

Nový duální inhibitor AT1 receptorů a vazopeptidáz (LCZ 696) a studie PARADIGM HF

Jindřich Špinar¹, Jiří Vítovec², Lenka Špinarová²

¹Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

²I. interní kardiologická klinika LF MU a ICRC FN u sv. Anny, Brno

Nový duální antagonist receptorů pro angiotenzin II (ARB) a neprilysinu (NEP) je dnes již schválen a registrován pro léčbu srdečního selhání. Filozofie léčby vychází s příznivých klinických účinků ARB a experimentálních účinků inhibice rozpadů vazoaktivních natriuretických peptidů. První velká klinická studie v léčbě hypertenze ukázala dostatečný hypotenzní účinek LCZ 696 a u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí LCZ 696 významně snížil koncentraci NT-pro BNP. 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. Kardiovaskulární mortalita byla snížena o 20 %, první hospitalizace pro srdeční selhání o 21 %. V současnosti probíhá studie PARAGON-HF u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí.

Klíčová slova: hypertenze, srdeční selhání, LCZ 696, PARADIGM-HF.

New dual inhibitor of AT1 receptors and vasopeptidase (LCZ 696) and the PARADIGM HF study

New dual antagonist of angiotensin II receptor (ARB) and neprilysin (NEP) is already approved and registered for the treatment of heart failure. The effect is due to favorable clinical effects of ARB and experimental effects of the inhibition of degradation of natriuretic peptides. The first big clinical trial in hypertension has shown a huge hypotensive effect and a clinical trial in heart failure with preserved ejection fraction a decrease of NT-proBNP. Clinical trial PARADIGM-HF in patients with decreased ejection fraction and high natriuretic peptides was preliminary stopped due to a clear clinical benefit of LCZ696 if compared with enalapril. The cardiovascular mortality was decreased by 20 %, the first hospitalisation for heart failure by 21 %. The PARAGON-HF clinical trial in patients with preserved ejection fraction is just running.

Key words: hypertension, heart failure, LCZ696, PARADIGM-HF.

Úvod

Příznivý účinek inhibice systému renin-angiotenzin systémů pomocí inhibitorů ACE či blokátorů receptoru AT1 pro angiotenzin u hypertenze a srdečního selhání je jednoznačně potvrzen (1). Vliv natriuretických peptidů na kardiovaskulární a renální systém představuje potenciální možnosti využít tyto působky v léčbě hypertenze a srdečního selhání i když současné výsledky klinických studií nejsou povzbudivé (2). Natriuretické peptidy jsou součástí velké skupiny podobných peptidů i když geneticky rozdílných. Do této skupiny patří atri-

ální natriuretický peptid. Patří mezi ně síňový, mozkový typ a C-typ natriuretických peptidů (ANP, BNP, CNP). Jejich fyziologické účinky jsou způsobeny aktivací receptoru typu A (NPR-A) a typu B (NPR-B). Aktivuje se guanylátcykláza s následným zvýšením intracelulárního cyklického guanylát monofosfátu (cGMP), který zajišťuje vazodilataci, natriurézu, diurézu a inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému, endothelinu, vazopresinu a mobilizaci lipidů. 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 (2).

Prvý duální inhibitor omapatrilát blokuje neutrální endopeptidázu (NEP; neprilysin) a angiotenzin-konvertující enzym (ACE) a vykazoval výborné antihypertenzní účinky s protekcí endogenních vazodilatačních peptidů, včetně adrenomedulinu, natriuretických peptidů a bradykininu. 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 (3). Další

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jspinar@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(1): 36–38

