

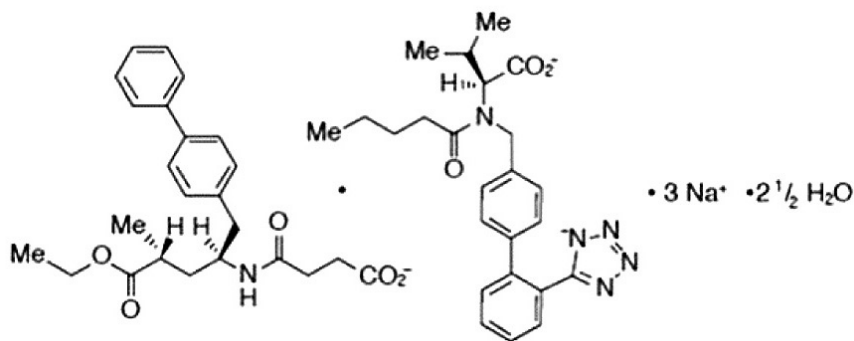
ยานำรู้

Valsartan/sacubitril

พันธุทิพย์ อันอาดมงาม, ภ.บ.

Received: February 24, 2020 Revised: March 10, 2020 Accepted: March 19, 2020

สูตรโครงสร้าง (structural Formula)



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง Valsartan/sacubitril

ชื่อสามัญทางยา (generic name) Valsartan/sacubitril

ชื่อการค้า (trade name) Entresto®

รูปแบบของยา (dosage form) Film coated tablet

ประเภทของยา (pharmacologic category) Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI)

ข้อบ่งใช้ (use)

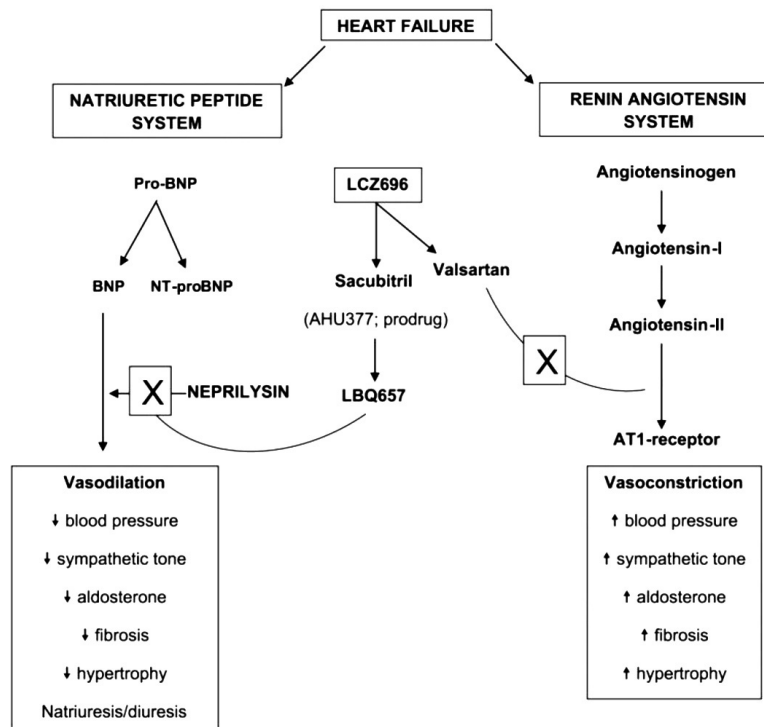
มีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดการเกิดความผิดปกติที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวชนิด Systolic (NYHA class II-IV, LVEF $\leq$ 40%)

ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมกับยาอื่นๆ (beta-blockers, diuretics, MRA) เพื่อแทนยา กลุ่ม ACEIs/ARBs อื่น

กลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action)

ออกฤทธิ์ยับยั้ง Neprilysin (neutral endopeptidase; NEP) ด้วย LBQ657 ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ของ Prodrug sacubitril ที่เป็นสารออกฤทธิ์ และยับยั้ง Angiotensin II type-1 (AT1) Receptor ด้วย Valsartan ฤทธิ์ต่อไตที่เกิดจาก LBQ657 เพิ่มความสามารถ

