

# Duální inhibice v terapii srdečního selhání

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Duální inhibice v léčbě srdečního selhání zahrnuje léky blokující systém renin-angiotensin-aldosteron a současně neutrální endopeptidázu – neprilysin, který je odpovědný za degradaci endogenních natriuretických peptidů. Sakubitřil/valsartan je inhibitor neprilysinu a antagonistou receptoru angiotensinu a je zatím jediným představitelem nové lékové skupiny, kterou řadíme do skupiny léků modifikujících průběh srdečního selhání.

**Klíčová slova:** srdeční selhání, farmakoterapie, antagonist receptoru angiotensinu, inhibitor neutrální endopeptidázy, sakubitřil/valsartan.

## Dual inhibition in the treatment of heart failure

Dual inhibition in the therapy of heart failure consist of drugs blocking renin-angiotensin-aldosteron system and inhibiting neutral endopeptidase – neprilysin – responsible for endogenous natriuretic peptides degradation. Sacubitril/valsartan is neprilysin inhibitor and angiotensin receptor blocker and is the only representant of new drug group among other drugs modifying natural history of heart failure.

**Key words:** heart failure, pharmacotherapy, angiotensin receptor blocker, neutral endopeptidase inhibitor, sacubitril/valsartan.

## Úvod

Farmakologická léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí je založena na inhibici neurohumorálních systémů, které v patofyziologii tohoto syndromu hrají klíčovou úlohu. Nejvíce důkazů máme o prospěšnosti blokády sympoadrenální a použití inhibitorů systému renin-angiotensin-aldosteron (1–6). V léčbě používáme betablokátory, inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, při jejich intoleranci antagonisty receptoru angiotensinu a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (7, 8). Novým přístupem ve farmakoterapii je posílení kontraregulačních systémů, které jsou protíváhou nadměrné neurohumorální aktivity. Jedním z hlavních kompenzačních systémů u srdečního selhání je skupina natriuretických peptidů (9). Jejich léčebné podávání ve formě syntetických látek nepřineslo zlepšení prognózy pacientů s akutním srdečním selháním (10). Další slibnou

možností ovlivnění efektu natriuretických peptidů je inhibice jejich degradace na úrovni enzymu neutrální endopeptidázy (11). Blokáda neutrální endopeptidázy buď samostatně, nebo v kombinaci s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nebyla spojena s příznivým efektem ve srovnání s konvenční terapií inhibitorem ACE (12). Studie se sakubitřilem/valsartanem, který zahrnuje inhibitor neprilysinu (sakubitřil) a blokátor AT<sub>1</sub> receptoru angiotensinu (valsartan) PARADIGM-HF – the Prospective comparison of angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure – prokázala snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání ve srovnání s ACEI enalapřilem (13). Sakubitřil/valsartan je zatím jediným představitelem nové lékové skupiny (ARNI), kterou řadíme do skupiny léků modifikujících průběh srdečního selhání (14).

## Natriuretické peptidy

Natriuretické peptidy mají v organismu opačný účinek k systému renin-angiotensin-aldosteron a představují tedy fyziologické antagonisty efektu angiotensinu II. Mají vazodilatační účinek, snižují sekreci aldosteronu, snižují renální tubulární reabsorpci sodíku.

Skupinu těchto peptidů tvoří: atriální natriuretický peptid (ANP – atrial natriuretic peptide) a mozkový natriuretický peptid (BNP – brain natriuretic peptide), které jsou produkovány kardiomyocyty srdečních předsíní a komor, a C-natriuretický peptid (CNP – C-type natriuretic peptide), který je produkován buňkami endotelu cév a renálního epitelu (15).

Účinek NP je zprostředkován pomocí receptorů, které se vyskytují na povrchu cílových buněk. Aktivita cirkulujících NP je regulována rovněž enzymaticky pomocí extracelulárního enzymu neutrální endopeptidázy.

Poznatky o významu natriuretických peptidů ve fyziologii a patofyziologii srdečního selhání byly předpokladem pro výzkum jejich léčebného použití. Krátkodobé infuze farmakologických dávek ANP a BNP vedly u pacientů se srdečním selháním k příznivým hemodynamickým účinkům (16). Došlo k poklesu tlaku v pravé síni, tlaku v zaklínění a k vzestupu srdečního výdeje. Došlo k poklesu koncentrací aldosteronu a plazmatické reninové aktivity a k vzestupu diurézy a natriurézy. Podobného účinku bylo dosaženo pomocí rekombinantně připraveného BNP nesiritidu. Jeho podání bylo spojeno s příznivým krátkodobým hemodynamickým účinkem, ale za cenu zhoršení renálních funkcí. Nesiritide není v Evropské Unii registrován pro klinické použití (17).

