanie sakubitriłu/walsartanu i metforminy zmniejsza biodostępność metforminy (redukuje C_{max} i AUC o 23%).

Leki prowadzące do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, np. nitrogliceryna, inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE-5), mogą nasilać hipotensyjne działanie sakubitriłu/walsartanu.

PRZENIESIENIE KORZYŚCI Z ZASTOSOWANIA SAKUBITRILU/WALSARTANU DO PRAKTYKI KLINICZNEJ

Niewydolność serca jest istotnym i trudnym zagadnieniem klinicznym. Nowy lek, sakubitрил/walsartan, w świetle wyników przeprowadzonych dotychczas analiz badania PARADIGM-HF, jest preparatem obiecującym — pierwszą

od lat możliwością istotnej poprawy rokowania u pacjentów z objawową HF, którzy już zostali poddani, optymalnemu dotychczas, schematowi terapii. Jednak wdrożenie do praktyki klinicznej ARNI jest dla lekarzy pewnym wyzwaniem. Dotyczy to głównie możliwości „znalezienia” w realnym świecie odpowiednich pacjentów, pamiętając o kryteriach badania PARADIGM-HF. Pewien problem może stanowić też ostrożność w zamianie dotychczasowego leczenia ze strony lekarzy i pacjentów w sytuacji stabilnego przebiegu HF. Warto jednak przytoczyć dane z PARADIGM-HF, które mówią, że nawet chorzy z HF, których większość (70%) była w II klasie wg NYHA, w ramieniu kontrolnym leczeni enalaprilem charakteryzowali się istotnym ryzykiem zdarzeń. U 15% tych chorych obserwowano wystąpienie pierwotnego punktu końcowego, a 8% zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku. Wydaje się też, że w świetle danych pokazujących istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji w ciągu 30 dni i wczesnego zmniejszenia częstości nagłego zgonu, nie należy czekać z zamianą leków do momentu pogorszenia przebiegu HF.

Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania sakubitriłu/walsartanu

Rozpoczęcie i optymalizacja leczenia sakubitrilem/walsartanem w trakcie opieki ambulatoryjnej powinny uwzględniać następujące elementy:

- **Kandydaci do leczenia sakubitrilem/walsartanem:**
 - pacjenci z objawową HF w II lub III klasie wg NYHA leczeni w poradni kardiologicznej;
 - pacjenci poddani pełnej farmakoterapii zgodnie z wytycznymi;
 - pacjenci hospitalizowani z powodu HF w ciągu ostatniego roku;
 - pacjenci stabilni klinicznie od co najmniej miesiąca;
 - LVEF \leq 35%;
 - ciśnienie tętnicze \geq 95 mm Hg bez objawowej hipotensji po ACEI lub ARB;
 - NT-proBNP co najmniej 400 pg/ml;
 - klirens kreatyniny \geq 30 ml/kg/1,73 m².
 - **Przed wprowadzeniem leku:**
 - zbadaj stężenie K⁺ i wartość GFR;
 - odstaw ACEI i ARB.
 - **Rozpoczęcie leczenia sakubitrilem/walsartanem:**
 - odczekaj co najmniej 36 godzin od ostatniej dawki ACEI.
- Nie wolno łącznie stosować ACEI z sakubitrilem/walsartanem!**
- podaj dawkę leku 2 × 24/26 mg;
 - stopniowo zwiększaj dawkę do 2 × 49/51 mg, a następnie 97/203 mg, kontrolując SBP.
- **Zasady terapii przewlekłej:**
 - unikaj ACEI i inhibitorów PDE-5;
 - utrzymaj stosowanie BB, antagonisty aldosteronu, iwa-bradyny;

- jeśli można, nie odstawiaj leku w przypadku zaostrzenia HF;
- analizuj stężenie NT-proBNP, a nie BNP w celu oceny wpływu leku na stan kliniczny;
- monitoruj stężenia potasu i kreatyniny.

