

Duální inhibice AT1 receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu aneb sacubitril-valsartan

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC¹, prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D.²,
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC²

¹Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

²Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Duální antagonist receptorů AT1 pro angiotenzin II (ARB) a neprilysinu s generickým názvem sacubitril-valsartan (dříve LCZ696 nebo také angiotenzin receptor blocker and neprilysin inhibitor – ARNI) byl klinicky ověřován pro léčbu hypertenze a srdečního selhání. Mechanismus účinku je v blokádě receptorů AT1 valsartanem v kombinaci s blokádou rozpadů vazodilatačních natriuretických peptidů a tím intenzifikované vazodilatace.

První klinická studie PARAMOUNT s LCZ696 v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí prokázala významné snížení koncentrace NT-proBNP. Klinická studie PARADIGM-HF u nemocných se sníženou ejekční frakcí a vysokými hodnotami natriuretických peptidů byla předčasně ukončena pro příznivý vliv LCZ696 ve srovnání s enalapilem jak na mortalitu, tak na hospitalizace. Kardiovaskulární mortalita byla snížena o 20 %, první hospitalizace pro srdeční selhání o 21 %. Probíhá studie PARAGON-HF u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí.

Klíčová slova: acubitril-valsartan, srdeční selhání, duální inhibice.

Dual inhibition of at1 receptor for angiotensin ii and neprilysin or sacibtril-valsartan

Dual antagonist of AT1 receptors for angiotensin II (ARB) and neprilysin, generic name sacubitril valsartan (formaly LCZ 696 or angiotensin receptor blocker and neprilysin inhibitor – ARNI) was clinically tested in the treatmet of hypertension and heart failure. The mechanism of action is in the blockade of AT1 receptros by valsartan in combination with decreased degradation of natriuretic peptides with increased vasodilatation.

The first clinical trial PARAMOUNT with LCZ696 in the treatment of Heart failure patients with preserved ejection fraction has whown significant decrea-se of NT-proBNP concentrations. Clinical trial PARADIGM-HF in patients with decreased ejection fraction and high natriuretic peptides levels was fi-nished prematurely for a positive effect of LCZ696 both on mortality and morbidity if compared with enalapril. Cardiovascular mortality was decreased by 20%, first hospitalisation for Heart failure by 21%. The PARAGON-HF study is testing the effect of sacubitril valsartan in patients with preserved ejection fraction.

Key words: sacubitril-valsartan, heart failure, dual inhibition.

Příznivý účinek inhibice systému renin-angiotenzin pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I) či blokátorů receptoru AT1 pro angiotenzin u hypertenze a srdečního selhání je jednoznačně potvrzena (1, 16). Vliv natriuretických peptidů (NP) na kardiovaskulární

a renální systém představuje potenciální možnosti využít tyto působky v léčbě hypertenze a srdečního selhání. Natriuretické peptidy jsou součástí velké skupiny podobných peptidů, i když geneticky rozdílných. Do této skupiny patří atriální natriuretický peptid, mozkový typ,

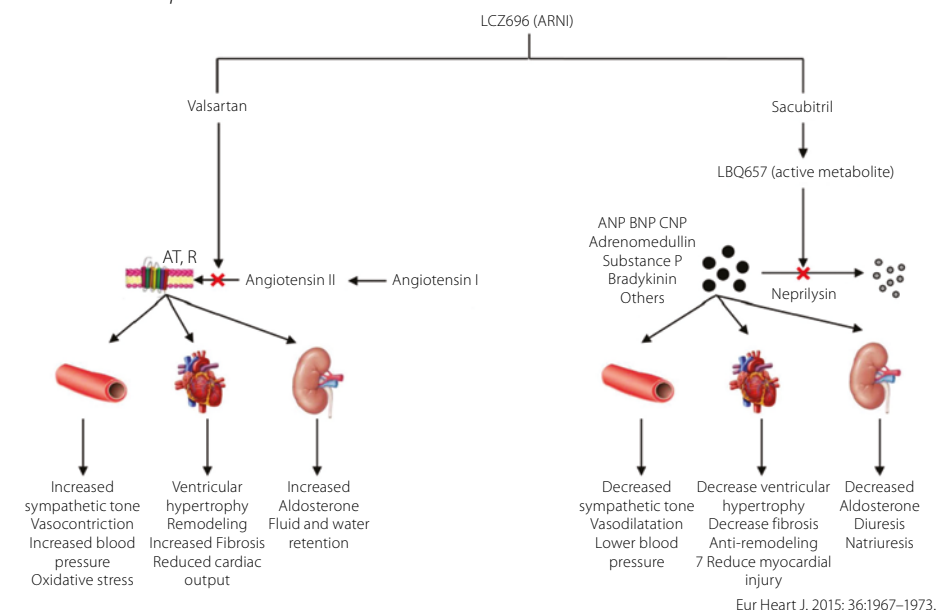
C-typ, D typ natriuretických peptidů (ANP, BNP, CNP, DNP) a urodilatin, vylučovaný v ledvinách. Fyziologické účinky ANP a BNP jsou způsobeny aktivací receptoru typu A (NPR-A) a typu B (NPR-B). Aktivují guanylátcyklázu s následným zvýšením intracelulárního cyklického guanylát

monofosfátu (cGMP), který zajišťuje vazodilataci, natriurézu, diurézu, inhibici renin–angiotenzin–aldosteronového systému, endo-thelinu, vazopresinu a mobilizaci lipidů (8, 16, 19). Samotné použití natriuretických peptidů v klinické praxi však neukázalo jejich příznivý vliv na kardiovaskulární systém u hypertenze či srdečního selhání a v současné době nejsou pro léčbu doporučeny.

Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazodilatačních peptidů, zejména natriuretické peptidy, bradykinin a adrenomedulin. Inhibicí neprilysinu se tak zvyšují vazodilatační látky, které jsou kontraregulační oproti negativním vazokonstrikčním látkám. Kombinovaný účinek blokady degradace natriuretických peptidů a současně inhibice renin angiotenzi–nového systému by tak mohly přinést další prospěch pro pacienty se srdečním selháním (3, 7).

Pro léčbu chronického srdečního selhání (ChSS) se sníženou ejekční frakcí jsou od roku 1987 základním kamenem léčby ACE-I. V dlouhodobém sledování ve studii SOLVD prokázal enalapril snížení rizika úmrtí o 16 %. Další studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly účinek na snížení mortality pro betablokatory a blokátory aldosteronu, které se tak staly dalšími lékovými skupinami majícími tvrdá data. U nemocných, kteří netolerují ACE inhibitory pro suchý dráždivý kašel, se doporučují blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin (ARB-sartany), u kterých se většinou udává, že jsou ale lehce méně účinné než vlastní ACE-I. ACE inhibitory a sartany byly v randomizovaných studiích porovnávány u srdečního selhání – studie Val HEFT a u ischemické choroby srdeční – studie VALIANT a ONTARGET (22). Ve fázi III–IV klinického zkoušení byl přímý blokátor reninu – aliskiren, který blokuje renin na úrovni konverze angiotenzinogenu na angiotenzin I. V rozsáhlém programu ASPIRE HIGHER byl tento preparát zkoušen ve stejných indikacích, v jakých jsou podávány ACE-I či ARB, nakonec však byl výzkum aliskirenu ukončen pro zvýšený výskyt nežádoucích účinků. První klinická studie PARAMOUNT s LCZ696 v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí prokázala významné snížení koncentrace NT-pro BNP. V roce 2014 byly uvedeny výsledky studie PARADIGM-HF se sacubitril valsartanem a po jejich prezentaci na Evropském kardiologickém sjezdu prof. Milton Packer uvedl historickou větu: Užívání ACE-I po více než 25 let s efektem na snížení KV mortality o 18 % jim dalo mandát být na prvním místě v léčbě ChSS. Sacubitril-valsartan měl efekt na KV

Obr. 1. Schéma působení LCZ696



Eur Heart J. 2015; 36:1967–1973.

Tab. 1. Charakteristika pacientů

Charakteristika	Sacubitril-valsartan (n = 4 187)	Enalapril (n = 4 212)
Věk (roky)	63,8 + 11,5	63,8 + 11,3
Pohlaví ženy – počet, %	879 (21,0)	953 (22,6)
Systolický krevní tlak – mm Hg	122 + 15	121 + 15
Tepová frekvence – tepy/min	72 + 15	73 + 12
Ischemická choroba srdeční – počet, %	2506 (59,9)	2530 (60,1)
Ejekční frakce levé komory – %	29,6 + 6,1	29,4 + 6,3
Medián BNP – pg/ml	255	251
Medián NT pro BNP – pg/ml	1 631	1 594
Hypertenze – počet, %	2 969 (70,9)	2 971 (70,5)
Diabetes – počet, %	1 451 (34,7)	1 456 (34,6)
Fibrilace síní – počet, %	1 517 (36,2)	1 574 (37,4)

Tab. 2. Primární a sekundární cíle ve studii Paradigm-HF

Primární cíle n (%)	Sacubitril-valsartan (n = 4 187)	Enalapril (n = 4 212)	P
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin a první hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	914 (21,8)	1117 (26,5)	< 0,001
Úmrtí u kardiovaskulárních příčin	558 (13,3)	693 (16,5)	< 0,001
První hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,8)	658 (15,6)	< 0,001
Úmrtí z jakékoliv příčiny	711 (17,0)	835 (19,8)	< 0,001
Nový výskyt fibrilace síní	84 (3,1)	83 (3,1)	0,83
Pokles renálních funkcí	94 (2,2)	108 (2,6)	0,28

mortalitu o 20 % lepší oproti ACE-I, není tedy čas uvažovat o náhradě ACE-I tímto lékem?

Srovnáme-li ACE-I a ARB, pak není pochyb, že hlavní předností ARB proti inhibitorům ACE je jejich výborná tolerance. Neobjevuje se kašel, výrazně nižší je i výskyt angioedému. Z těchto důvodů byla u sartanů pozorována větší adherence k léčbě. Výskyt ostatních nežádoucích účinků se neliší, srovnatelné je riziko hyperkalemie (nutno počítat se zvýšením v průměru o 0,5 mmol/l).

ACE-I a ARB jsou stejně účinné v léčbě hypertenze, v prevenci diabetické nefropatie a v prevenci fibrilace síní, případně úspěšnosti kardioverze. U srdečního selhání jsou výhodnější inhibitory ACE-I. ARB indikujeme při intoleranci inhibitorů ACE-I při výskytu suchého dráždivého kašle.