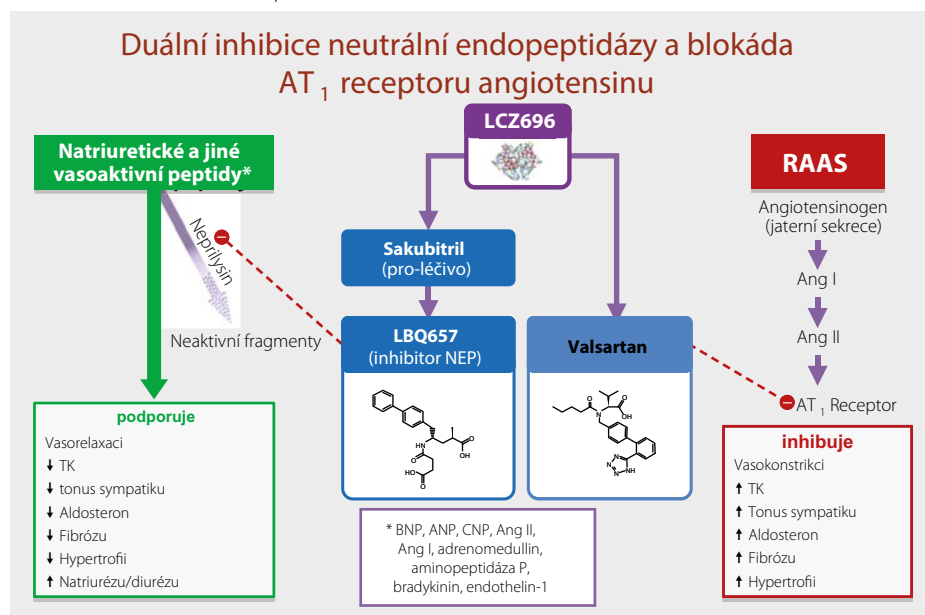
Léčebné podání natriuretických peptidů nebo jejich analogů u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání i přes příznivé hemodynamické účinky nesnižuje riziko kardiovaskulárních příhod. To jednoznačně ukázala studie TRUE-AHF (Efficacy and Safety of Ularitide for the Treatment of Acute Decompensated Heart Failure), jejíž výsledky byly prezentovány na kongresu American Heart Association 13. 11. 2016 v New Orleans.

Časné podání ularitidu (rekombinantně připravený urodilantin – přirozený peptid ze skupiny natriuretických působků) u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání nebo lepší než podání placeba.

## Inhibitory neutrální endopeptidázy

Poznatky o účinku natriuretických peptidů byly výzvou k použití inhibitorů degradace natriuretických peptidů, tzv. inhibitorů neutrální endopeptidázy, v prevenci progresu srdeční dysfunkce do stadia srdečního selhání. Dosud bylo připraveno několik inhibitorů neutrální endopeptidázy, které zvyšují plazmatické koncentrace natriuretických peptidů a vedou ke zvýšení natriurézy. Například použití inhibitoru neutrální endopeptidázy candoxatrilátu vedlo u pacientů s chronickým srdečním selháním k signifikantnímu vzestupu exkrece sodíku. Protože inhibitory neutrální endopeptidázy snižují degradaci angiotensinu II, jeví se perspektivní buď jejich kombinace s inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo antagonisty AT<sub>1</sub> receptoru angiotensinu II, anebo použití takzvaných

Obr. 1. Duální inhibice v terapii SS



inhibitorů vaso-peptidázy, které mají vlastnosti duálních inhibitorů jak neutrální endopeptidázy, tak angiotensin-konvertujícího enzymu. Zkušenosti byly s inhibitory vaso-peptidázy omapatrilátem, který měl některé výhody v terapii nemocných s chronickým srdečním selháním ve srovnání s inhibitory ACE lisinopilem (18).

