

Sledování dynamiky klinických a laboratorních markerů chronického srdečního selhání při 12měsíční léčbě sacubitril/valsartanem

Jana Čepelová¹, Marek Malý², Josef Daněk¹, Martin Malý¹

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice, Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Oddělení biostatistiky, Státní zdravotní ústav, Praha

Cíl: Léčba sacubitril/valsartanem (S/V) významně zlepšuje kardiovaskulární morbiditu, mortalitu, kvalitu života a prodlužuje přežívání nemocných s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí. Cílem studie bylo zhodnotit změny ejekční frakce, NT-proBNP a glomerulární filtrace po 12měsíční léčbě sacubitril/valsartanem.

Metody: Do souboru bylo zařazeno 30 pacientů (28 mužů) s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, funkční třídy NYHA II-III, EF LK < 40%, NT-proBNP (> 450 ng/l), s glomerulární filtrací > 0,5 ml/s/1,73 m², s kalemíí < 5,4 mmol/l. Léčba S/V byla zahájena při hodnotách STK > 100 mmHg. Byly porovnány hodnoty ejekční frakce, glomerulární filtrace a NT-proBNP před léčbou a po 12 měsících léčby S/V. Dále byl sledován počet hospitalizací a úmrtí.

Výsledky: Během 12 měsíců léčby S/V došlo k významnému zlepšení ejekční frakce levé komory (medián vstupně 26,3 %, po léčbě 36,3 %, rozdíl 7,5 %, p < 0,001), ke zlepšení glomerulární filtrace (medián vstupně 0,90 ml/s, po léčbě 0,97 ml/s, rozdíl 0,06 ml/s, p < 0,01) a k významnému snížení NT-proBNP (medián vstupně 1 363,0 ng/l, po léčbě 647,0 ng/l, rozdíl – 600,0 ng/l, p < 0,001). Došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA o I stupeň u 33,3 % pacientů, u 63,3 % byl klinický stav stacionární. Systolický a diastolický krevní tlak byl po 12 měsících u 50,0 % respektive u 53,3 % nemocných stejný. Hospitalizace pro srdeční selhání byla nutná u 5 (16,6 %) pacientů, nedošlo k žádnému úmrtí. U žádného pacienta nebylo nutné léčbu S/V ukončit. Maximální dávku S/V 97/103 mg se podařilo dosáhnout u 33,3 % pacientů, limitací titrace byla hypotenze.

Závěr: Sacubitril/valsartan je účinný, bezpečný a cenově dostupný lék, který významně zlepšuje prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, zlepšuje kvalitu života, snižuje počet hospitalizací a prodlužuje přežívání.

Klíčová slova: srdeční selhání, renin, angiotensin, natriuretické peptidy, duální inhibice, sacubitril/valsartan, LCZ696.

Monitoring the dynamics of clinical and laboratory markers of chronic heart failure during 12 months of sacubitril/valsartan treatment

Aim: Treatment with sacubitril/valsartan (S/V) significantly improves cardiovascular morbidity, mortality, quality of life and prolongs the survival of chronic heart failure patients with reduced ejection fraction. The aim of the study was to evaluate changes in ejection fraction, NT-proBNP and glomerular filtration after 12 months of sacubitril/valsartan treatment.

Methods: 30 patients (28 men) with chronic heart failure with reduced ejection fraction, functional classes NYHA II-III, EF LK < 40%, NT-proBNP (> 450 ng/l), with glomerular filtration > 0.5 ml/s/1.73 m², with a potassium < 5.4 mmol/l were classified in the study. S/V treatment was started at systolic blood pressure > 100 mmHg. Ejection fraction, glomerular filtration rate and NT-proBNP values were compared before treatment and after 12 months of S/V treatment. The number of hospitalizations and deaths was also monitored.

Results: During 12 months of S/V treatment there was a significant improvement in left ventricular ejection fraction (median initial 26.3%, after treatment 36.3%, difference 7.5%, p < 0.001), there was an improvement in glomerular filtration (median initial 0.90 ml/s, after treatment 0.97 ml/s, difference 0.06 ml/s, p < 0.01) and a significant reduction in NT-proBNP (median

initial 1363.0 ng/l, after treatment 647.0 ng/l, difference – 600.0 ng/l, $p < 0.001$). The NYHA functional class has been improved by I grade in 33.3% of patients, in 63.3% the clinical condition was stationary. Systolic and diastolic blood pressure after 12 months were the same in 50.0% and in 53.3% of patients, respectively. Hospitalization for heart failure was necessary in 5 (16.6%) patients, no deaths occurred. No patient had to discontinue S/V therapy. The maximum dose of S/V 97/103 mg was achieved in 33.3% of patients, the limitation of titration was hypotension.