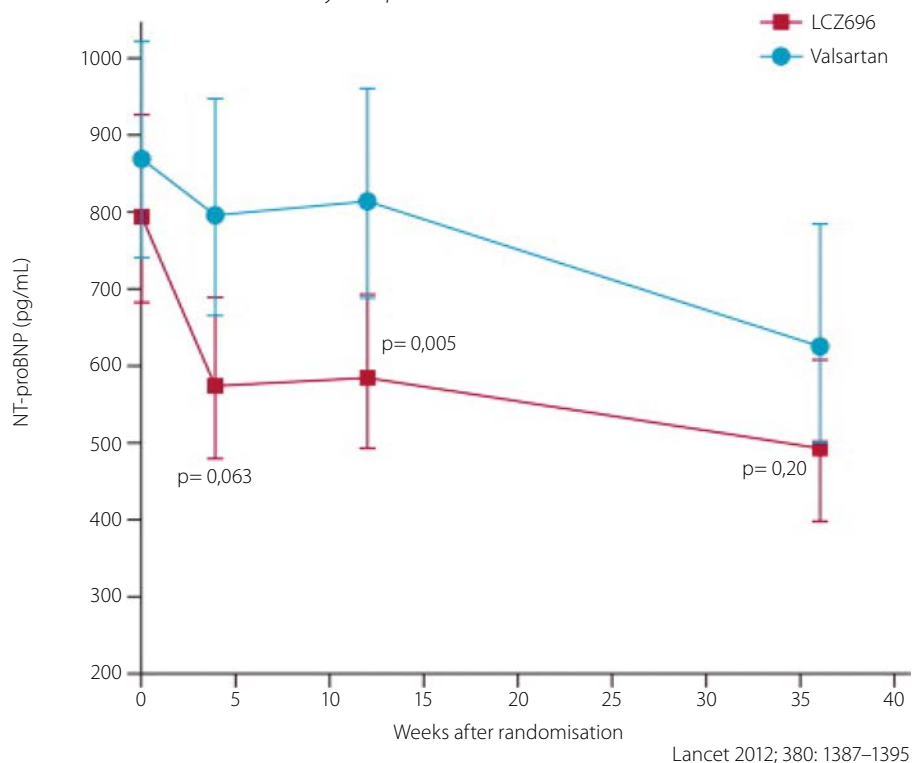
Významná a velmi rozsáhlá klinická studie s léky ovlivňujícími renin angiotenzinový systém po infarktu myokardu byla studie VALIANT (Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left

Ventricular Dysfunction, or Both). V této studii byl srovnáván účinek valsartanu nebo captoprilu, eventuálně jejich kombinace, u nemocných v akutním stadiu infarktu myokardu po 12 hodinách od vzniku do 19 dnů v případě, že nemocní měli klinické známky srdečního selhání a/nebo prokázanou systolickou dysfunkci levé komory. Do studie bylo zařazeno 14 703 nemocných, kteří byli randomizováni do tří skupin: valsartan (n = 4 909) v cílové dávce 160 mg dvakrát denně, captopril (n = 4 909) v cílové dávce 50 mg třikrát denně, anebo jejich kombinace (n = 4 885) v cílových dávkách 2× 80 mg valsartanu a 3× 50 mg captoprilu. Výsledkem bylo, že jak kardiovaskulární mortalita, tak výskyt reinfarktů nebo výskyt srdečního selhání či kombinace těchto ukazatelů byly ve všech třech skupinách srovnatelné a statisticky se od sebe nelišily. Při rozdělení celého souboru podle různých charakteristik, jako je věk, pohlaví, výskyt diabetes mellitus, hodnota krevního tlaku, doprovodná léčba atd., nebyl ani v jednom případě nalezen statisticky významný rozdíl mezi valsartanem a captoprilem ani mezi monoterapií a kombinační léčbou. Při kombinační léčbě byl však větší výskyt nežádoucích účinků. Nevýhodou této studie z dnešního pohledu také je, že valsartan byl srovnáván s dnes již téměř nepoužívaným captoprilem s nutností dávkovat 3× denně.

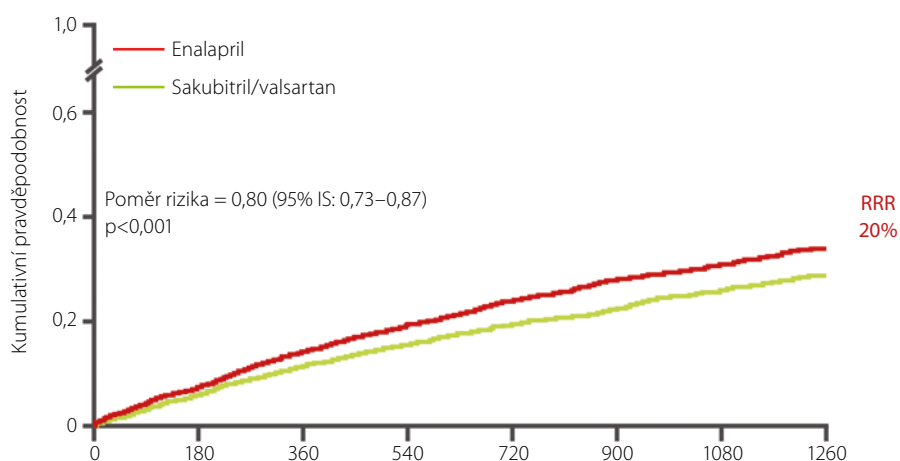
V programu CHARM bylo sledováno 7 601 pacientů, kteří byli ze tří rozdílných skupin: a) pacienti s ejekční frakcí < 40 %, kteří neužívali ACE-I pro jeho nesnášenlivost, b) pacienti, kteří souběžně užívali ACE-I, c) pacienti s ejekční frakcí > 40 % (12). Souhrn všech tří studií prokázal účinnost candesartanu na morbiditu a mortalitu u nemocných netolerujících ACE-I, avšak minimální účinnost, když byl candesartan přidán k ACE-I, nebo podáván u nemocných se zachovanou ejekční frakcí.

