Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Шестерня П.А.

Проверил: к.м.н.,доцент Пелипецкая Е.Ю

Реферат на тему:

Лечение хронической сердечной недостаточности: комбинированный препарат валсартан/сакубитрил

Выполнила:

ординатор 2 года обучения,

Гульняшкина Кристина Вадимовна

Красноярск, 2022

Содержание

1.Введение……..3-4

2.Принципы лечения хронической сердечной недостаточности……...4-5

3. Возможности медикаментозного воздействия на систему натрийуретического пептида……...5-7

4. Комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецепторов ангиотензина II……..7-11

5.Заключение……12

6.Список литературы ……..13

1. Введение

Среди множества заболеваний сердечно-сосудистой системы особое место занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Высокая встречаемость в популяции (1-2%), увеличение среднего возраста пациентов с впервые выявленной ХСН, прогрессирующее течение, необходимость госпитализаций и неблагоприятный прогноз определяют актуальность и необходимость дальнейшего изучения этого патологического синдрома.

В основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) лежит прогрессирующая дисфункция левого желудочка и ответная активация нейрогормональных систем для поддержания сердечного выброса и перфузии органов, прежде всего симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Сдвиги в соотношении веществ в организме больного ХСН, оказывающих прессорное, пролиферативное, антидиуретическое действие, и веществ, оказывающих обратное им (депрессорное, антипролиферативное и диуретическое) действие, и представленных калликреин-кининовой системой, системой наутрийуретических пептидов, простагландинами и другими нейрогормонами, выражается в так называемом нейрогормональном дисбалансе.

Понимание важности активации РААС и СНС в патогенезе сердечной недостаточности (СН) способствовало поиску эффективных подходов к ее коррекции. Результаты исследований CONSENSUS I, SOLVD, V-HeFT II закрепили за ингибиторами АПФ место препаратов первой линии для лечения ХСН, обладающих положительным влиянием как на клиническую симптоматику, так и на прогноз больных. В крупных многоцентровых исследованиях было показано, что применение эналаприла способствует снижению относительного риска (ОР) смерти на 16%, а дополнительное использование бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов к приему ингибиторов АПФ приводит к дополнительному снижению ОР смерти на 30–35% и на 22–30% соответственно. Эффективное применение средств, влияющих на нейрогормональные механизмы, позволило сформировать концепцию нейрогормональной модуляции при ХСН. В то же время, несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не снижается. Смертность от ХСН остается высокой, а расходы на повторные госпитализации в связи с ХСН представляют серьезную экономическую проблему. В этой связи актуальным остается поиск новых путей лечения

ХСН, и в качестве одного из обсуждаемых вариантов остается дальнейшее развитие нейрогормональной модуляции и воздействие на другие регуляторные системы организма, в частности систему натрийуретических пептидов (НУП).

2.Приницпы терапии ХСН

Фармакологическая терапия является ведущим методом лечения ХСНснФВ, а главными целями её являются уменьшение смертности, числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН, улучшение клинического статуса, функциональной активности и качества жизни.

ХСНснФВ ЛЖ (ХСН со сниженной (reduced) ФВ ЛЖ ≤40% - поскольку именно при этом значении ФВ ЛЖ наблюдалось улучшение прогноза в большинстве контролируемых рандомизированных исследований)

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) улучшают показатели выживаемости, снижают риск госпитализаций и уменьшают выраженность клинических симптомов у пациентов с ХСНснФВ. Данные группы препаратов представляют собой основу фармакотерапии пациентов с ХСНснФВ. Триада иАПФ/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ), БАБ и АМКР является приоритетом в выборе лечения данной группы пациентов, за исключением случаев, когда эти группы препаратов противопоказаны или плохо переносятся (табл. 5). АРНИ, как и в предыдущей версии, рекомендованы в качестве замены иАПФ пациентам, у которых на фоне терапии иАПФ, БАБ и АМКР сохраняются симптомы ХСН (IB) при неэффективности трехкомпонентной терапии иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), БАБ и АМКР. Данный комбинированный препарат был одобрен Food and Drug Administration в 2015г для терапии пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) и низкой ФВ ЛЖ. Результаты исследования PARADIGM-HF [9] легли в основу принятия данного решения, поскольку было доказано снижение смертности и заболеваемости при приёме сакубитрила/валсартана при ХСН с ФВ ЛЖ 40% и менее (изменённой до 35% и менее в процессе исследования). В рекомендациях ЕОК от 2016г данный препарат впервые был отнесен в группу основных препаратов для лечения пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ 35% и менее (класс I, уровень B) [6] с целью снижения риска летального исхода и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН. Накопленные данные по безопасности и эффективности позволили рассматривать применение АРНИ в качестве