Conclusion: Sacubitril/Valsartan is an effective, safe, and affordable drug that significantly improves the prognosis of chronic heart failure patients with reduced ejection fraction, improves quality of life, reduces hospitalizations, and prolongs survival.

Key words: heart failure, renin, angiotensin, natriuretic peptides, dual inhibition, sacubitril/valsartan, LCZ696.

Úvod

Srdeční selhání je klinický syndrom, jenž je charakterizován typickými symptomy a fyzikálními známkami, vyvolanými strukturálními nebo funkčními srdečními abnormalitami, které vedou ke sníženému srdečnímu výdeji, anebo ke zvýšeným srdečním tlakům v klidu nebo při zátěži. Patofyziologickým obrazem je zvýšená neurohumorální aktivita, vazokonstrikce, snížená natriuréza a diuréza a následně objemové a nebo tlakové přetížení srdce. Srdeční selhání postihuje širokou škálu pacientů, podle ejekční frakce rozlišujeme srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, EF LK $> 50\%$ (HFpEF), srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, EF LK $< 40\%$ (HFrEF) a srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu (40–49%). Podle klinického průběhu rozlišujeme srdeční selhání na akutní a chronické, nově vzniklé, akutně dekompenzované chronické srdeční selhání a terminální fázi chronického srdečního selhání. Výskyt v dospělé populaci bývá 2–3%, u lidí starších 70 let stoupá nad 10%. Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání je ischemická choroba srdeční (80%), dále kardiomyopatie (10%), chlopenní vady (10%), hypertenze, arytmie či postižení perikardu. Prognóza srdečního selhání je nepříznivá, onemocnění progreduje častými recidivami až do terminální fáze a dochází k úmrtí nejčastěji z kardiovaskulárních příčin či k náhlé smrti. 25% pacientů umírá do 8 let od stanovení diagnózy, v pokročilé fázi onemocnění bývá mortalita 30–50% ročně (1).

Sacubitril/valsartan (S/V) současně působí na dva neurohumorální systémy: Sacubitril inhibuje neprilysin – neutrální endopeptidázu, která degraduje natriuretické peptidy (ANP, BNP, bradykinin a adrenomedulin). Inhibicí neprilysinu se tak zvyšuje hladina natriuretických peptidů, které tlumí sympatoadrenální aktivitu, redukují hypertrofii a fibrotizaci myokardu, působí vazodilataci, snižují hladinu aldosteronu a tím zvyšují diurézu a natriurézu. Hladina NT-proBNP a troponinu naopak klesá, což souvisí s reverzní remodelací myokardu.

Valsartan blokuje AT1 receptor pro angiotensin II, důsledkem je vazodilatace, zmírnění hypertrofie a fibrotizace myokardu, zvýšená diuréza a srdeční výdej. Obě látky současně snižují tlakovou a objemovou zátěž srdce, usnadňují kontraktilitu myokardu, zvyšují srdeční výdej a zlepšují hemodynamické poměry srdce (3, 4, 5, 6, 8).

Studie PARADIGM-HF prokázala, že sacubitril/valsartan v léčbě srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí ve srovnání s enalapilem významně snížil celkovou mortalitu (o 16%), kardiovaskulární mortalitu (o 20%), riziko náhlé smrti (o 22%) i počet hospitalizací na srdeční selhání a významně prodloužil přežívání pacientů (2, 3, 7, 9).

Cílem naší studie bylo posoudit u pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí levé komory změny

funkční třídy NYHA, krevního tlaku, dynamiku natriuretických peptidů, glomerulární filtrace, ejekční frakce levé komory, počet hospitalizací a úmrtí při léčbě sacubitril/valsartanem v průběhu 12měsíčního ambulantního sledování.