Poznatky o významu NP ve fyziologii a patofyziologii SS byly předpokladem pro výzkum jejich léčebného použití. Krátkodobé infuze farmakologických dávek ANP a BNP vedly u pacientů se SS k příznivým hemodynamickým účinkům. 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. Šestihodinová infuze

Obr. 2. Studie PARAMOUNT – změny v NT-proBNP



Obr. 3. Studie PARADIGM HF – primární sledovaný cíl.



Bez rizika								
Sakubitril-valsartan	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

McMurray, et al. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004

nesiritidu vedla u pacientů s těžkým dekompenzovaným SS ke zlepšení hemodynamických ukazatelů a k odstranění symptomů.

Syntetická forma urodilatinu, hormonu, který je produkován v buňkách distálního ledvinového tubulu, se nazývá ularitid. Patří mezi natriuretické peptidy. Reguluje vaskulární a renální homeostázu, zvyšuje vazodilataci a exkreci sodíku, chloridu a snižuje neurohumorální vazokonstrikční aktivaci.

Ularitid ve studii TRUE-AHF ale nepotvrdil slibovaná očekávání a neovlivnil příznivě mortalitu (6). Ularitid statisticky významněji snížil krevní

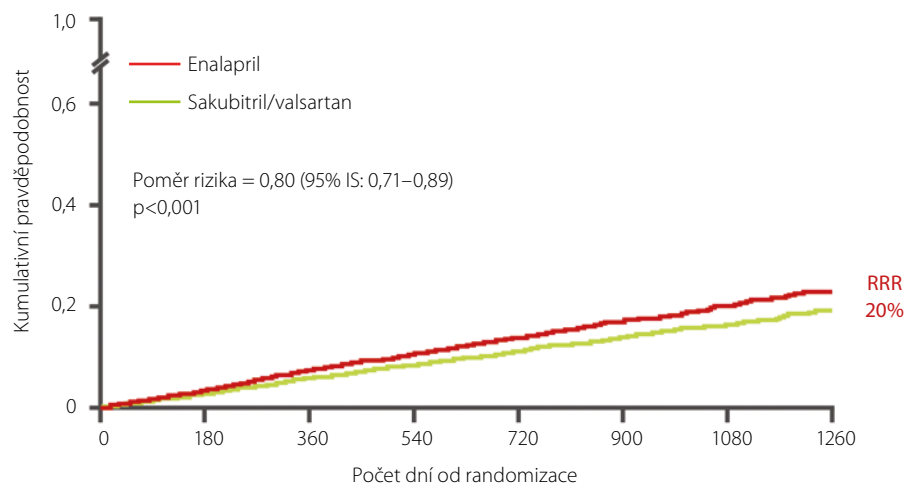
tlak a NT-proBNP po 48 hod. Došlo rovněž k významnému snížení intervencí pro zhoršení nebo nelepšení SS po 48 hod: ularitid 55 vs. placebo 87. Nedošlo však ke snížení KV mortality: ularitid 236 úmrtí vs. placebo 225; p = 0,75. Nedošlo k žádnému ovlivnění dalších cílů: délky pobytu v nemocnici, epizody zhoršení SS v průběhu 120 hod od přijetí, rehospitalizace do 30 dnů od propuštění či kombinace celkové mortality a KV rehospitalizace. Z nežádoucích účinků se vyskytlo významně více hypotenze u pacientů léčených ularitidem.

Toto vše bylo výzvou k použití inhibitorů degradace NP 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 natriurezy. Například použití inhibitoru neutrální endopeptidázy candoxatrilátu vedlo u pacientů s ChSS k signifikantnímu vzestupu exkrece sodíku. Protože inhibitory neutrální endopeptidázy snižují degradaci angiotenzinu II, jeví se perspektivní buď jejich kombinace s ACE-I nebo s ARB, anebo použití takzvaných inhibitorů vazopeptidáz, které mají vlastnosti duálních inhibitorů jak neutrální endopeptidázy, tak angiotenzin-konvertujícího enzymu. Zkušenosti byly s inhibitorem vazopeptidázy omapatrilátem, který měl některé výhody v terapii nemocných s ChSS ve srovnání s ACE-I lisinapilem. Prvá velká dvojité slepá, randomizovaná studie, srovnávající omapatrilát a enalapril u nemocných s hypertenzí – OCTAVE sice prokázala účinnější hypotenzní vliv omapatrilátu, ale s vyšším výskytem angioedému (4).