препарата первой линии вместо иАПФ (IB). В частности, назначение АРНИ госпитализированным пациентам является залогом более низкой дозы в будущем, по сравнению с началом терапии в амбулаторных условиях (отношение шансов (ОШ) 3,1; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7-5,6; p<0,001). Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) впервые введены в основную группу препаратов и рекомендованы для всех пациентов с ХСНснФВ, которые получают терапию иАПФ/АРНИ, БАБ и АМКР, несмотря на наличие или отсутствие сахарного диабета.

ХСНслснФВ (ХСН со слегка сниженной (mildly reduced) ФВ ЛЖ 41-49% (ранее — 40-49%))

Крупные проспективные рандомизированные контролируемые исследования с участием пациентов с СН со слегка сниженной ФВ ЛЖ отсутствуют, в связи с чем анализ подгрупп исследований с участием пациентов с ХСНсФВ (хотя ни одно из них не достигло свой конечной точки) позволил сделать выводы об относительно возможной терапии пациентов с ФВ ЛЖ 41-49%. Так же как и для других фенотипов ХСН, диуретики применятся для уменьшения застоя жидкости. Петлевые диуретики более предпочтительны, хотя тиазидные диуретики могут применяться для контроля артериальной гипертензии. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и увеличение физической активности может способствовать дальнейшему улучшению симптомов и переносимости физических нагрузок. Одобрено использование валсартана/сакубитрила а у пациентов с ФВ “меньше, чем нормальной”. Это относится как к пациентам с СН с сохранной ФВ, так и к СН со слегка сниженной ФВ.

3.Возможности медикаментозного воздействия на систему натрийуретического пептида

Система НУП, которая включает в себя предсердный натрийуретический пептид (ANP), B-тип натрийуретического пептида (BNP) и C-тип натрийуретического пептида (CNP), играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, способствуя ряду физиологических эффектов, включая диурез, натрийурез, вазодилатацию, препятствуя действию РААС и СНС. СН ассоциируется с нарушением метаболизма НУП, и существует сильная связь между уровнями НУП и выраженностью болезни. НУП являются полезными биомаркерами при СН, и их использование в диагностике и оценке прогноза хорошо установлено, особенно у пациентов с СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ). Повышенные концентрации

ANP и BNP вызывает физиологические эффекты через связывание со своими рецепторами и увеличение продукции цикличекого гуанозинмонофосфата. Помимо этого, ANP и BNP являются ингибиторами секреции ренина и альдостерона. Избирательная блокада рецепторов ангиотензина II (подтип AT1) уменьшает вазоконстрикцию, задержку натрия и воды и гипертрофию миокарда. Важная роль системы натрийуретических пептидов в патогенезе ХСН дает основание рассматривать воздействие на нее в качестве перспективного подхода в лечении сердечной недостаточности. С этой целью были предложены две стратегии: введение экзогенных натрийуретических пептидов и блокирование разрушения натрийуретических пептидов в организме человека. В качестве препарата натрийуретического пептида рассматривался несиритид – рекомбинантный человеческий BNP. Первые исследования продемонстрировали его благоприятное воздействие на гемодинамику и натрийурез у пациентов с СНнФВ . Однако при дальнейшем изучении несиритид значимо не улучшил прогноз таких пациентов. Важной проблемой, связанной с применением препаратов НУП, является необходимость их парентерального введения, при котором достигаются высокие концентрации. Такой вариант допустим при острой декомпенсации, но не вполне приемлем для терапии ХСН в амбулаторных условиях . Для реализации альтернативной стратегии модуляции системы НУП было предложено воздействовать на фермент неприлизин, который участвует в разрушении ANP, BNP и CNP . Неприлизин – мембрана-связанная эндопептидаза, найденная во многих тканях, особенно в почке. У пациентов с СН отмечались высокие концентрации циркулирующего растворимого неприлизина, которые достоверно ассоциировались с сердечно-сосудистой смертностью, госпитализацией от сердечной недостаточности и с общей смертностью . Деградация НУП с помощью неприлизина является одним из двух основных способов элиминации, наряду с трансформацией НУП при взаимодействии с рецептором клиренса (NPRC или NPR3). Поэтому теоретически ингибирование неприлизина могло бы способствовать увеличению уровней эндогенных НУП и, следовательно, усиливало бы их благотворное воздействие. Известно, что неприлизин, помимо НУП, участвует в метаболизме других веществ, в частности амилоида-β (Aβ) головного мозга и спинномозговой жидкости. Соответственно, в качестве оборотной стороны медикаментозного воздействия на неприлизин не исключена возможность отложения амилоида, хотя данная гипотеза пока не получила подтверждения.