Metodika

Do souboru bylo zařazeno 30 pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním, ve věku 40–80 let (28 mužů, 2 ženy), ve funkční třídě NYHA II–III, EF LK $< 40\%$, s hodnotou NT-proBNP ($> 450 \mu\text{g/l}$). Příčinou srdečního selhání byla ischemická choroba srdeční (ICHS) (46,6%), Dilatační kardiomyopatie (DKMP) (36,6%), koincidence ICHS a DKMP (10%) a tachykardií indukovaná kardiomyopatie (6,6%). Fibrilace síní byla dokumentována v době zahájení terapie u 11 (36,6%) pacientů. Pacienti s optimální farmakoterapií srdečního selhání – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB), antagonisty mineralokortikoidního receptoru (MRA), kličkovými diuretiky a betablokátory (BB) – byli převedeni na sacubitril/valsartan záměnou za ACEi – po 36 hodinách vynechání léku, nebo za ARB – následující den bez přerušení. Léčba byla zahájena ambulantně u 28 (93,3%) pacientů, při hospitalizaci po stabilizaci stavu u 2 (6,6%) pacientů. Vstupní kritéria byla: systolický krevní tlak (STK) $> 100 \text{ mmHg}$, glomerulární filtrace $> 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, a kalemie $< 5,4 \text{ mmol/l}$. Při hodnotách STK $< 110 \text{ mmHg}$ byla nasazena dávka 24/26 mg (63,3%), při STK $> 110 \text{ mmHg}$ dávka 49/51 mg (36,6%). Ambulantní kontroly s titrací dávek léku byly prováděny poprvé za 2–4 týdny a dále po 3 měsících. Pokud se během sledování STK snížil < 100 – 110 mmHg , nebyla dále navyšována dávka sacubitril/valsartanu, anebo byly sníženy dávky diuretik či jiné antihypertenzní terapie. Během ambulantních kontrol byla sledována funkční třída NYHA, krevní tlak, glomerulární filtrace, kalemie, NT-pro BNP. Následně byly porovnány hodnoty před zahájením léčby a po 12 měsících, kdy byla provedena kontrolní echokardiografie. Dále byl v tomto období sledován počet hospitalizací a úmrtí na srdeční selhání.

Statistická analýza: rozdíl mezi vstupními a konečnými hodnotami u sledovaných tří charakteristik – ejekční frakce (%), glomerulární filtrace (ml/s) a koncentrace fragmentu NT-proBNP (ng/l) byl stanoven pomocí párového t-testu a pomocí Wilcoxonova testu v případě non-Gaussovského rozložení dat, které bylo patrné u hodnot NT-proBNP. Výsledky jsou prezentovány jako aritmetický průměr (mean), směrodatná odchylka (sd), medián (p50), mezikvartilové rozpětí (iqr), statistická významnost (p). U všech tří charakteristik došlo po 12měsíční léčbě S/V ke statisticky významnému rozdílu hodnot ($p < 0,05$).

Výsledky

Při zahájení léčby byla použita dávka 24/26 mg sacubitril/valsartanu u 19 pacientů (63,3 %), nebo dávka 49/51 mg u 11 pacientů (36,6 %). Po 12 měsících léčby mělo nejnižší dávku 24/26 mg 8 pacientů (26,6 %), střední dávku 49/51 mg 12 pacientů (40 %), maximální dávku 97/103 mg dosáhlo 10 pacientů (33,3 %) (Tab. 1).

Tab. 1. Procentuální zastoupení pacientů v souboru, kteří byli léčeni dávkou 24/26 mg, 49/51 mg nebo 97/103 mg při zahájení léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících

N = 30	24/26 mg	49/51 mg	97/103 mg
zahajovací dávka	63,3 %	36,6 %	0 %
po 12 měsících	26,6 %	40 %	33,3 %

Během 12 měsíců došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA o 1 stupeň u 10 pacientů (33,3 %), stacionární stav byl u 19 pacientů (63,3 %), u jednoho pacienta (3,3 %) došlo ke zhoršení funkční třídy NYHA o 1 stupeň.

Systolický krevní tlak (STK) po 12 měsících léčby sacubitril/valsartanem byl stacionární u 15 pacientů (50 %), snížil se o 10–39 mmHg u 5 pacientů (16,6 %), zvýšil se o 10–39 mmHg u 10 pacientů (33,3 %). U jednoho pacienta pro přetrvávající STK 95 mmHg byla ponechána nejnižší dávka 24/26 mg a snížena ostatní antihypertenziva. Diastolický krevní tlak po 12 měsících léčby byl stacionární u 16 pacientů (53,3 %), snížil se o 10–39 mmHg u 10 pacientů (33,3 %), zvýšil se o 10–39 mmHg u 4 pacientů (13,3 %).