Potvrzení nebo vyvrácení teorie o přednosti inhibitorů vaso-peptidázy před inhibitory ACE v terapii chronického srdečního selhání měla přínést studie OVERTURE, která srovnávala účinek omapatrilátu a enalaprilu u pacientů s CHSS (12). Omapatrilát ve srovnání s enalapilem u 5 770 pacientů s CHSS NYHA II až IV snížil riziko úmrtí a hospitalizace, ale nebyl účinnější ve snížení rizika definovaného primárního výsledku: kombinovaný výsledek riziko úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání vyžadující intravenózní terapii (hazard ratio HR 0,94, p = 0,187). Hlavním důvodem, proč byl další vývoj omapatrilátu zastaven, však bylo významně vyšší riziko angioedému ve srovnání s inhibitory ACE. Současná inhibice ACE a neutrální endopeptidázy potencuje negativní účinky bradykininu. Bradykinin je totiž degradován jak ACE, tak neprilysinem. Kromě toho, omapatrilát inhibuje aminopeptidázu P, která se na degradaci bradykininu podílí také.

## Inhibitory receptoru angiotensinu a neprilysinu

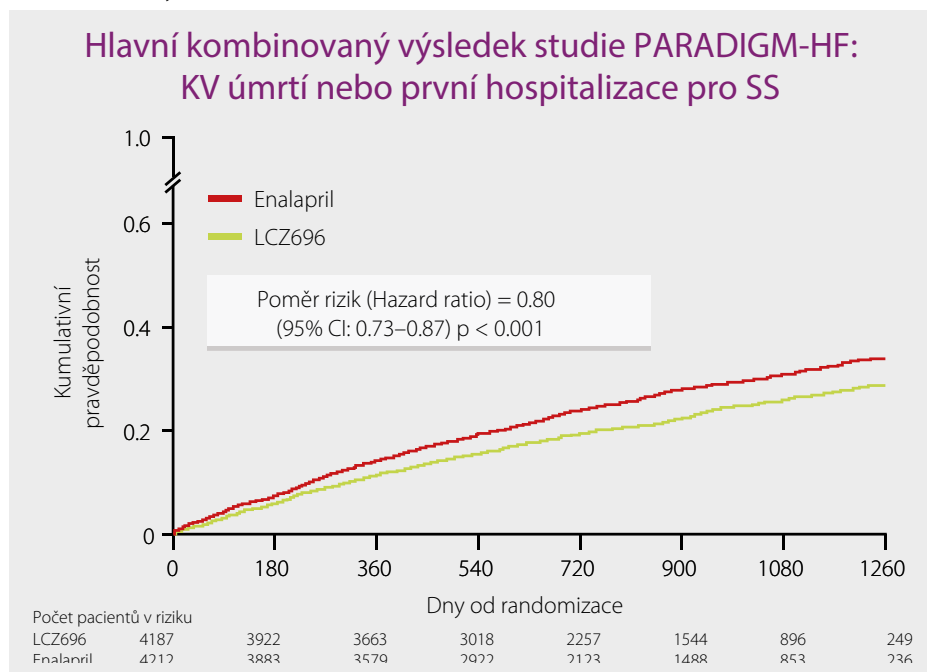
Spojení účinku blokátoru receptoru angiotensinu a inhibitoru neprilysinu bylo dalším logickým krokem ve vývoji duálních inhibitorů.

Sakubitril/valsartan (dříve znám kódovým názvem LCZ696) byl vytvořen jako blokátor systému RAAS a inhibitor neprilysinu, který nepotencuje efekt bradykininu tak jako omapatrilát. Inhibitorem receptoru angiotensinu je valsartan, inhibitorem neprilysinu je sakubitril, který představuje prolečivo, které se metabolizuje na aktivní složku sakubitrilát LBQ657. Sakubitril neovlivňuje aminopeptidázu P, nepotencuje tedy účinek bradykininu jako omapatrilát, má tedy i nižší riziko vzniku angioedému (19) (obrázek č. 1).

