

## İskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizlikleri arasında sakubitril/valsartan etkinliği yönünden fark var mıdır?

 Dr. Mehmet Eren

Sağlık Bilimler Üniversitesi, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Kalp yetersizliği (KY), miyokart hasarı yapan bir sebep (miyokard iskemisi veya infarktüsü, infeksiyon, toksinler, genetik anormallikler, hipertansiyon, kapak hastalıkları gibi) sonucu gelişen kardiyak anormallik, egzersiz toleransında bozulma ve nörohormonal aktivasyonla karakterize bir klinik sendromdur. Tedavisi prensip olarak; semptomların giderilmesine ve nörohormonal aktivasyona yönelik verilecek ortak tedavi ile beraber, altta yatan nedenin tanı ve tedavisine ait girişimlerin de başlatılmasını içerir. KY'nin nedenleri esas olarak iskemik ve iskemik olmayan nedenler olarak gruplandırılır. İskemik olmayan nedenler genel olarak heterojen bir grup olup; başta idiyopatik olmak üzere hipertansif, alkolik, familyal, viral, gebelik ve diğer nadir sebeplerden oluşur. KY'ye etyolojik açıdan yaklaşmak şu nedenlerden dolayı önemlidir; a) iskemik olanların olmayanlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu kabul edilir,<sup>[1,2]</sup> b) iskemik KY'de yeterli canlı dokunun varlığında koroner revaskülarizasyon dramatik düzelme sağlayabilir,<sup>[3]</sup> ve c) bazı KY tedavileri etiyolojiye göre farklılıklar gösterebilir (örneğin; tartışmalı da olsa iskemik olmayanlarda kalp içi defibrilatörü daha az etkili iken, kardiyak resenkronizasyon tedavisi daha etkili gibi).<sup>[4,5]</sup> Ayrıca KY hastalarında görülen nörohormonal aktivasyonun bazı kademelerinde iskemik ve iskemik olmayan etiyolojiye göre farklılıklar vardır. Artan norepinefrin seviyeleri sonucu oluşan miyokarddaki beta-1 reseptör sayısındaki azalma (down regülasyon) iskemik olmayanlarda daha fazla olup<sup>[6]</sup> bu durum iskemiklerde metoprolol süksinatın ve iskemik olmayanlarda da karvedilolün daha etkin olmasının bir açıklaması olabilir.<sup>[7]</sup> Ancak ileri KY'de miyokarda anjiyotensin-1 reseptörünün (AT1) down regülasyonu hem iskemik ve hem de iskemik olmayanlarda benzer bir şekilde görülmektedir.<sup>[8]</sup>

KY'de uygulanan tedavilerin sonuçları etyolojiye göre tam değerlendirilmediği gibi bazı tedavilerde de farklılıklar gözlenmektedir (Tablo 1). Düşük ejek-

siyon fraksiyonlu KY'de (DEF-KY) yeni tedaviye giren sakubitril/valsartanın KY etyolojisine göre etkinliğinde değişme olup olmadığı sorusunun cevabı; PARADIGM-HF çalışmasının etyolojiye göre yapılan alt grup analizinin sonuçlarında yer almaktadır.<sup>[9]</sup> Buna göre PARADIGM-HF çalışmasına alınan 8399 hastanın %60'ı (n=5036) iskemik gruba ve %40'ı da (n=3363) iskemik olmayan gruba dahil edildi. İskemik olmayan hastalardan 1595'i idiyopatik, 968'i hipertansif ve 800'ü diğerleri olarak sınıflandırıldı. Gruplara dahil edilen hastaların seçimi araştırmacıların kanaatine göre yapıldı. Sakubitril/valsartan tedavisini iskemik grupta 2506 hasta alırken, iskemik olmayan grupta ise 1681 hasta standart tedaviye ilave olarak alıyordu. Diğer hastalara da standart tedavinin üzerine enalapril tedavisi verilmişti. PARADIGM-HF çalışması sakubitril/valsartan-enalapril tedavilerinin karşılaştırılması için randomize edilmişti.<sup>[10]</sup> Bu yüzden iskemik-noniskemik grupları; demografik, klinik, KY özellikleri ve tedavileri yönünden benzer değildi. Böylece kabaca yapılan değerlendirmelerde iskemik grupta bütün olaylar daha yüksek gözlemlendi. Primer bileşik sonucun (kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastane yatışı) bir yılda 100 hastada görülme oranı iskemik, hipertansif ve idiyopatik gruplarda sırasıyla 12.31, 10.41 ve 10.95 idi. Ancak gruplar arasında farklılıklar gösteren değişkenlere (yaş, cinsiyet, ırk, yaşanan bölge, sistolik arter basıncı, kalp hızı, vücut kitle indeksi, ejeksiyon fraksiyonu, NYHA sınıfı, önceden KY'den yatış hikayesi, KY'nin süresi, atriyal fibrilasyon, geçirilmiş inme, kreatinin seviyesi, sakubitril/valsartan-enalapril tedavilerine randomizasyon ve log NT-proBNP) göre yapılan ayarlama sonucunda olayların görülme sıklığı aynı idi. Örneğin primer bileşik sonuca göre bakıldığında; iskemik grup '1' olarak referans alınırsa hipertansif ve idiyopatik gruplar için 'hazardratio (%95 güven aralığı) ve p-değerleri' sırasıyla 0.87 (0.75–1.02), p=0.082 ve 0.92 (0.82–