Ejekční frakce levé komory byla porovnána u 30 pacientů. Vstupně byl medián 26,3 %, iqr 7,5, po 12 měsících léčby byl medián 36,3 %, iqr 15,0, rozdíl 7,5 %, iqr 15,0, $p < 0,001$. Došlo k významnému zlepšení ejekční frakce levé komory, u žádného pacienta se ejekční frakce nezhoršila (Tab. 2, Graf 1).

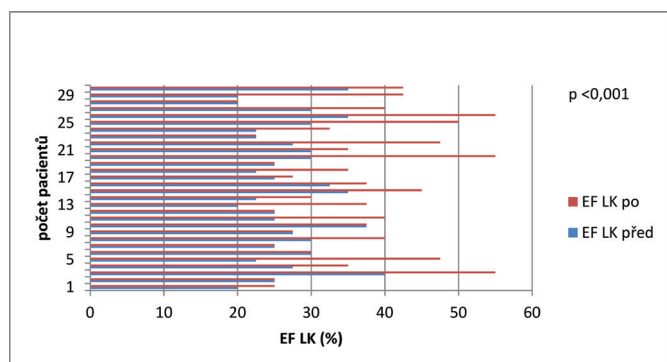
NT-proBNP byl porovnán u 25 pacientů, vstupně byl medián 1363,0 ng/l, iqr 3759,0, po 12 měsících byl medián 647,0 ng/l, iqr 1847,0,

Tab. 2. Hodnoty ejekční frakce levé komory (%) před zahájením léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících

N = 30	průměr	směrodatná odchylka	medián	mezikvartilové rozpětí
EF LK vstupní	27,3 %	5,5 %	26,3 %	7,5 %
EF LK po léčbě	36,4 %	10,2 %	36,3 %	15,0 %
rozdíl EF LK	9,1 %	8,4 %	7,5 %	15,0 %

$p < 0,001$ (párový t-test); $p < 0,001$ (Wilcoxonův test)

Graf 1. Porovnání ejekční frakce levé komory (%) vstupně a po 12 měsících léčby S/V



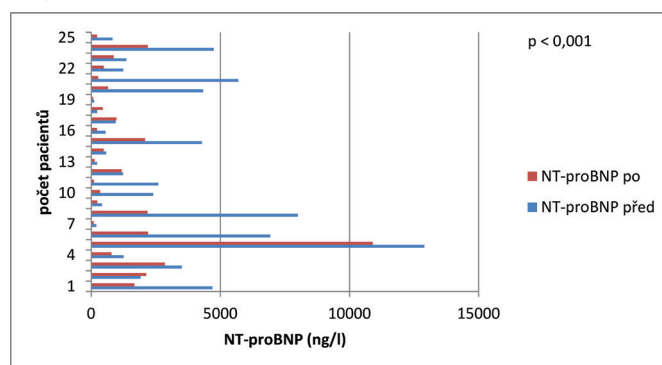
rozdíl -600,0 ng/l, iqr 2392,0, $p < 0,001$. Došlo k významnému poklesu hodnot NT-proBNP (Tab. 3, Graf 2).

Tab. 3. Hodnoty NT-proBNP (ng/l) před zahájením léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících léčby

N = 25	průměr	směrodatná odchylka	medián	mezikvartilové rozpětí
NT-proBNP vstupní	2 846,4 ng/l	3 079,0 ng/l	1 363,0 ng/l	3 759,0 μg/l
NT-proBNP po léčbě	1 350,3 ng/l	2 165,4 ng/l	647,0 ng/l	1 847,0 μg/l
rozdíl NT-proBNP	-1 496,1 ng/l	1 830,9 ng/l	-600,0 ng/l	2 392,0 μg/l

$p < 0,001$ (párový t-test); $p < 0,001$ (Wilcoxonův test)

Graf 2. Porovnání hodnot NT-proBNP (ng/l) vstupně a po 12 měsících léčby S/V



Glomerulární filtrace byla porovnána u 21 pacientů. Vstupní medián byl 0,90 ml/s, iqr 0,38, po 12 měsících byl medián 0,97 ml/s, iqr 0,52, rozdíl 0,06 ml/s, iqr 0,15, $p = 0,01$ (Tab. 4, Graf 3). Hladiny kalemie během 12měsíčního sledování u žádného pacienta nepřesáhly limit 5,4 mmol/l a nebylo nutné snižovat ani ukončit léčbu S/V.