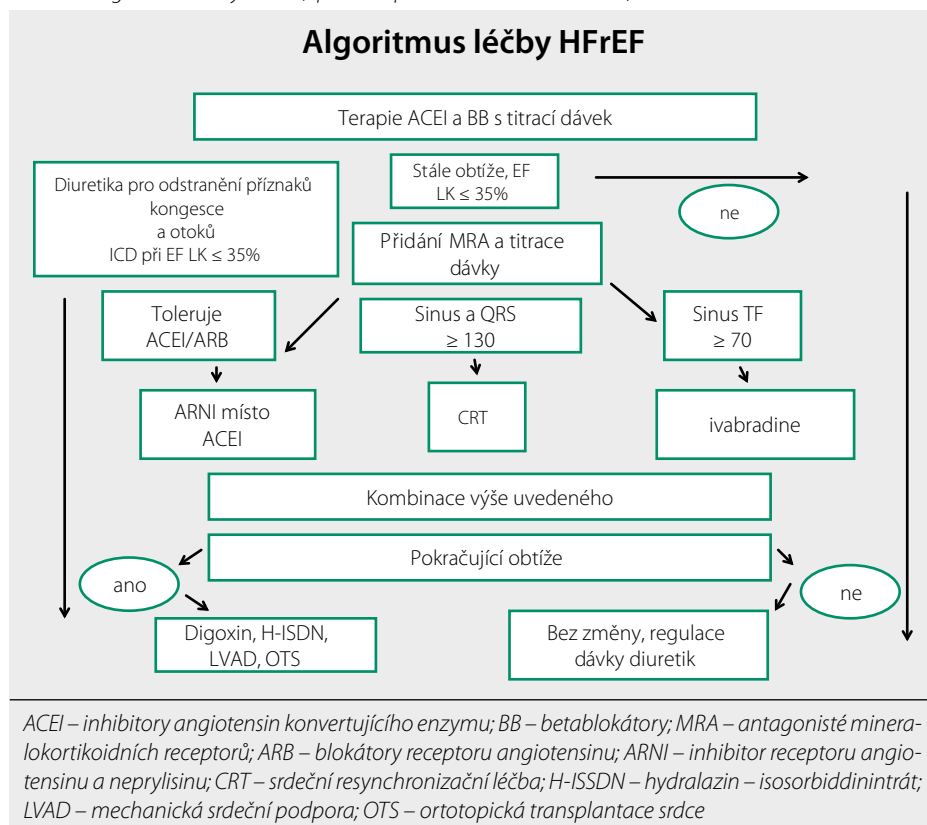
Sakubitril/valsartan je podáván dvakrát denně. Dostupné dávky sakubitrilu-valsartanu (Entresto) jsou: 24/26 mg (50 mg), 49/51 mg (100 mg) a 97/103 mg (200 mg). Úvodní dávka sakubitrilu-valsartanu je 49 mg/51 mg (100 mg) dvakrát denně s cílovou dávkou po dvou až čtyřech týdnech 97 mg/103 mg (200 mg) dvakrát denně. V případě hypotenze, hyperkalemie nebo renální dysfunkce v průběhu léčby by měla být dávka sakubitrilu-valsartanu snížena. Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů s hodnotou systolického krevního tlaku < 100 mmHg nebo u pacientů s koncentrací draslíku > 5,4 mmol/l.

Kontraindikací pro podání sakubitrilu-valsartanu je anamnéza angioedému po inhibitoru ACE nebo antagonisty receptoru angiotensinu II, idiopatický angioedém a dále současná léčba inhibitorem ACE nebo inhibitorem receptoru angiotensinu II. Při léčbě ACEI může být léčba sakubitrilem-valsartanem zahájena až 36 hodin od poslední dávky ACEI z důvodu rizika

Obr. 2. Hlavní výsledek studie PARADIGM-HF



Obr. 3. Algoritmus léčby HFrEF (upraveno podle Ponikowski EHJ 2016)



angioedému. Dávku sakubitru-valsartanu není nutné upravovat u mírně snížené funkce ledvin (odhad glomerulární filtrace eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U pacientů s eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se doporučuje zahajovací dávka 24 mg/26 mg (50 mg) dvakrát denně.

U pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jsou omezené zkušenosti.

### Duální inhibice ve světle vědeckých důkazů

Studie PARADIGM-HF sledovala podávání sakubitru-valsartanu (LCZ696) oproti standardní dávce enalaprilu u pacientů se srdečním selháním NYHA II–IV, s ejekční frakcí pod 40%, kteří měli hladinu BNP nad 150 pg/ml nebo NT-proBNP nad 600 pg/ml.

Dodatkem k protokolu studie byla pak ejekční frakce levé komory pro zařazení do studie snížena na méně než 35 %. U nemocných byla před vstupem do studie přerušena terapie inhibitory ACE nebo sartanem, ostatní terapie zůstala bez změny. Pacienti na začátku studie dostávali v úvodní fázi enalapril dvakrát denně 10 mg a v dalších dvou týdnech LCZ696 v dávce 100 mg dvakrát denně a poté 200 mg dvakrát denně. V této fázi byli ze studie vyloučeni nemocní, kteří netolerovali enalapril z důvodu nežádoucích účinků (například kašle) nebo LCZ696 (hlavně z důvodu hypotenze).