PODSUMOWANIE

Wobec istotnego ryzyka zdarzeń chorzy z HFrEF w II i III klasie wg NYHA leczeni ACEI/ARB z przewlekłą stabilną postacią choroby powinni być rozważeni jako kandydaci do zamiany na sakubitrił/walsartan. Rozpoczęcie od małej dawki i stopniowa intensyfikacja zapewniające dobrą tolerancję mogą być istotne u chorych stosujących małe dawki ACEI/ARB lub charakteryzujących się niższym SBP. Nie ma dobrych danych dotyczących korzyści i bezpieczeństwa inicjowania terapii sakubitrilem/walsartanem u chorych z zaostrzeniem HF, HF *de novo* lub u chorych dotąd nieleczonych ACEI/ARB. Oczekiwane są wyniki licznych trwających obecnie badań z ARNI, które zwiększą doświadczenia z tą grupą leków.

Konflikt interesów: Ewa Straburzyńska-Migaj: honoraria za wykłady od firm: Bayer, Boehringer Ingelheim, Berlin Chemie, Servier, Novartis, Pfizer; Jadwiga Nessler: honoraria za wykłady od firmy Novartis; Marcin Gruchała: honoraria za udział w badaniach klinicznych oraz za wykłady od firmy Novartis Polska; Karol Kamiński: honoraria za wykłady od firmy Novartis oraz honoraria wyjazdowe i honoraria za wykłady od firm produkujących ACEI i ARB; Małgorzata Lelonek: honoraria od firmy Novartis, Przemysław Leszek: brak; Katarzyna Mizia-Stec: brak; Piotr Rozentryt: honoraria za wykłady od firm produkujących sakubitrił/walsartan; Andrzej Gackowski: honoraria za wykłady dotyczące badania Paradigm: Novartis; Adrian Gwizdała: nieistotne w odniesieniu do niniejszej publikacji; Ewa A. Jankowska: honoraria za udział w Komitecie Doradczym Novartis; Piotr Ponikowski: honoraria za konsultacje, udział w Komitecie Doradczym, badania kliniczne sponsorowane przez Novartis.

Piśmiennictwo

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers, Authors/Task Force Members. 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(27): 2129–2200, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128, indexed in Pubmed: 27206819.
2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014; 371(11): 993–1004, doi: 10.1056/NEJMoa1409077, indexed in Pubmed: 25176015.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, Document Reviewers. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. Kardiol Pol. 2016; 74(10): 1037–1147, doi: 10.5603/KP.2016.0141.

4. Entresto, INN-sacubitrił/valsartan. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2015. [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf.
5. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, et al. Canadian Cardiovascular Society. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. *Can J Cardiol.* 2015; 31(1): 3–16, doi:10.1016/j.cjca.2014.10.022, indexed in Pubmed: 25532421.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(13): 1476–1488, doi:10.1016/j.jacc.2016.05.011.
7. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Committees and Investigators. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(9): 1062–1073, doi: 10.1093/eurjhf/hft052, indexed in Pubmed: 23563576.
8. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991; 325(5): 293–302, doi: 10.1056/NEJM199108013250501, indexed in Pubmed: 2057034.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Committees Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail.* 2014; 16(7): 817–825, doi: 10.1002/ejhf.115, indexed in Pubmed: 24828035.
10. 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(30): 1990–1997, doi: 10.1093/eurheartj/ehv186, indexed in Pubmed: 26022006.
11. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitrił/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(3): e002744, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744, indexed in Pubmed: 26915374.
12. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitrił-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2576–2584, doi: 10.1093/eurheartj/ehv330, indexed in Pubmed: 26231885.
13. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(1), doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560, indexed in Pubmed: 26754626.
14. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015; 131(1): 54–61, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748, indexed in Pubmed: 25403646.
15. Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators. Efficacy of sacubitrił/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(10): 1228–1234, doi: 10.1002/ejhf.580, indexed in Pubmed: 27283779.
16. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitrił/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18(9): 1193–1202, doi: 10.1002/ejhf.548, indexed in Pubmed: 27170530.