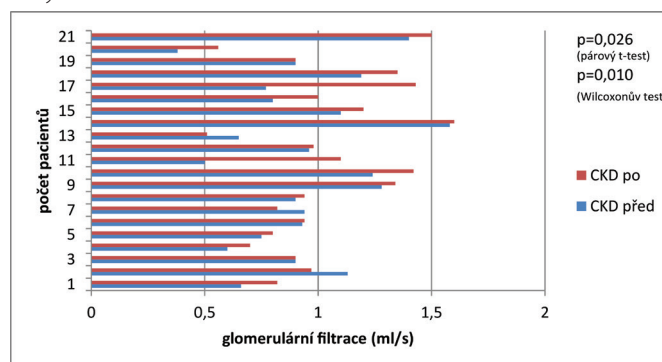
V průběhu 12 měsíců bylo 5 pacientů (16,6 %) 1x hospitalizováno pro srdeční selhání, z toho 1 pacient z důvodu vysazení medikace. Během

Tab. 4. Hodnoty glomerulární filtrace (ml/s) změřené před zahájením léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících léčby

N = 21	průměr	směrodatná odchylka	medián	mezikvartilové rozpětí
CKD vstupní	0,93 ml/s	0,30 ml/s	0,90 ml/s	0,38 ml/s
CKD po léčbě	1,04 ml/s	0,31 ml/s	0,97 ml/s	0,52 ml/s
rozdíl CKD	0,11 ml/s	0,20 ml/s	0,06 ml/s	0,15 ml/s

$p = 0,026$ (párový t-test); $p = 0,010$ (Wilcoxonův test)

Graf 3. Porovnání glomerulární filtrace (ml/s) vstupně a po 12 měsících léčby S/V



INZERCE

sledovaného období nedošlo k žádnému úmrtí. U žádného pacienta nebylo nutné S/V ukončit pro závažné nežádoucí účinky.

Diskuze

V našem souboru pacientů došlo během 12 měsíců léčby S/V k významnému zlepšení ejekční frakce levé komory a k významnému vzestupu glomerulární filtrace. Současně významně klesla hladina NT-proBNP, tyto změny byly patrné již po 4 týdnech léčby, přetrvávaly v dalších 12 měsících a přímo souvisely s klinickým efektem léčby. Nízká ejekční frakce měla přímou souvislost s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidita a mortality. Z léčby profitovali pacienti všech věkových kategorií. Naše výsledky jsou v souladu se závěry studie PARADIGM-HF (2, 3, 7, 9).

Zahájení léčby i titrace sacubitril/valsartanu v našem souboru pacientů byly dobře tolerovány, převod z ACEi nebo ARB byl nekomplikovaný. V období 12 měsíců vedla léčba ke zlepšení funkční třídy NYHA o 1 stupeň nebo se nezměnila.

Hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku byly po 12 měsících léčby S/V převážně stacionární, u některých starších pacientů se mírně zvýšil systolický krevní tlak nebo mírně snížil diastolický krevní tlak. To svědčí o příznivém efektu léku na stabilizaci srdečního selhání a na zlepšení hemodynamických poměrů. K přechodnému snížení krevního tlaku docházelo u některých pacientů v prvních 3 měsících léčby, avšak po snížení nebo přerušení dávky diuretik nebo jiných antihypertenziv se krevní tlak upravil. V dalších měsících se krevní tlak významně neměnil ani po titraci S/V do maximální dávky, lék byl dobře tolerován i při STK 100–110 mmHg. Pacienti, kteří vzhledem k hypotenzii dosáhli po titraci nižší cílové dávky S/V, měli také prospěch z léčby a lepší variantou bylo snížení dávky než definitivní vysazení léku. Přechodná hypotenze v průběhu titrace S/V by tedy neměla odradit od pokračování v léčbě i s nižšími dávkami S/V. Vzhledem k tomu, že byla prokázána přímá souvislost mezi dávkou S/V a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, je žádoucí snažit se dosáhnout maximální dávky S/V (7, 8). V našem souboru byla dosažena maximální dávka S/V u 33,3 % pacientů, limitací byla hypotenze, avšak u žádného pacienta jej nebylo nutné zcela vysadit.