ของ Peptide ที่ถูกสลายโดย Neprilysin เช่น Natriuretic peptides (NPs) และจากการที่ Valsartan ยับยั้งผลกระทบบของ Angiotensin II ไปพร้อมกัน NPs จะกระตุ้น Guanylate cyclase-coupled receptors ที่อยู่บนผนังของเซลล์ ทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณของโมเลกุลที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ชนิด Cyclic guanosine monophosphate (cGMP) จึงเพิ่มฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเพิ่มการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะเพิ่มอัตราการกรองของไต และเพิ่มปริมาณเลือดเข้าสู่ไต ยับยั้งการหลั่งสาร Renin และ Aldosterone ลดการทำงานของระบบประสาทส่วน Sympathetic และฤทธิ์ Anti-hypertrophic และ Anti-fibrotic จากการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องของ Renin-angiotensin-aldosterone system ซึ่งส่งผลให้หลอดเลือดหดตัว มีการสะสมของโซเดียมและของเหลวที่ไต กระตุ้นการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวนของเซลล์ และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดหัวใจที่ไม่พึงประสงค์ Valsartan ยับยั้งผลอันตรายต่อหลอดเลือดหัวใจและไตจาก Angiotensin II โดยยับยั้งอย่างจำเพาะที่ AT I Receptor และยับยั้ง Aldosterone ที่มาจาก Angiotensin II นี้



รูปที่ 2 กลไกการทำงานของ Valsartan/sacubitril

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)

การดูดซึม (absorption)

หลังจากให้ยา Entresto® โดยการรับประทาน ยา จะแตกตัวออกเป็น sacubitril ซึ่งจะถูกลำเลียงเป็น LBQ657 และ valsartan

ระยะเวลาในการเข้าสู่ระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (Tmax)	
Sacubitril	0.5 hrs.
LBQ657 (เมตาบอไลต์ของ sacubitril)	2.0 hrs.
Valsartan	1.5 hrs.

หลังจากให้ยา Entresto® วันละ 2 ครั้ง ระดับของ sacubitril, LBQ657 และ valsartan จะเข้าสู่สภาวะคงที่ในเวลา 3 วัน สามารถบริหารยา ENTRESTO พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

การกระจายยา (distribution)

ยา Entresto® สามารถจับตัวกับโปรตีนในพลาสมา ได้ดี ร้อยละ 94 ถึง 97

การเปลี่ยนแปลงยา (biotransformation or metabolism)

Sacubitril อยู่ในสภาพพร้อมที่จะถูกเปลี่ยนเป็น

LBQ657 ด้วยเอนไซม์ Esterases โดย LBQ657 จะถูกเมตาบอไลซ์ต่อไปในปริมาณที่ไม่มากนัก Valsartan จะถูกเมตาบอไลซ์เพียงเล็กน้อย โดยมีเพียงร้อยละ 20 ของขนาดยาต่อครั้งที่ถูกเปลี่ยนกลับเป็นเมตาบอไลต์ เนื่องจากเมตาบอไลต์ที่มีเอนไซม์ CYP450 เป็นตัวกลางของ Sacubitril และ Valsartan มีปริมาณน้อย จึงคาดว่า การบริหารยาที่มีผลต่อเอนไซม์ CYP450 ควบคู่ไปด้วย ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์

การกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination)

หลังจากให้ยาโดยการรับประทาน ประมาณ ร้อยละ 52 - 68 ของ Sacubitril และร้อยละ 13 ของ Valsartan และเมตาบอไลต์จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ นอกจากนั้นร้อยละ 37 - 48 ของ Sacubitril และประมาณ ร้อยละ 86 ของ Valsartan จะถูกกำจัดออกทางอุจจาระ

Sacubitril, LBQ657 และ Valsartan จะถูกกำจัดออกจากพลาสมาด้วยค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยา (T_{1/2}) ที่ประมาณ 1.4 ชั่วโมง, 11.5 ชั่วโมง และ 9.9 ชั่วโมง ตามลำดับ

ขนาดยา (dose)

- ขนาดยาแนะนำในผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป คือ

ครั้งละ 200 mg วันละ 2 ครั้ง

- ขนาดยาเริ่มต้นของยา คือ 100 mg วันละ 2 ครั้ง กรณีผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษา ACEIs/ARBs มาก่อน แนะนำเริ่มยาในขนาดต่ำ คือ 50 mg วันละ 2 ครั้ง
- ควรปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 2 เท่าทุก 2 - 4 สัปดาห์จนถึงขนาดยาที่แนะนำ ซึ่งผู้ป่วยสามารถทนได้
- ไม่ควรใช้ยาร่วมกับ ACEIs/ ARBs อื่นๆ
- หากผู้ป่วยเริ่มทนต่อยาไม่ได้ (ความดันเลือดต่ำ โพแทสเซียมสูง ไตทำงานผิดปกติ) ให้ปรับลดขนาดยาลงชั่วคราว

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

- ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) ขนาดยาที่แนะนำ คือ 50 mg วันละ 2 ครั้ง
- ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh กลุ่ม B) ขนาดแนะนำ คือ 50 mg วันละ 2 ครั้ง แต่หากมีความบกพร่องอย่างรุนแรงไม่แนะนำให้ใช้
- ผู้ป่วยที่ไตหรือตับบกพร่องเล็กน้อยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ข้อห้ามใช้ (contraindications)

- ห้ามใช้กับผู้ที่ภูมิไวเกินต่อตัวยาสาคัญ Sacubitril, Valsartan หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ
- ห้ามใช้ร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor จะต้องไม่เริ่มใช้ยา จนกว่าจะครบ 36 ชั่วโมง หลังจากหยุด การรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor เนื่องจากอาจเพิ่มความ เสี่ยงในการเกิด Angioedema ในทำนองเดียวกันห้ามเริ่ม

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษา PARADIGM-HF, ข้อมูลความปลอดภัย

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	Entresto® 200 มก. วันละ 2 ครั้ง (ร้อยละ)	ENALAPRIL 10 มก. วันละ 2 ครั้ง (ร้อยละ)	ความถี่
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม และโภชนาการ			
ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง	11.61	14.00	บ่อยมาก
ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ	3.31	2.53	บ่อย
ความผิดปกติทางระบบประสาท			
เวียนศีรษะ	6.33	4.87	บ่อย
เวียนศีรษะจากการเปลี่ยนท่า	0.57	0.28	ไม่บ่อย
ปวดศีรษะ	2.45	2.51	บ่อย
ความผิดปกติของหูและ labyrinth			
เวียนศีรษะบ้านหมุน	1.45	1.40	บ่อย

การรักษาด้วยยากลุ่ม ACE inhibitor จนกว่าจะครบ 36 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับยา Entresto ได้สิ้นสุดท้าย

- ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ angioedema ที่เกี่ยวข้องจากการใช้ยากลุ่ม ACE inhibitor หรือยากลุ่ม ARBs
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่กำลังได้รับการรักษาด้วย aliskiren
- ห้ามใช้กับสตรีมีครรภ์

ข้อควรระวัง (warnings/precautions)

- ภาวะความดันเลือดต่ำ
- การให้ยาในผู้ป่วยภาวะไตทำงานบกพร่อง
- ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงขึ้น แนะนำเฝ้าระวังระดับโปแตสเซียมในซีรัม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น มีภาวะไตทำงานบกพร่องอย่างรุนแรง เป็นโรคเบาหวาน มีภาวะฮอร์โมน aldosterone ต่ำ หรือได้รับอาหารที่มีโปแตสเซียมสูง

- ภาวะ Angioedema
- การให้ยาในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงที่ไตตีบ (Renal artery stenosis)

อาการข้างเคียง (adverse reactions)

พบมากกว่าร้อยละ 10 : Hyperkalemia (ร้อยละ 12), Hypotension (ร้อยละ 18)

ร้อยละ 1 - 10 : ไอ มีนงง ความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่า เป็นลม