**Tablo 1. Kalp yetersizliğinde kullanılan ilaç ve cihaz tedavilerine ait randomize çalışma veya meta-analizlerin etiyojoloji göre sonuçları**

Çalışma-yılı	Hasta sayısı (n)	Karşılaştırma	İskemik (%)	Primer sonlanım	İskemik için risk değerlendirmesi	Non-iskemik için risk değerlendirmesi	Etkileşim p değeri
CONSENSUS-1987 <sup>[1]</sup>	253	Enalapril-Plasebo	77	Total mortalite	MRA=%-26.3 RRA=%48	MR artışı=%+8 RR artışı=%33	>0.05
SOLVD-T-1991 <sup>[1]</sup>	2569	Enalapril-Plasebo	71	Total mortalite	MRA=%-3.4 RRA=%9	MRA=%-8 RRA=%19	>0.05
ACEI-metaanaliz-2017 <sup>[2]</sup>	7409	ACEI-Plasebo/Aktif ilaç	58	Total mortalite	0.89 (0.82-0.95)	0.88 (0.83-0.95)	0.90
US-Carvedilol-1996 <sup>[3]</sup>	1094	Carvedilol-Plasebo	48	Total mortalite	0.35 (0.16-0.73)	0.35 (0.15-0.83)	>0.05
MERIT-HF-1999 <sup>[4]</sup>	3991	Metoprolol CR/XL-Plasebo	66	Total mortalite	0.62 (0.48-0.80)	0.73 (0.48-1.10)	>0.05
CIBIS-II-1999 <sup>[5]</sup>	2647	Bisoprolol-Plasebo	50	Total mortalite	0.56 (0.41-0.77)	0.84 (0.38-1.82)	>0.05
COPERNICUS-2002 <sup>[1]</sup>	2289	Carvedilol-Plasebo	67	Total mortalite	MRA=%-5.2 RRA=%31	MRA=%-6.3 RRA=%48	>0.05
BB-metaanaliz-2007 <sup>[6]</sup>	7250	Beta-bloker-Plasebo	65	Total mortalite (isk. %11.6-nonisk. %7.3, p<0.01)	0.62 (0.52-0.75)	0.62 (0.45-0.84)	>0.05
Val-HeFT-2001 <sup>[7]</sup>	5010	Valsartan-Plasebo	57	Total mortalite	Genel için: 1.02 (0.88-1.18), p=0.80 Genel için: 0.87 (0.73-0.94), p=0.009 0.96 (0.81-1.08)	0.83 (0.73-0.94)	- - >0.05
RALES-1999 <sup>[8]</sup>	1663	Spironolakton-Plasebo	55	Total mortalite	Genel için: 0.70 (0.60-0.82), p<0.01 0.73 (0.59-0.88)	0.68 (0.53-0.86)	- >0.05
EMPHASIS-HF-2011 <sup>[9]</sup>	2737	Eplerenon-Plasebo	69	KV Ölüm veya KY'den yatış	Genel için: 0.63 (0.54-0.74), p<0.01 0.72 (0.60-0.83)	0.77 (0.55-0.98)	- 0.73
DIG-1997 <sup>[10]</sup>	6800	Digoksin-Plasebo	70	Total mortalite Sekonder: KY'den ölüm veya yatış	Genel için: 0.99 (0.91-1.07), p=0.80 Genel için: 0.75 (0.69-0.82), p<0.01 0.79 (0.71-0.88)	0.69 (0.58-0.77)	- - 0.06
SHIFT-2010 <sup>[11]</sup>	6558	İvabradin-Plasebo	67	KV ölüm veya KY'den yatış	Genel için: 0.82 (0.75-0.90), p<0.01 0.83 (0.74-0.94)	0.72 (0.60-0.85)	0.059
COMPANION-2004 <sup>[12]</sup>	1520	CRTP-Standart tedavi CRTD-Standart tedavi	55	Primer: Total ölüm veya yatış Sekonder: CRT-P Total mortalite CRT-D	- 0.72 (0.51-1.04) 0.73 (0.52-1.04)	- 0.91 (0.55-1.49) 0.50 (0.29-0.88)	- >0.05 >0.05
CARE-HF-2005 <sup>[13]</sup>	813	CRTP-Standart tedavi	42	Primer: Total ölüm+KV yatış	0.71 (0.54-0.94)	0.46 (0.35-0.63)	0.06