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2018

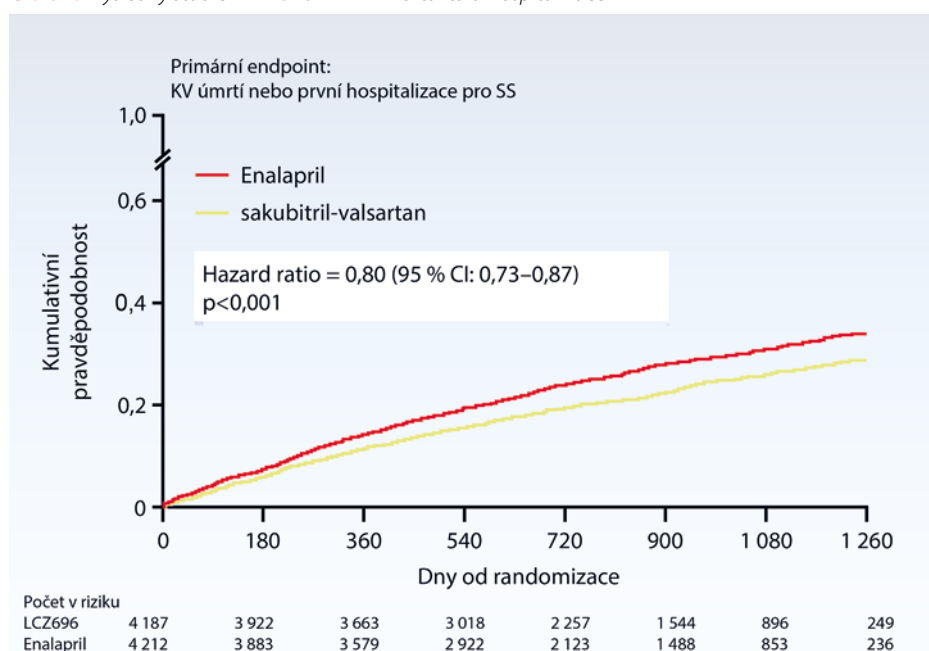
Článek přijat k publikaci: 28. 2. 2018

Tab. 1. Charakteristika pacientů

Charakteristika	LCZ696 (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 – mmHg	122 + 15	121 + 15
Tepová frekvence – tepy/min	72 + 15	73 + 12
Ischemická choroba srdeční – počet, %	2 506 (59,9)	2 530 (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 (%)	LCZ696 (n=4 187)	Enalapril (n=4 212)	P
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin a první hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	914 (21,8)	1 117 (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

Obr. 1. Výsledky studie PARADIGM HF – mortalita a hospitalizace

multicentrická srovnávací studie u srdečního selhání OVERTURE neprokázala rozdíl ve výskytu primárního cíle (úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání) mezi omapatrilátem a enalapilem (4). Zde byl výskyt angioedému nižší sice než ve studii OCTAVE, ale přesto omapatrilát nebyl FDA doporučen pro léčbu hypertenze a srdečního selhání, právě pro vyšší výskyt angioedému.

Následoval vývoj nového duálního inhibitor s pracovním názvem LCZ 696, který je prvním duálním inhibitorem neprilysinu a receptoru pro angiotenzin II (angiotensin receptor nepril-

ysin inhibitor – ARNI). Po perorálním podání LCZ696 se rychle metabolizuje na LBQ657, což je specifický NEP inhibitor a valsartan. Podání LCZ696 je spojeno na dávce závislém zvýšení plazmatického cGMP, reninové aktivity a angiotenzinu II, což je v souladu s duálním účinkem, dávka 200–400 mg LCZ696 dosáhne přibližně 90% maximální NEP inhibice (5, 6).

Ve dvojité slepé, multicentrické, mezinárodní studii s 1 328 nemocnými byl prokázán především výrazný antihypertenzní účinek LCZ696 (7). U podskupiny nemocných, kteří podstou-

pili 24hodinovou monitoraci TK, se ukázalo, že účinek podávaného LCZ696 přetrvává po celých 24 hodin, tedy i během noci. Léčba byla obecně dobře tolerována a nebyl popsán výskyt angioedému.

Studie PARAMOUNT u nemocných se srdečním selháním NYHA II-IV a zachovalou ejekční frakcí nad 45 % (HF PEF) byl prokázán významný pokles NT-proBNP. Došlo taktéž ke zmenšení objemu levé síně po LCZ 696 ($p < 0,003$). Látka byla velmi dobře tolerována a opět nebyl hlášen jediný výskyt angioedému (8).

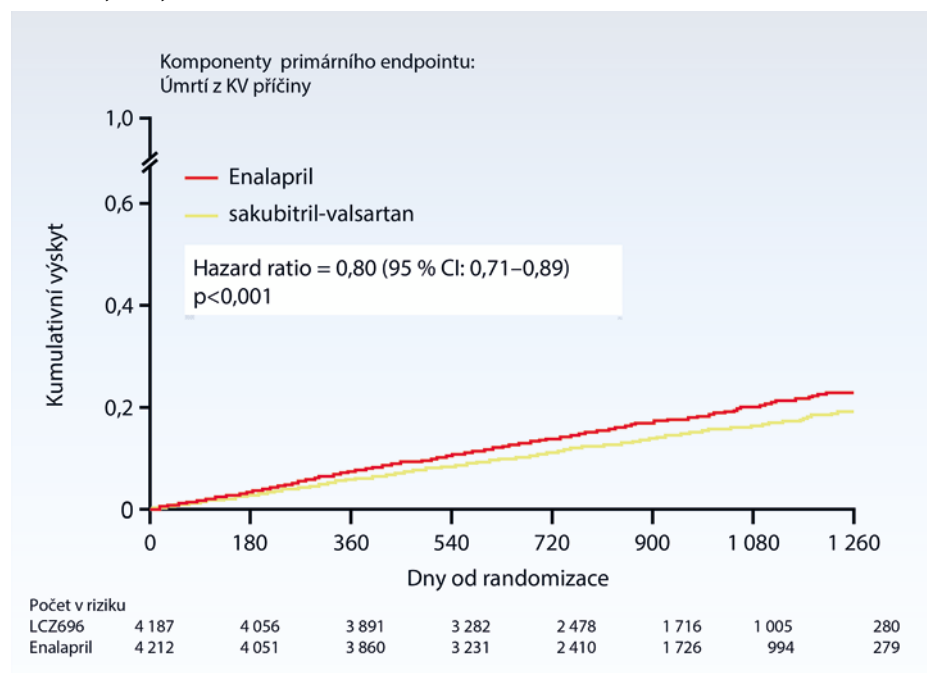
Studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) sledovala podávání LCZ696 oproti enalaprilu (9, 10, 11, 12). Zahrnula pacienty se srdečním selháním NYHA II-IV, s ejekční frakcí pod 40 % (později sníženo na 35 %), 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, 1 043 centrech a u 10 521 pacientů. Celkově bylo zařazeno 4 187 pacientů na léčbu LCZ696 a 4 212 na léčbu enalapilem. 2 079 nesplnilo kritéria pro zařazení, 43 nemocných bylo randomizováno nesprávně.