และน้อยกว่าร้อยละ 1 : Angioedema

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	Entresto® 200 มก. วันละ 2 ครั้ง (ร้อยละ)	ENALAPRIL 10 มก. วันละ 2 ครั้ง (ร้อยละ)	ความถี่
ความผิดปกติของหลอดเลือด			
ความดันเลือดต่ำ	17.61	11.97	บ่อยมาก
เป็นลม	2.24	2.70	บ่อย
ความดันเลือดตกเมื่อยืนขึ้น	1.52	0.80	บ่อย
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และ mediastinal ไอ	8.78	12.60	บ่อย
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร			
ท้องร่วง	4.62	4.47	บ่อย
คลื่นไส้	2.09	2.36	บ่อย
ความผิดปกติทางผิวหนัง และเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			
angioedema	0.45	0.24	ไม่บ่อย
ความผิดปกติของไต และทางเดินปัสสาวะ			
ภาวะไตทำงานบกพร่อง	10.14	11.52	บ่อยมาก
ภาวะไตวาย (ไตวาย และไตวายเฉียบพลัน)	4.76	5.30	บ่อย
ความผิดปกติทั่วไป และสภาวะบริเวณที่ได้รับยา			
อ่อนเพลีย	2.97	3.05	บ่อย
อาการหมดแรง	2.09	1.84	บ่อย

อันตรกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug Interactions)

- เมื่อใช้ร่วมกับ NSAIDs อาจทำให้ความสามารถในการทำงานของไตลดลง ดังนั้นจึงแนะนำให้เฝ้าระวังการทำงานของไต เมื่อเริ่มต้นหรือมีการปรับเปลี่ยนการรักษาในผู้ป่วยที่ใช้ยา Entresto® ร่วมกับ NSAIDs

- เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Potassium sparing diuretic เพราะอาจทำให้เกิด Hyperkalemia หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน แนะนำให้เฝ้าระวังระดับโพแทสเซียมในซีรัมอย่างใกล้ชิด

- เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Statin มีการศึกษาพบว่า เมื่อให้ยา Entresto® ร่วมกับยา Atorvastatin มีผลเพิ่ม Cmax และ AUC ของ Atorvastatin หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรใช้อย่างระมัดระวัง

วิธีเก็บรักษา และความคงตัวของยา (storage and stability)

- ห้ามเก็บที่อุณหภูมิเกินกว่า 30 องศาเซลเซียส ป้องกันความชื้น และเก็บในบรรจุภัณฑ์เดิม

- เก็บยาให้พ้นมือและสายตาเด็ก

อายุของยา (shelf-life) 24 เดือน

การศึกษาทางคลินิก (clinical trial)

PARADIGM-HF

ปี 2014 New England Journal of Medicine ได้

ตีพิมพ์การศึกษาชื่อ PARADIGM-HF เปรียบเทียบผลการรักษายาใหม่คือ LCZ 696 (Valsartan/Sacubitril) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Angiotensin Receptor Blocker/Neprilysin Inhibitor (ARNI) กับการรักษามาตรฐานโดยใช้ยา Enalapril พบว่า LCZ 696 สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาทางคลินิก (PARADIGM-HF) 3 Study protocol PARADIGM-HF ประกอบด้วย 3 ช่วงการศึกษา คือ Screening period , Active run-in period และ Randomization trial โดยเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกจาก Run in period ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยา Enalapril 10 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ จากนั้นจะได้รับยา Valsartan/Sacubitril 200 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยาได้จะถูกสุ่มใน อัตราส่วน 1:1 เพื่อรับการรักษาต่อไป Patient population ผู้ป่วย 10,521 ราย ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกของการศึกษา แต่มีผู้ป่วยจำนวน 2,122 ราย ที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากด้วยสาเหตุต่างๆ จึงเหลือผู้ป่วยในการศึกษาจริง แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Valsartan/Sacubitril และยา

Enalapril ในการศึกษาเพียง 4,187 และ 4,212 ราย ตามลำดับ โดยทั้ง 2 กลุ่มลักษณะใกล้เคียงกัน

Efficacy outcome ผู้ป่วยที่ได้รับยา Valsartan/Sacubitril มีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลงร้อยละ 20 ($p < 0.001$) และการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวลดลงร้อยละ 21 ($p < 0.001$) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Enalapril