**Tablo 1 (devamı). Kalp yetersizliğinde kullanılan ilaç ve cihaz tedavilerine ait randomize çalışma veya meta-analizlerin etiyolojije göre sonuçları**

Çalışma-yılı	Hasta sayısı (n)	Karşılaştırma	İskemik (%)	Primer sonlanım	İskemik için risk değerlendirmesi	Non-iskemik için risk değerlendirmesi	Etkileşim p değeri
CRT-Metaanaliz-2013 <sup>[14]</sup>	3872	CRT-Standart tedavi	58	Total ölümler	0.54 (0.39–0.76)	0.56 (0.37–0.83)	0.86
DEFINITE-2004 <sup>[15]</sup>	458	ICD-Standart tedavi	0	Total mortalite	0.68 (0.56–0.81)	0.55 (0.41–0.74)	>0.05
SCD-HeFT-2005 <sup>[16]</sup>	2521	ICD-Plasebo (Amiodaron-Plasebo)	52	Total mortalite	0.79 (0.60–1.04)	0.73 (0.51–1.05)	0.68
DANISH-2016 <sup>[17]</sup>	1116	ICD-Standart tedavi	0	Total mortalite	–	0.87 (0.68–1.12)	–
ICD-Metaanaliz-2017 <sup>[18]</sup>	8716	ICD-Standart tedavi	66	Total mortalite	0.82 (0.63–1.06)	0.81 (0.72–0.91)	?
	3959	ICD-Standart tedavi	58	Ani kardiyak ölüm	0.39 (0.23–0.68)	0.44 (0.17–1.12)	?

ACEi: Anjiyotensin converting enzim inhibitörü; BB: Beta-bloker; CRT-D: Kalp içi defibrilatörü kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CRT-P: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; ICD: Kalp içi defibrilatörü; KY: Kardiyovasküler; KY: Kalp yetersizliği; MR: Mutlak risk azalması; RR: Relatif risk azalması.