I přes příznivé závěry studie PARADIGM-HF není jasný přesný mechanismus léčebného účinku inhibitoru receptoru pro neprilysin. Substráty pro neprilysin jsou rozmanité, zahrnují natriuretické peptidy, adrenomedulin, bradykinin, endotelin, angiotensin II a další substance, a není jasné, která z těchto látek nebo jejich kombinace odpovídá za výsledný léčebný efekt (5, 6, 7, 8). Významné snížení celkové i kardiovaskulární mortality, morbidita a počtu hospitalizací na srdeční selhání při léčbě sacubitril/Valsartanem je pravděpodobně důsledkem působení natriuretických peptidů na reverzní remodelaci

myokardu, na redukci hypertrofie a fibrotizaci myokardu, na snížení napětí stěn, zmenšení dilatace komor, objemu síní a zlepšení ejekční frakce. Tyto změny eliminují substrát pro epizody arytmií a zlepšují elektrickou stabilitu myokardu (7, 8).

Zlepšení renálních funkcí a glomerulární filtrace v průběhu léčby S/V je pravděpodobně multifaktoriální. Významnou roli hraje zlepšení hemodynamického stavu a následně perfuze ledvin, také je znám příznivý vliv natriuretických peptidů na glomerulární filtraci. Hyperkalemie podle prezentovaných studií i v našem souboru při léčbě S/V se vyskytla vzácně. Pacienti s chronickou renální insuficiencí měli z léčby S/V stejný prospěch a nedošlo u nich ke zhoršení renálních funkcí ani k rozvoji hyperkalemie (2, 3, 7, 9).

Z léčby profitují nejen stabilní pacienti, ale také pacienti s nově manifestovaným srdečním selháním, u kterých je zahájena léčba při hospitalizaci po stabilizaci stavu. Studie PIONEER-HF prokázala příznivý efekt S/V v léčbě akutní dekompenzace chronického srdečního selhání v období „vulnerabilní fáze“, kdy došlo působením S/V k výraznému snížení neurohumorální aktivity, k poklesu NT-proBNP a k rychlému zlepšení klinického stavu v období 12 týdnů při titraci S/V do maximálních dávek. Snížilo se riziko rehospitalizace pro srdeční selhání, snížila se kardiovaskulární mortalita (10). V našem souboru byla léčba S/V zahájena při hospitalizaci u 2 pacientů.

Zahájení léčby S/V je doporučeno v dávce 49/51 mg. Pacienti, kteří netolerovali léčbu ACEi nebo ARB, měli hypotenzi nebo pokročilou renální insuficienci, by měli zahajovat léčbu v dávce 24/26 mg, důležitá je postupná titrace S/V do maximálních dávek, neboť přímo souvisí s lepší prognózou pacientů (7, 9).

Závěr

Sacubitril/valsartan je účinný, bezpečný a cenově dostupný lék, který významně zlepšuje prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, zlepšuje kvalitu života, snižuje počet hospitalizací a prodlužuje přežívání. U pacientů hospitalizovaných pro nově diagnostikované srdeční selhání nabízí novou strategii zahájení léčby po stabilizaci klinického stavu (10).

Sacubitril/valsartan se stává jedním z hlavních pilířů farmakoterapie chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí a je doporučován u pacientů, kteří splňují kritéria léčby a u nichž i přes optimální farmakoterapii srdečního selhání přetrvávají symptomy a známky srdečního selhávání. V následujících 5 letech můžeme očekávat rozšíření léčebných indikací sacubitril/valsartanu pro větší spektrum kardiovaskulárních onemocnění.

Chtěli bychom poděkovat Jiřímu Šurovi a Martinovi Čepelovi za zpracování statistických dat.

LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016; 18: 891–975.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibitor versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.

3. Packer M, McMurray JJ, Desai AS et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015; 131: 54–61.
4. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. Heart Fail Rev 2014; 19: 359–367.

5. Jaffe AS, Apple FS, Mebazaa A et al. Unraveling N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: another piece to a very complex puzzle in heart failure patients. *Clin Chem* 2015; 61: 1016–1018.
6. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130.
7. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD et al. Sacubitril/Valsartan, Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol* 2020; 10: 800–810.
8. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in n-terminal pro b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019; 322: 1077–1084.
9. Srivastava PK, Clagget BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-neprilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 1226–1231.
10. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539–548.