Potvrzení nebo vyvrácení teorie o přednosti inhibitorů vazopeptidázy před ACE-I v terapii ChSS měla přinést studie OVERTURE, která srovnávala účinek omapatrilátu a enalaprilu u pacientů s ChSS (10). Omapatrilát snížil riziko úmrtí a hospitalizace ve srovnání s enalapilem u 5 770 pacientů s ChSS funkčně NYHA ve stadiu II–IV, ale nebyl účinnější ve snížení rizika definovaného primárního výsledku: kombinovaný výsledek riziko úmrtí a hospitalizace pro ChSS vyžadující intravenózní terapii (HR 0,94; $p = 0,187$).

Novým lékem, který byl podáván u pacientů se srdečním selháním a ukázal pozitivní výsledky v ovlivnění mortality, je LCZ696. Jedná se o látku, která se skládá ze sacubitrilu (AHU377), což je inhibitor neprilysinu a blokátoru receptoru 2 pro angiotenzin I (ARB) – valsartanu. Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazodilatačních peptidů, zejména natriuretické peptidy, bradykinin a adrenomedulin. Inhibicí neprilysinu se tak zvyšují vazodilatační látky, které jsou kontra-regulační oproti negativním vazokonstrikčním látkám. Kombinovaný účinek blokády degradace natriuretických peptidů a současně inhibice renin angiotenzinového systému by tak mohla přinést další prospěch pro pacienty se srdečním selháním. Předchozí studie, které užívaly inhibitory neprilysinu s ACE-I, vykazovaly vyšší

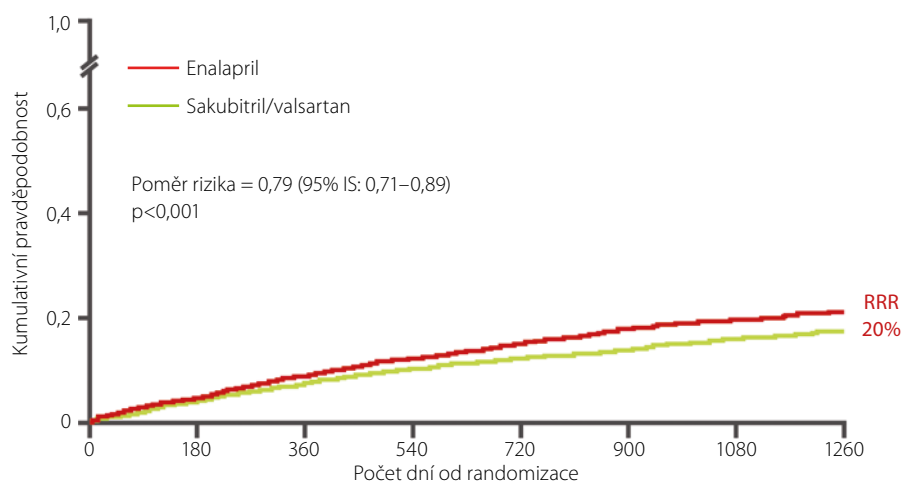
Obr. 4. Studie PARADIGM HF – kardiovaskulární mortalita



Bez rizika								
Sacubitril-valsartan	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

McMurray, et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004.

Obr. 5. Studie PARADIGM HF – první hospitalizace pro srdeční selhání



Bez rizika								
Sacubitril-valsartan	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236

McMurray, et al. N Engl J Med 2014;371:993–1004.