Studie byla předčasně ukončena pro pozitivní vliv LCZ696: výsledky byly statisticky významné ve prospěch LCZ696. Bylo prokázáno snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání (hazard ratio HR 0,80,  $p < 0,001$ ), snížení kardiovaskulární mortality (HR 0,80,  $p < 0,001$ ) a snížení rizika první hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,79,  $p < 0,001$ ). Byla významně snížena i celková mortalita (HR 0,74,  $p < 0,001$ ) (13) (obrázek č. 2).

Duální inhibice významně snížila jak riziko náhlé srdeční smrti, tak i riziko úmrtí na progresi srdečního selhání. Bylo sníženo nejen riziko první, ale i opakované hospitalizace pro srdeční selhání. Výskyt angioedému v obou léčebných skupinách (enalapril a sakubitru-valsartan) byl ve studii PARADIGM-HF nízký a nebyl významně rozdílný ( $p = 0,13$ ). Zhoršení ledvinových funkcí, hyperkalemie a kašel byly méně časté ve skupině léčené sakubitrilem/valsartanem, častější byla hypotenze, která však nebyla důvodem k přerušení léčby.

### Závěr

Duální inhibice receptoru angiotensinu a neprilysinu patří k modernímu směru farmakologické léčby srdečního selhání. Důkazy o prospěšnosti tohoto přístupu máme pro nemocné s chronickým stabilním srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory ≤ 40 %, kteří jsou dlouhodobě léčeni betablokátory a antagonisty mineralokortikoidních receptorů, jsou ve funkční třídě NYHA II a III a mají hodnotu systolického krevního tlaku ≥ 100 mmHg. Dosud není známo, zda je duální inhibice vhodná pro pacienty s nově vzniklým srdečním selháním, tedy bez předchozí léčby inhibitory ACE nebo sartanem. Dále není známo, zda by mohla být duální inhibice efektivní pro pacienty se

srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory. Odpovědi na tyto otázky přinesou probíhající studie (21).

Komu je tedy duální inhibice určena? Aktuální Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti uvádějí sakubitril/valsartan v terapeutickém algoritmu symptomatického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé

komory jako vhodný lék pro pacienty, u kterých navzdory optimalizované farmakoterapii přetrvávají symptomy. V těchto případech je nutné uvažovat o ukončení léčby inhibitory ACE a zahájení terapie duální inhibicí (14) (obrázek č. 3).

Duální inhibice pomocí sakubitrilu/valsartanu ovlivňuje příznivě nejen mortalitu a morbiditu hodnocenou rizikem hospitalizace pro

srdeční selhání, ale ve srovnání s inhibitorem ACE enalaprilem snižuje nutnost intenzifikace léčby srdečního selhání zvýšením dávky diuretik, počet akutních návštěv pro zhoršení srdečního selhání, nutnost intenzivní péče v případě hospitalizace, nutnost podávání inotropních látek v případě hospitalizace a snižuje také i nutnost srdeční transplantace a zavedení mechanické srdeční podpory (22).

## LITERATURA

1. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS II). *Lancet*, 1999; 353: 9–13.
2. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
3. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658.
4. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al., SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
5. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435.
6. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 753–755.
8. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
9. Wilkins MR, Redondo J. The natriuretic peptide-family. *Lancet* 1997; 349: 1307–1310.
10. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32–43.
11. Margulies KB, Barclay PL, Burnett JC Jr. The role of neutral endopeptidase in dogs with evolving congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2036–2042.
12. Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. for the OVERTURE Study Group Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure *Circulation* 2002; 106: r21–r27.
13. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
14. 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). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
15. Bonow R. New Insights Into the Cardiac Natriuretic Peptides. *Circulation* 1996; 93(11): 1946–1950.
16. Marcus LS, Hart D, Packer M, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 94: 3184–3189.
17. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *New Engl J Med* 2000; 343: 264–253.
18. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IM-PRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615–620.
19. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan *Heart* 2016; 0: 1–6.
20. SPC Entresto [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf)
21. Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920711>.
22. 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: 1–8.