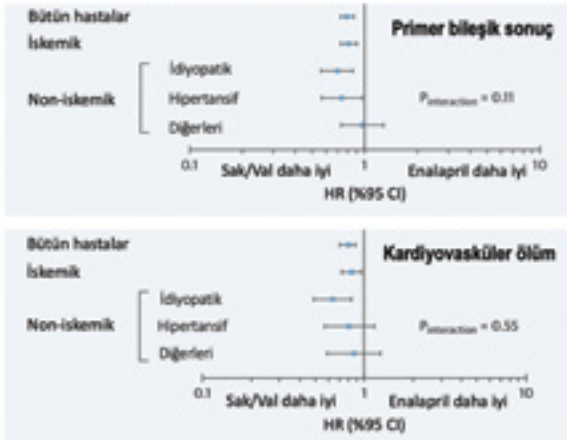
Kaynaklar: <sup>[1]</sup>Prog Cardiovasc Dis 2001;43:433–55; <sup>[2]</sup>BMC Cardiovasc Disord 2017;17:257; <sup>[3]</sup>N Engl J Med 1996;334:1349–55; <sup>[4]</sup>Lancet 1999;353:2001–07; <sup>[5]</sup>Eur J Heart Fail 2007;9:1136–9; <sup>[6]</sup>N Engl J Med 2001;345:1667–75; <sup>[7]</sup>N Engl J Med 1999;341:709–17; <sup>[8]</sup>N Engl J Med 2011;364:11–21; <sup>[9]</sup>N Engl J Med 1997;336:525–33; <sup>[10]</sup>Lancet 2010;376:875–85; <sup>[11]</sup>N Engl J Med 2004;350:2140–50; <sup>[12]</sup>Eur Heart J 2009;30:782–8; <sup>[13]</sup>Eur Heart J 2013;34:3547–56; <sup>[14]</sup>N Engl J Med 2004;350:2151–8; <sup>[15]</sup>N Engl J Med 2005;352:225–37; <sup>[16]</sup>N Engl J Med 2016;375:1221–30; <sup>[17]</sup>Ann Intern Med 2017;167:103–11.

1.04), p=0.207 idi. Sakubitril/valsartan tedavisinin enalapril tedavisine göre primer sonucu ve kardiyovasküler ölümü azaltması etiyolojik gruplardan etkilenmemekte idi (sırasıyla etkileşim p değeri 0.11 ve 0.55) (Şekil 1).

PARADIGM-HF çalışmasının etiyolojiye göre elde edilen sonuçlarını kliniğe uygularken bazı hususları göz önünde bulundurmak gerekir. İlk olarak PARADIGM-HF çalışmasındaki hastaların çoğunluğu (%60) iskemik nedene sahipti. New England Journal of Medicine dergisinde 1986–2005 yılları arasında yayınlanmış 24 KY çalışmasının toplam 43568 hastanın %62'si iskemik kökenli idi.<sup>[11]</sup> Tablo 1'deki çalışmalara baktığımızda da iskemik hastaların %42–77 arasında ve ortalama %61 olduğu görülmektedir. Türkiye'den de hastaların verilerini içeren 'Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği Uzun Süreli (ESC-HF-LT)' kayıt çalışmasında 7173 kronik KY hastasının %43'ü iskemik etiyolojiye sahipti.<sup>[12]</sup> Bildirilen oranlardaki farklılıklar muhtemelen iskemik KY tanımlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Genellikle tanımlama; daha önce koroner anjiyografide miyokard infarktüsü veya koroner revaskülarizasyon hikayesine dayandırılmaktadır. Hastalarda koroner arter hastalığı gözden kaçırılabilir gibi, bilinen koroner arter hastalığının KY'ye yol açamayacak yaygınlıkta olması da yanlışlıkla iskemik olarak tanımlanabilir. Bu yüzden çalışmaları standardize edebilmek için Tablo 2'de verilen Felker ve ark.<sup>[13]</sup> önerdiği tanımlamayı kullanmak daha doğru olacaktır.

Çalışma sonuçlarını yorumlamada ikinci husus ise, hastaların prognozunda etyolojinin etkisiz bulunmasıdır. PARADIGM-HF çalışmasında iskemik hastalarda istenmeyen olayların daha sık olduğu saptandı. Ancak PARADIGM-HF çalışması etiyolojiye göre randomize edilmediği için, iskemik ile non-iskemik gruplar arasında prognozu etkileyecek farklılıklar vardı. Bu farklılıklara göre istatistiksel ayarlama yapıldığında, her iki grup arasında olayların gelişimi açısından fark görülmedi. Son 10 yıldan önce yapılmış olan meta-analiz veya kayıt çalışmalarında DEF-KY hastalarında iskemik neden mortalitenin bağımsız belirleyicisi iken,<sup>[1,2,14]</sup> son 10 yılda bildirilen verilerde iskemik nedenin mortaliteye bir etki-

- ✓ PARADIGM-HF popülasyonu kalp yetersizliği etiolojisine göre; iskemik (n=5036) ve non-iskemik (n=3363) olarak gruplandırıldı.
- ✓ LCZ696 2x200 mg/gün tedavisini iskemik=2530 ve non-iskemik=1681 hasta alıyordu. Diğer hastalar da Enalapril 2x20 mg/gün alıyordu.
- ✓ Primer bileşik sonuç; kardiyovasküler ölüm veya kalp yetersizliğinden yatış idi.