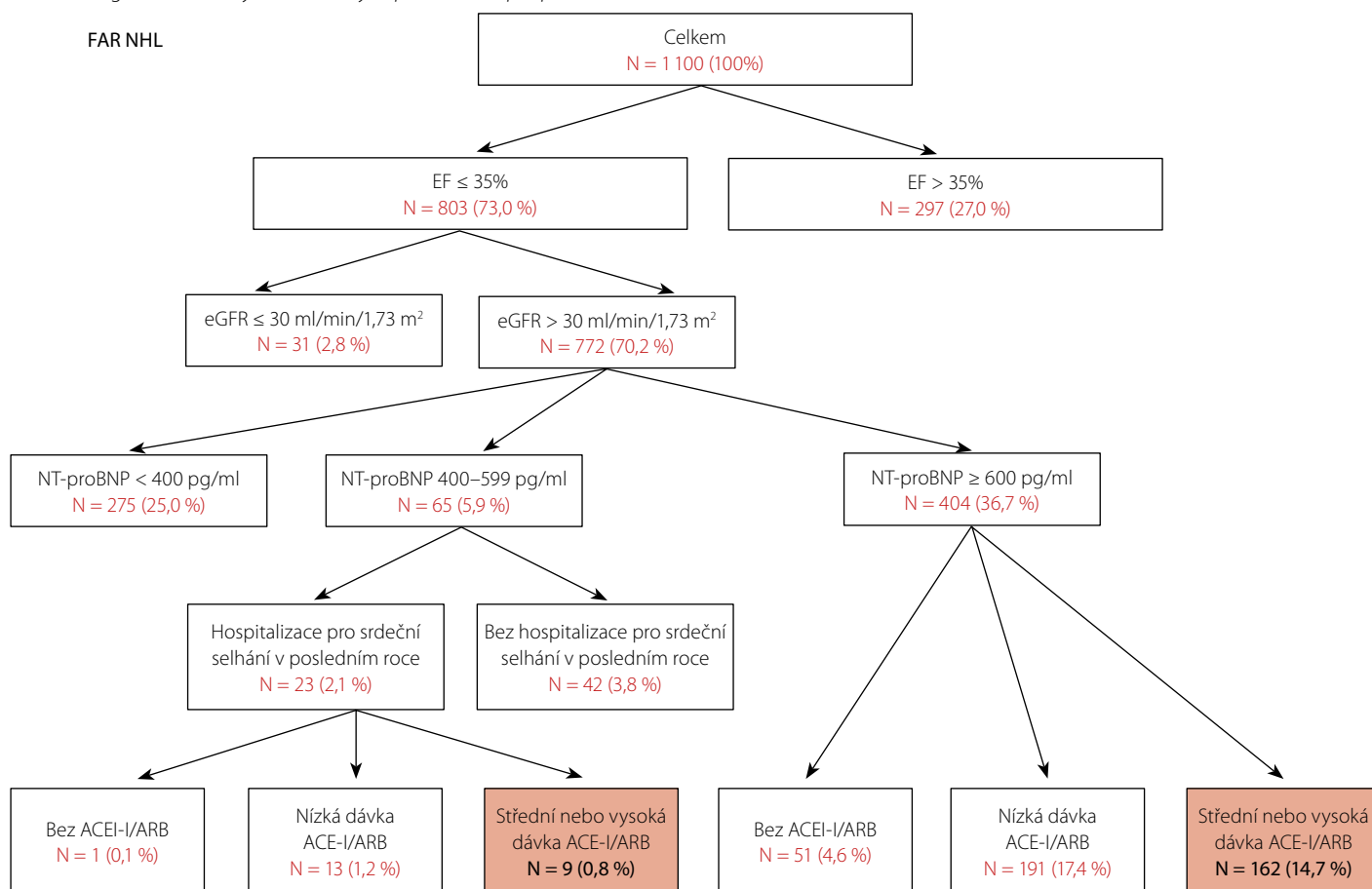
výskyt angioedému (např. studie s omapatrilátem OVERTURE). Kombinace inhibitoru neprilysinu s ARB má teoretický předpoklad, že výskyt angioedému nebude vyšší.

LCZ696 se po perorálním podání rychle metabolizuje na AHU377, což je specifický inhibitor neutrálních endopeptidáz (iNEP) – sacubitril a ARB – valsartan. Podání LCZ696 je spojeno se zvýšením plazmatického cGMP, reninové aktivity a angiotenzinu II v závislosti na dávce, což je v souladu s duálním účinkem. Dávka 200–400 mg sacubitrilu-valsartanu dosáhne přibližně 90 % maximální NEP inhibice (obr. 1).

V případě pilotní studie u chronického srdečního selhání ($n = 27$) po 3 týdnech léčby sacubitrilem-valsartanem 2x 200 mg došlo ke

zvýšení plazma-tického cGMP, zatímco hladiny NT-proBNP a aldosteronu se významně snížily (vše $p < 0,01$) ve srovnání s hodnotami před léčbou.

Studie PARAMOUNT u nemocných se srdečním selháním NYHA II–IV a zachovalou ejekční frakcí nad 45 % (HF NEF) byla studií fáze 2, randomizovaná, dvojité slepá, multicentrická, kdy koncentrace NT-proBNP musela být vyšší než 400 pg/ml. Nemocní byli randomizováni buď do větve s LCZ696 s titrací do 2x 200 mg, nebo valsartan 2x 160 mg. Léčba trvala 36 týdnů. Primární cílem byly změny koncentrace NT-proBNP, po 12 týdnech léčby. Celkem bylo zařazeno 301 nemocných a studii dokončilo 266 nemocných (134 na LCZ 696 a 132 na valsartanu) NT-proBNP poklesl významně ve skupině LCZ

Obr. 6. Registr FAR NHL výběr nemocných podle kritérií pro podání sacubitrilu-valsartanu


z 783 pg/mL na 605 pg/mL ($p < 0,005$) a po valsartanu z 862 pg/mL na 835 pg/mL (ns) (obr. 2).

Také došlo ke zmenšení objemu levé síně po sacubitrilu-valsartanu po 36 týdnech o 4,6 ml ($p < 0,003$). Látka byla velmi dobře tolerovaná a opět nebyl hlášen jediný výskyt angioedému.

Studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) sledovala podávání sacubitrilu-valsartanu oproti enalaprilu (9, 14, 15, 20, 21). Zahrnula pacienty se srdečním selháním NYHA II-IV s ejekční frakcí pod 40 % (později sníženo na 35 %), kteří měli hladinu BNP nad 150 pg/mL nebo NT-proBNP nad 600 pg/mL. Pokud byli pacienti hospitalizováni v posledních 12 měsících, byla požadována hodnota BNP nad 100 pg/mL a NT-pro BNP nad 400 pg/mL.