Помимо НУП, неприлизин участвует в метаболизме ангиотензина II. Поэтому применение ингибиторов неприлизина для усиления благотворного воздействия на систему НУП может одновременно привести к увеличению ангиотензина II, что будет нивелировать потенциальную пользу. В действительности ингибиторы неприлизина не смогли превзойти по эффективности стандартную терапию. Выходом из этой ситуации могло бы стать одновременное ингибирование неприлизина с подавлением РААС. Первой попыткой, предпринятой в этом направлении, стало создание препарата омапатрилат, сочетающего свойства ингибитора неприлизина и ингибитора АПФ.

В многоцентровом исследовании OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events), сравнивавшим эффективность омапатрилата с ингибитором АПФ эналаприлом и включавшем 5 770 пациентов с II–IV функциональным классом ХСН по NYHA, было показано, что омапатрилат снижает риск смерти и госпитализаций при ХСН, но менее эффективен, чем эналаприл, в достижении первичной комбинированной конечной точки. При этом на фоне омапатрилата, по сравнению с эналаприлом, более часто развивался ангионевротический отек (0,8% против 0,5%). Повышенный риск развития ангионевротического отека с омапатрилатом был обусловлен одновременным ингибированием неприлизина, АПФ и аминопептидазы Р, участвующих в распаде брадикинина, вазоактивного пептида, который, в свою очередь, участвует в патогенезе ангионевротического отека. Для того чтобы получить более четкое представление о частоте этого осложнения и, в частности, сравнить омапатрилат с ингибитором АПФ, лизиноприлом, было проведено исследование OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril), включавшее 25 302 больных артериальной гипертензией. Как и ожидалось, омапатрилат превосходил лизиноприл в снижении артериального давления. Однако частота развития ангионевротического отека снова была значительно выше у лиц, получавших омапатрилат (2,17%), чем у лиц, получавших лизиноприл (0,68%) . В связи с этим дальнейшее изучение омапатрилата было остановлено из-за соображений безопасности из-за ангионевротического отека.

4.Комбинация ингибитора неприлизина и блокатора рецепторов ангиотензина II

Для снижения риска ангионевротического отека был разработан комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора

неприлизина – сакубитрила (AHU377) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) – валсартана, который, в отличие от ингибиторов АПФ, не тормозит распад брадикинина. Наличие в составе LCZ696- вещества, действующего на систему нейтральных эндопептидаз, сделало данный препарат родоначальником нового класса лекарственных средств. В литературе он получил название класса ингибиторов Ангиотензина II Рецепторов/Неприлизина (АРНи). Такая комбинация предполагает оптимальный подход к нейрогормональной модуляции у больных ХСН, т. е. не только блокировать неблагоприятные нейрогормональные сдвиги (РААС), но и увеличить активность и воздействие веществ, обладающих потенциально полезными эффектами (НУП).

В исследованиях LCZ696 I и II фазы было показано параллельное достижение пика концентрации обоих компонентов препарата и его влияние как на систему РААС, так и на неприлизин. В группе 1 328 лиц с артериальной гипертензией была продемонстрирована хорошая переносимость LCZ696 без чрезмерного кашля и без случаев ангионевротического отека. В двойном слепом рандомизированном исследовании PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNi with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectioN fracTion) у 301 пациента с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СН-нФВ) LCZ696 сравнивался с валсартаном. На фоне применения LCZ696 в течение первых 12 нед. было достигнуто более значимое снижение NT-proBNP, а через 36 нед. отмечено уменьшение объема левого предсердия, отражающего давление наполнения левого желудочка и улучшение клинической симптоматики.