Balmforth C, et al. J Am Coll Cardiol HF 2019;7:457-65.

Şekil 1. PARADIGM-HF çalışmasının etiyojolojiye göre sonuçları.

#### BULGULAR:

1. Primer bileşik sonuç en fazla iskemik grupta görüldü (yılda her 100 hasta için iskemik=12.31, Hipertansif=10.41 ve idiyopatik=10.95).
2. Bazı değişkenlere göre ayarlama yapıldığında gruplar arasında primer sonuç açısından fark görülmedi.
3. Sacubitril/valsartan'ın Enalapriile göre faydası etiyojolojik gruplar arasında da tutarlı idi (resim).

**SONUÇ:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında etiyojoloji; ne prognozu ne de sakubitril/valsartan tedavisinin enalapriile göre olan üstünlüğünü değiştirmemektedir.

**Tablo 2. İskemik KMP'nin tanımı (DEF-KY'de aşağıdakilerden en az bir tanesinin varlığı)**

1. Geçirilmiş Mİ veya koroner revaskülarizasyon (CABG ameliyatı veya PCI) hikayesi
2. Sol ana koroner veya LAD proksimalinde  $\geq 75\%$  darlık
3. İki veya daha fazla epikardiyal koroner damarda  $\geq 75\%$  darlık

CABG: Koroner arter by-pass greftleme ameliyatı; DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; LAD: Sol ön-inen koroner arter; KMP: Kardiyomiyopati; Mİ: Miyokard infarktüsü; PCI: Perkütan koroner girişim.

sinin olmadığı görülmektedir.<sup>[9,12]</sup> Bunda son yıllarda KY için kılavuzlarda önerilen tedavilerin daha yüksek bir oranda hastalar tarafından kullanılıyor olmasının ve revaskülarizasyon tekniklerindeki gelişmelerin payı büyüktür. Ayrıca PARADIGM-HF çalışmasının verileri; daha önceki çalışmalarda olmayan natriüretik peptid gibi daha fazla sayıdaki faktörler için sağlam istatistiksel ayarlama yapmaya imkan sağlıyordu.

Çalışmanın diğer çarpıcı bir sonucu da sakubitril/valsartan tedavisinin enalapriile olan üstünlüğünün etiyojolojiden etkilenmemesidir. Günümüzde KY tedavilerinin bireyselleştirilerek daha etkili olunabileceği tartışılmaktadır. Tedavilerinin bireyselleştirilmesinde hastaların fenotipi veya genotipine dayalı veriler kullanılabilirdiği gibi, tedavinin yönlendirilmesinde bazı belirteçlerin yol gösterici olabileceği hakkında çalışmalar da vardır. Hastaların cinsiyeti, yaşı, fonksiyonel kapasitesi, yetersizliğe yol açan etyoloji, kan basıncı, kalp hızı, böbrek fonksiyonları, biyobelirteçler gibi değişkenler fenotipik özellikleri oluşturmaktadır.

Böylece KY tedavisini yönlendirmede yetersizliğin nedeni yol gösterici olacaktır. Şöyle ki; uygun iskemik hastalarda cerrahi revaskülarizasyon sonuçları düzelttiği gibi,<sup>[3]</sup> noniskemik hastalarda kalp içi defibrilatörü daha az etkilidir.<sup>[4]</sup> Bunun yanı sıra; KY tedavisinde kullanılan ivabradinin etkinliği etiyojolojiden etkilenmeksizin yüksek kalp hızlarında görülebildiği gibi,<sup>[15]</sup> nörohormonal mekanizmalara yönelik olan ilaçların etkinliğinin etiyojolojiden bağımsız olduğu görülmektedir. Ancak valsartan tedavisinin KY'de etkinliğini araştıran Val-HeFT çalışmasında istatistiki anlamlılığa ulaşmasa da, iskemik hastalarda noniskemiklere göre daha az etkin (sırasıyla mortalite veya morbidite kombinasyonu üzerine standart tedaviye göre %4 ve %17 azalma) olduğu görülmektedir.<sup>[16]</sup> Genel popülasyonda da valsartanın primer sonuçlardan total mortaliteye etkisi görülmedi. Diğer primer sonuç olan total mortalite veya morbidite kombinasyonunda %13 azalma sağlamakta olup, bu faydanın çoğunluğu da KY yatışlarında yaptığı %24 azalmadan kaynak-