Studie probíhala v letech 2009–2012 ve 47 zemích, 1043 centrech a u 10 521 pacientů. Celkově bylo zařazeno 4 187 pacientů na léčbu sacubitrilem-valsartanem a 4 212 na léčbu enalapilem. 2 079 nesplnilo kritéria pro zařazení, 43 nemocných bylo randomizováno nesprávně.

Před vlastní randomizací do dvojité slepé studie byli nejprve pacienti převedeni ze svého

stávajícího ACE-I nebo ARB na enalapril v dávce 2×10 mg po dobu 2 týdnů. Dále následovala fáze s podáváním sacubitrilu-valsartanu po dobu dalších 4–6 týdnů. Teprve po této vstupní fázi byli pacienti randomizováni do vlastní studie, která byla dvojitě slepá, randomizovaná a srovnávala sacubitril-valsartan v dávce 2×200 mg oproti enalaprilu 2×10 mg.

Léčba studijním lékem byla přerušena u 746 (17,8 %) nemocných a u 833 (19,8 %) nemocných léčených enalapilem. 11 nemocných na sacubitrilu-valsartanu a 9 nemocných na enalaprilu bylo ztraceno. Průměrná doba sledování byla 27 měsíců. Hlavní výsledky ukazují obr. 3–5 a tab. 2. Primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch sacubitrilu-valsartanu, a to jak pro složený cíl kardiovaskulárního úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy pro kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$) a pro první hospitalizaci pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Statisticky významně byla nižší i celková mortalita ($p < 0,001$). Nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný.

Z podskupinových analýz, nebyl zásadní rozdíl pro kardiovaskulární úmrtí podle věku,

pohlaví nebo rasy. Nebyl ani rozdíl podle NYHA klasifikace či renálních funkcí. Lehce větší efekt byl pozorován u nediabetiků než u diabetiků ($p = 0,05$). Rozdíl byl podobný u nemocných s i bez fibrilace síní a nebyl rozdíl podle ejekční frakce.

Velmi zajímavé jsou i subanalýzy ze studie PARADIGM-HF na renální funkci a diabetes mellitus. Především je potvrzeno, že sacubitril valsartan má renoprotektivní efekt a ve srovnání s enalapilem je po něm menší pokles glomerulární filtrace a tento efekt je výraznější u diabetiků než u nediabetiků (2, 11). Zajímavé je, že i kontrola diabetes mellitus sledovaná pomocí glykovaného hemoglobinu byla lepší po sacubitril valsartanu než po enalaprilu (13). Z tohoto vyplývá, že diabetici se srdečním selháním budou mít ještě větší efekt z léčby sacubitrilem valsartanem než nediabetici a že není třeba mít obavy z poklesu glomerulární filtrace.

Čtyři nemocní (2 v každé skupině) nezahájili vůbec léčbu. Během run in periody se u 12 % objevily nežádoucí účinky. Po randomizaci nemocní léčení sacubitrilem-valsartanem měli častěji hypotenze než nemocní léčení enalapilem, ale to bylo jen vzácně příčinou ukončení léčby. Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léč-

by u 10,7 % nemocných léčených sacubitrilem-valsartanem a u 12,3 % léčených enalapilem ($p = 0,03$). Nebyl rozdíl v tepové frekvenci mezi oběma skupinami. Celkový výskyt angioedému byl 19 u nemocných léčených sacubitrilem-valsartanem a u 10 léčených enalapilem ($p = 0,13$). Ani jeden angioedém nebyl důvodem pro intubaci.

Ve studii PARADIGM-HF se ukázal sacubitril-valsartan lepší v parametrech celkové mortality, kardiovaskulární mortality i hospitalizací pro srdeční selhání oproti enalaprilu, jako zavedenému ACE inhibitoru. Po dlouhé době je to studie s pozitivními výsledky u pacientů se srdečním selháním. Na rozdíl od omapatrilátu, který byl jak inhibitorem neprilysinu, tak ACE, nedošlo k výraznějšímu výskytu nežádoucích účinků. Jednalo se zejména o výskyt závažného angioedému, který u omapatrilátu rovněž přispěl k tomu, že tato látka nebyla dále používána. Sacubitril-valsartan měl výskyt angioedému ve srovnání s enalapilem statisticky nevýznamný, měl taktéž statisticky významně menší výskyt dráždivého kašle než enalapril. Tento výsledek je bezpochyby daný tím, že na rozdíl od omapatrilátu je molekula LCZ696 tvořena inhibitorem neprilysinu a ARB – valsartanem. Tento lék

se také cituje v odborné literatuře pod zkratkou ARNI (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors), což vyjadřuje místo jeho duálního působení. Je otázkou, jaké místo si sacubitril-valsartan najde v léčbě srdečního selhání, zdá se, že se stane účinnějším ACE inhibitorů a blokátorů AT1 receptoru pro angiotenzin II.