Возможности применения препарата сакубитрила/валсартана (LCZ696) у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ были изучены в крупном многоцентровом рандомизированном исследовании PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortailty and morbidity in Heart Failure trial). Исходно в него были включены 8 442 амбулаторных пациентов в возрасте 18 лет и старше с сердечной недостаточностью II–IV ФК по классификации NYHA, с ФВ ЛЖ ≤ 40% (согласно поправкам к протоколу в ходе исследования критерий включения по ФВ ЛЖ был изменен на 35% и менее), с уровнем BNP не менее 150 пг/мл (или NT-proBNP не менее 600 пг/мл), но при госпитализации по поводу сердечной недостаточности в течение предшествовавшего года BNP должен был быть не менее 100 пг/мл (или NT-proBNP не менее 400 пг/мл). Критериями исключения были гипотония (систолическое артериальное

давление на момент скрининг <100 мм рт. ст.), гиперкалиемия, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 m2, а также анамнестические данные о непереносимости ингибиторов АПФ или БРА.

Критерии отбора пациентов в исследование PARADIGM-HF не позволяют распространить его результаты на широкий круг лиц, страдающих ХСН: в частности, в исследовании были недостаточно представлены представители негроидной расы (около 5%), которые сильнее подвержены ангионевротическому отеку, и лица старших возрастных групп. Для выявления лиц, у которых имеется непереносимость исследуемых препаратов, в дизайне исследования был предусмотрен вводный период, включавший терапию эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки (средняя продолжительность 15 дней), далее, после периода вымывания, терапия сакубитрилом/валсартаном (средняя продолжительность лечения 29 дней) 100 мг 2 раза в сутки, с последующим титрованием до 200 мг 2 раза в сутки.

В основную часть исследования были включены пациенты, у которых не были зарегистрированы нежелательных явлений на фоне приема целевых доз обоих препаратов во вводном периоде. Участники были рандомизированы на группы лечения сакубитрилом/валсартаном 200 мг 2 раза в сутки (4 187 чел.) или эналаприлом 10 мг 2 раза в сутки (4 212 чел.) в дополнение к другой рекомендованной терапии ХСН. Доля пациентов, которым требовалось снижение дозы в исследовании PARADIGM-HF, была одинаковой между группами, получавшими эналаприл (43%) и сакубитрил/ валсартан (42%), и причины снижения дозы были в целом схожи, однако значительно больше пациентов, принимавших эналаприл, требовали снижения дозы из-за кашля (4,3% против 1,8%; p < 0,001) или гипотензии (21,7% против 16,3%; p < 0,001). Во многих случаях пациенты, получавшие оба вида лечения, были успешно переведены на более высокую дозу; однако больше пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, были успешно переведены на более высокую дозу, по сравнению с лицами, получавшими эналаприл после гипотензии (36% против 27%; p = 0,026) или нарушения функции почек (41% против 28%; p = 0,018).

Исследование было досрочно завершено в связи с достоверным преимуществом сакубитрила/валсартана над эналаприлом. Медиана наблюдения составила 27 мес. Исследуемый препарат LCZ696 превосходил эналаприл по комбинированному показателю – снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 20% и на 16% эффективнее снижал общую смертность. К

дополнительным доказательствам клинической пользы сакубитрила/валсартана следует отнести уменьшение прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов. При этом в группе лиц, принимавших сакубитрил/ валсартан, по сравнению с пациентами, принимавшими эналаприл, реже отмечалась отмена исследуемого препарата вследствие неблагоприятного события (10,7% против 12,3%, p = 0,03). В то же время в группе LCZ696 отмечена недостоверная тенденция к более частому возникновению ангионевротического отека (0,5% против 0,2%, p = 0,13). Кроме того, у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, наблюдались более высокие показатели симптомной гипотензии по сравнению с эналаприлом (14,0% против 9,2%; p < 0,001). Однако не было выявлено различий между группами сакубитрил/валсартан и эналаприл при постоянном прекращении приема исследуемых препаратов из-за гипотензии (0,9% против 0,7%; p = 0,38). Частота развития почечной недостаточности (т. е. определяемой как сывороточный креатинин ≥2,5 мг/дл) и гиперкалиемии во время наблюдения была ниже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с эналаприлом. Включение в исследование только тех лиц, которые благополучно переносили терапию эналаприлом и сакубитрилом/валсартаном в течение вводного периода, намеренно снизило риск ангионевротического отека и, следовательно, не могло являться достаточным условием изучения безопасности препарата. В этой связи, несмотря на важные достигнутые положительные результаты исследования PARADIGM-HF, остаются открытыми вопросы безопасности применения сакубитрила/валсартана в клинической практике.