Safety outcome ระหว่างการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยา Valsartan/Sacubitril และยา Enalapril จำเป็นต้องหยุดยาร้อยละ 17.8 และ 19.8 ตามลำดับ ($p = 0.02$) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา Valsartan/sacubitril เกิดอาการข้างเคียงจากยา น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.03$) เช่น Creatinine มากกว่า 2.5 mg/dl (ร้อยละ 3.3 และ 4.5, $p = 0.007$), Potassium มากกว่า 6 mmol/L (ร้อยละ 4.3 และ 5.6, $p = 0.007$) อาการไอ (ร้อยละ 11.3 และ 14.3, $p = 0.13$)

Blood Pressure and Outcome ยา Valsartan/sacubitril สามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับยา Enalapril ในขณะที่การลดความดันโลหิตจากยากลุ่ม CCBs หรือ Alpha blockers ไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทาง Neurohormonal อาจเป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ดังที่แสดง ให้เห็นจากการศึกษาของ PARADIGM-HF พบว่า Dual neurohormonal modulation ซึ่งให้ยา Valsartan/ sacubitril จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่าการให้ยา Enalapril เพียงอย่างเดียว

Tolerability ผลการศึกษา PARADIGM-HF พบว่า การเกิด Angioedema ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Valsartan/Sacubitril มีมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Enalapril (ร้อยละ 19 และ 10, $p = 0.13$) แม้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังคงต้องติดตามอาการข้างเคียงภายหลังการยาออกวางจำหน่าย อีกทั้งควรเฝ้าระวังการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น African-American หรือผู้ที่มีประวัติ Idiopathic angioedema นอกจากนี้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องออกจากการศึกษาก่อนการ Randomization สาเหตุหนึ่งเกิดจากการไม่สามารถทนอาการข้างเคียงจากยาได้ตั้งนั้นหากมี

ความจำเป็นต้องใช้ยา Valsartan/sacubitril ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนอาจจำเป็นต้องเฝ้าระวังอาการข้างเคียงจากยาอย่างใกล้ชิด

นอกจากนี้ PARADIGM-HF ยังแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Valsartan/sacubitril มีอัตราการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหรือความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 90 mmHg ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Enalapril โดยความดันซิสโตลิกเฉลี่ยที่ระยะเวลา 8 เดือน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Valsartan/sacubitril มีระดับต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Enalapril ประมาณ 3 mmHg ดังนั้นภาวะความดันโลหิตต่ำจึงเป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่ควรพิจารณาก่อนเลือกให้ยา Valsartan/sacubitril

PARAMOUNT

PARAMOUNT เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปิดสอง ด้านในผู้ป่วยที่มีการบิบัติตัวของหัวใจมากกว่าร้อยละ 45 โดยเปรียบเทียบยา Entresto® ขนาด 200 มิลลิกรัม ($n = 149$) กับยา Valsartan ขนาด 160 มิลลิกรัม ($n = 152$) วันละ 2 ครั้ง จากการศึกษาพบว่า NT pro-BNP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.005$) จาก Baseline ถึงสัปดาห์ที่ 12 ในกลุ่มที่ได้รับยา Entresto® ค่า NT pro-BNP ที่ลดลงจาก Baseline ในสัปดาห์ที่ 12 และ 36 จะคล้ายคลึงกัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา valsartan ค่า NT pro-BNP จะลดลงจากสัปดาห์ที่ 12 ถึงสัปดาห์ที่ 36 พบว่าขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายหดตัวลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้ง Left atrial volume index ($p = 0.007$) และ Left atrial dimension ($p = 0.03$) ในสัปดาห์ที่ 36 และระดับ NYHA ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 36 ($p = 0.05$)

เอกสารอ้างอิง

1. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429-35.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation [Internet]. 2013[cited 2019 Aug 12];128(16):e240-e327.

- Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0b013e31829e8776>
3. 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.
 4. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005;111:2837-49.
 5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, TristaniFE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
 6. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Felix T, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbidedinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:303-10.
 7. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am CollCardiol* 2015;65:1029-41.
 8. McDowell G, Nicholls DP. The therapeutic potential of candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor, in humans. *Cardiovasc Drug Rev* 2000;18:259-70.
 9. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-26.
 10. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17: 103-11.