lanmaktadır. Bütün çalışma popülasyonunda nörohormonal blokerlere göre yapılan alt grup analizlerinde ise, valsartanın ACEİ almayan hastalarda hem mortalite ve hem de morbiditeye etkili olduğu görülmüştür. Val-HeFT'in ilginç bir alt grup analizi ise, hem ACEİ ve hem de beta-bloker alan hastalara valsartan verildiğinde olumsuz etkilerinin görülmesidir. Bu çelişkili sonuçlar; Val-HeFT çalışmasının hasta içeriğinin karmaşıklığından ve alt grup analizlerinde de hasta sayılarının azlığından kaynaklanmakta idi. PARADIGM-HF çalışması ile Val-HeFT'deki KY nedenine göre oluşan şüpheler giderilmiş olup, sakubitril/valsartanın etkinliğinin KY nedeninden etkilenmediği net bir şekilde görülmüştür. Bu durum KY'de nörohormonal mekanizmaların işleyişi ile açıklanabilir. Bilindiği gibi; KY'ye yol açan sebep ne olursa olsun, kalp debisini artırmak için ortak yol nörohormonların aktivasyonudur. Başlangıçta optimal debiyi sağlamaya çalışan nörohormonlar uzun dönemde sol ventrikül dilatasyonuna ve fonksiyon bozukluğuna yol açarlar. Bu yüzden KY'nin gidişatını belirleyen güç yetersizliğe yol açan sebep değil, nörohormonlardır.<sup>[17]</sup> Böylece nörohormonal mekanizmaya yönelik olan bir ilaç, KY ilerleyişindeki ortak yolu etkilemektedir.

Sonuç olarak; DEF-KY hastalarında etyoloji, ne prognozu ne de sakubitril/valsartan tedavisinin enalapril ile olan üstünlüğünü değiştirmemektedir.

### Kaynaklar

1. Frazier CG, Alexander KP, Newby LK, Anderson S, Iverson E, Packer M, et al. Associations of gender and etiology with outcomes in heart failure with systolic dysfunction: a pooled analysis of 5 randomized control trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1450–8.
2. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, et al. Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2012;14:473–9.
3. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–20.
4. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–30.
5. Linde C, Abraham WT, Gold MR, Daubert C; REVERSE Study Group. Cardiac resynchronization therapy in asymptomatic or mildly symptomatic heart failure patients in relation to etiology: results from the REVERSE (REsynchronization reVERSe Remodeling in Systolic Left vEntricular Dysfunction) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1826–31.
6. Bristow MR, Anderson FL, Port JD, Skerl L, Hershberger RE, Larabee P, et al. Differences in beta-adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;84:1024–39.
7. Shore S, Aggarwal V, Zolty R. Carvedilol or sustained-release metoprolol for congestive heart failure: a comparative effectiveness analysis. *J Card Fail* 2012;18:919–24.
8. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 509–38.
9. Balmforth C, Simpson J, Shen L, Jhund PS, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Outcomes and Effect of Treatment According to Etiology in HFREF: An Analysis of PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail* 2019;7:457–65.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
11. Gheorghide M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114:1202–13.
12. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–25.
13. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210–8.
14. Pecini R, Møller DV, Torp-Pedersen C, Hassager C, Køber L. Heart failure etiology impacts survival of patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2011;149:211–5.
15. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–85.
16. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
17. Udelson JE, Stevenson LW. The Future of Heart Failure Diagnosis, Therapy, and Management. *Circulation* 2016;133:2671–86.