Поскольку неприлизин играет определенную роль в удалении амилоидных пептидов из мозга, также проверялась гипотеза о том, что длительное лечение АРНи может повлиять на когнитивные функции из-за ингибирования деградации бета-амилоида сакубитрилом. В исследовании PARADIGM-HF на фоне применения сакубитрила/ валсартана, по сравнению с эналаприлом, повышенного риска развития деменции обнаружено не было. Это может быть связано с тем, что неприлизин является одним из более чем 20 ферментов, участвующих в удалении амилоида. В то же время необходимы дополнительные исследования для оценки связи между лечением сакубитрилом/валсартаном и умеренными когнитивными нарушениями у пациентов с дополнительными факторами риска развития деменции, а также в течение более длительного периода наблюдения.

Существует мнение некоторых авторов о том, что реальная популяция пациентов с ХСН отличается наличием сопутствующей патологии и тяжестью течения от лиц, рандомизированных в клинические исследования, в частности, более высокой частотой гипотонии. Тем не менее анализ подгрупп в исследовании PARADIGM-HF свидетельствуют об эффективности сакубитрила/валсартана у широкого круга пациентов.

Положительные результаты исследования PARADIGM-HF послужили основанием для включения препарата сакубитрил/валсартан в 2016 г. в рекомендации ACC/AHA/HFSA и ESC [1, 39], а позднее и в российские рекомендации.

Согласно Европейским рекомендациям, сакубитрил/ валсартан рекомендуется в качестве замены ингибиторов АПФ с целью дальнейшего снижения риска госпитализации и смерти амбулаторных пациентов с СН-нФВ, у которых остается симптоматика, несмотря на оптимальное лечение ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B).

При назначении препарата следует учитывать клинические характеристики пациентов, которые были включены в исследование PARADIGM-HF, в частности это могут быть амбулаторные больные с симптомной СНнФВ с ФВ ЛЖ ≤ 35%, а также с повышением уровней в плазме крови BNP ≥ 150 пг/мл или NT-проBNP ≥ 600 пг/мл; с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥30 мл/мин/1,73 м2, которые переносят ингибиторы АПФ или БРА. Стартовая доза комбинированного препарата сакубитрил/валсартан составляет 100 мг (49/51 мг) 2 раза в сутки, целевая доза – 200 мг (97/103 мг) 2 раза в сутки. Следует помнить о том, что данный препарат не должен назначаться одновременно с ингибиторами АПФ или раньше 36 ч после последнего приема ингибитора АПФ.

Пациенту, которому начата терапия сакубитрилом/ валсартаном, важно регулярно измерять АД и повторно оценивать показания ко всем сопутствующим препаратам, которые могут снизить АД, таким как диуретики или антигипертензивные препараты. Кроме того, важно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Если уровень калия в сыворотке крови ≥ 5,5 ммоль/л, следует рассмотреть вопрос о прекращении приема сакубитрила/валсартана.

5.Заключение

В основе развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) лежит прогрессирующая дисфункция левого желудочка и ответная активация нейрогормональных систем для поддержания сердечного выброса и перфузии органов, прежде всего симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В заключение следует отметить, что система натрийуретических пептидов играет важную роль в патогенезе ХСН. Медикаментозный подход в лечении ХСН, основанный на так называемой нейрогормональной модуляции, сохраняет свое значение в современной терапии сердечной недостаточности. Одновременное ингибирование неприлизина с подавлением ренин-ангиотензиновой системы показало свою эффективность в клинической практике.

Разработка комбинированного препарата сакубитрил/валсартан знаменует создание нового класса нейрогормональных модуляторов – АРНи, а полученная на сегодняшний день доказательная база дает возможность улучшить прогноз и клиническую симптоматику у пациентов ХСН. В то же время необходимы дальнейшие исследования для решения дискуссионных вопросов его применения.

6. Список литературы

1.Всероссийское научное общество кардиологов. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности, 2020

2.Мареев Ю.В., Гарганеева А.А.,Тукиш О.В., Реброва Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. Кардиология. 2019;37–45с.

3.Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018: 8-158с.

4.McMurray J.J. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. Eur J Heart Fail. 2015;17(3):242–247c.

5.Никифоров В.С., Свистов А.С. Современные направления применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в клинической практике. ФАРМиндекс-Практик. 2015;(7):21–31.

6.Yandrapalli S., Aronow W.S., Mondal P., Chabbott D.R. The evolution of natriuretic peptide augmentation in management of heart failure and the role of sacubitril/valsartan. Arch Med Sci. 2017;13(5):1207–1216