Pokusili jsme se analyzovat, pro jaké množství nemocných by byl sacubitril-valsartan vhodný v českém registru chronického srdečního selhání, známém jako registr FAR NHL (FARmacology and NeuroHumoraL activity in patients with chronic Heart failure), což byl registr, který probíhal v letech 2015 a 2016 na 3 pracovištích České republiky: Interní kardiologická klinika FN Brno, Interní kardiologická klinika FN USA Brno a Kardiologické oddělení nemocnice Na Homolce (5, 17). Do registru bylo vzato 1 050 nemocných, kteří jsou dlouhodobě sledováni. Podle vstupních parametrů byli rozděleni na nemocné, kteří měli ejekční frakci nad 35 %, což bylo 27 %, a naopak nemocné s glomerulární filtrací pod 30 ml/1min/1,73 m², což byla další 3 procenta. Pro další analýzu (splňující kritéria studie

PARADIGM-HF) pak byli nemocní bez hospitalizace a s NTproBNP nad 600 pg/ml (36,7 %) a nebo s hospitalizací a NTproBNP nad 400 pg/ml (2,1 %). Z těchto nemocných pak byli vybráni pacienti, kteří tolerovali alespoň střední nebo vyšší dávky ACE-I nebo sartanů, což bylo 171 (15,5 %) nemocných (obr. 6). V našem souboru bychom tedy náhradu ACE-I za ARNI mohli v souladu se současnými guidelines a v souladu s výsledky studie PARADIGM-HF doporučit asi 25 % nemocných s chronickým srdečním selháním.

Položme si otázku: Není čas uvažovat o náhradě ACEI za ARNI? (18) Správná odpověď asi zní: určitě je velké množství nemocných, kteří by si zasloužili na základě výsledků studie PARADIGM HF záměnu ACE-I za sacubitril-valsartan. Při odhadu 200 000 nemocných se ChSS v České republice to bude asi 50 000 pacientů (25 % z celkového počtu). U ostatních pacientů musíme počkat na výsledky dalších, probíhajících či plánovaných klinických studií. V současné době probíhá studie PARAGON-HF u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí bude ukončena v roce 2019.

LITERATURA

- 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). *Europ Heart J* 2016; 37: 2129–2200
- Damman K, Gori M, Claggett B et al: Renal effects associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC: Heart failure* 2018;doi.org/10.1016/j.jchf.2018.02.004
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP et al: Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of de-compensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000; 343: 264–253
- Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens*. 2004; 17: 103–111.
- Lábrová R., Špinar J., Pařenica J., Špinarová L., Málek F., Ludka O., Lábr K., Špinarová M., Jarkovský J.: Association of atrial fibrillation and chronic heart failure. FAR NHL registry *Eur J Heart Fail* 2018;20(Suppl1), p 1–638, P2204
- Ludka O: Ularitid v léčbě akutně dekompenzovaného srdečního selhání - výsledky studie TRUE-AHF. *Kardiologická revue - Interní medicína*, Praha: Ambit Media, 2017; 19: 172–176.
- Málek F: Duální inhibice angiotenzinu a neprilysinu – revoluční princip léčby chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory. *Kardiol Rev Int med* 2016; 18: 295–298.
- Margulies KB, Barclay PL, Burnett JC jr.: The role of neutral endopeptidase in dogs with evolving congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2036–2042.

- McMurray JJV., Packer M., Desai AS. et al.: Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA et al.: OVERTURE Study Group. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 920–926
- Packer M, Claggett B, Lefkowitz PM et al: Effect of neprilysin on renal functions in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet* 2018; dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30100-1.
- Pfeffe, M.A., Swedberger K., Granger C.B. et al.: Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM – Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766.
- Seferovic JP: Claggett B, Seidelmann SB et al: Effect of sacubitril valsartan versus enalapril on glycemic control in patients with heart failure and diabetes: a post hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;dx.doi.org/ 10.1016/S2213-8585 (17) 30087-6.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J: Studie PARADIGM-HF možná změni léčbu srdečního selhání. *Hypertenze a KV prevalence* 2014; 2: 25–26.
- Špinar J, Vítovec J, Špinarová L: Nový duální inhibitor AT1 receptorů a vazopeptidáz (LCZ 696) a studie PARADIGM. *Intervenční a akutní kardiologie* 2018; 17 (1): 184–186.

- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J: Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, *Cor Vasa* 2016; 58: e530–e568
- Špinar J., Špinarová L., Pařenica J., Špinarová M., Lábr K., Málek F., Ošťádal P., Jarkovský J., Ludka O.: FAR NHL- FARmacology and NeuroHumoraL activation in chronic heart failure-one year prognosis. *Eur J Heart Fail* 2018;20(Suppl1), p 1–638, P1116.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J: Nahradi ARNI inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. *Remedia* 2018; 28 (2): 144–148.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J: Duální inhibice AT1 receptoru pro angiotenzin II a neprilysinu nebo inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu. *Kardiol revue Int Med* 2018; 20(1): 47–53.
- Špinarová L, Špinar J, Vítovec L: Co nám přináší studie PARADIGM-HF. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16: 395–397
- Vítovec J, Špinarová L, Špinar J: Sacubitril-valsartan (LCZ696) v léčbě srdečního selhání. *KARIM* 2016; 18 (2): 125–129.
- Vítovec J., Špinar J.: VALIANT - Valsartan, captopril nebo obojí u infarktu myokardu komplikovaného srdečním selháním a/nebo dysfunkcí levé komory - samostatně ano, společně ne. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18, (1): 53–54.
- Widimský J, Lánská V, Magulová D, Sachová M. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999. 2. část programu IMPROVEMENT of HF. *Cor Vasa* 2001; 43: 345–352.