Základní charakteristiku nemocných ukazuje tabulka 1.

Před vlastní randomizací do dvojité slepé studie byli nejprve pacienti převedeni ze svého stávajícího ACE inhibitoru nebo ARB na enalapril v dávce 2×10 mg po dobu dvou týdnů. Dále následovala fáze s podáváním LCZ696 po dobu dalších 4–6 týdnů. Teprve po této vstupní fázi byli pacienti randomizováni do vlastní studie, která byla dvojité slepá, randomizovaná a srovnávala LCZ696 v dávce 2×200 mg oproti enalaprilu 2×10 mg. Průměrný věk nemocných činil 63,8 let + 11,5 resp. 11,3 let, počet žen 879 (21,0 %) resp. 952 (22,6 %), krevní tlak 121–122/72–77, tepová frekvence 72–73, hypertonií bylo 71 %, diabetiků 36 % a pacientů s fibrilací síní 37 %.

Guidelines ESC uvádějí, že chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 0,4–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (0,2 % <50 let, 2–5 % 50–80 let, >10 % nad 80 let), se stoupajícím věkem stoupá i procento pacientů ženského po-

Obr. 2. Výsledky studie PARADIGM HF – KV úmrtí


hlaví (13, 14). Jde tedy o onemocnění především vyššího věku. Studie PARADIGM-HF zahrnuje ale především mladší muže.

Léčba studijním lékem byla přerušena u 746 (17,8%) nemocných a u 833 (19,8%) nemocných léčených enalaprilem. Jedenáct nemocných na LCZ696 a devět nemocných na enalaprilu bylo ztraceno. Průměrná doba sledování byla 27 měsíců. Hlavní výsledky ukazují obrázky 1 a 2 a tabulka 2. Primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch LCZ696 a to jak pro složený cíl kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy pro kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$), tak pro první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Statistiky významně byla nižší i celková morta-

lita ($p < 0,001$). Naopak pokles renálních funkcí a 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 diabetiků ($p = 0,05$). Rozdíl byl podobný u nemocných s i bez fibrilace síní a nebyl rozdíl podle ejekční frakce.

Ve studii PARADIGM-HF se ukázala látka LCZ696 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, zejména angioedému. LCZ696 měl výskyt angioedému ve srovnání s enalaprilem 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. V současnosti jsou základními kameny léčby chronického srdečního selhání ACE inhibitory, při jejich intoleranci ARB, beta blokátory a antagonisté aldosteronu. Je otázkou, jaké místo si LCZ696 najde v léčbě srdečního selhání, zda-li se stane nástupcem ACE inhibitorů a blokátorů AT1 receptoru pro angiotenzin II.

Závěr

Duální inhibice neprilysinu a ARB preparátem LCZ696 ukazuje léčebné využití u kardiovaskulárních onemocnění, včetně hypertenze a srdečního selhání, kde hlavní patofyziologickou roli hraje vazokonstrikce, objemové přetížení a zvýšená neurohumorální aktivita. Pozitivní data ukázala studie u hypertenze (7) a u diastolického srdečního selhání (8).

Studie PARADIGM-HF u nemocných se sníženou ejekční frakcí a vysokými hodnotami natriuretických peptidů byla předčasně ukončena, protože prokázala významné snížení kardiovaskulární mortality (o 20%), prvních hospitalizací pro srdeční selhání (o 21%) (9, 10, 11, 12).

Preparát LCZ696 je již schválen pro léčbu srdečního selhání a je jako doporučený lék uveden i v Guidelines ESC a ČKS z roku 2016 (13, 14).

LITERATURA

- Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. 2. vydání, Grada 2004: 248.
- Špinarová L, Špinar J, Vítovec J. Léčba natriuretickými peptidy – konec mýtu? Remedie 2011; 21: 78–81.
- 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.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, Swedberg K. 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: 920–926.
- Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dualacting angiotensin recep-

- tor-neprilysin inhibitor (ARNI). J Clin Pharmacol 2010; 50: 401–414.
- Waeber B, Feihl F. Blood-pressure reduction with LCZ696. Lancet 2010; 375: 1228–1229.
- Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010; 375: 1255–1266.
- Salamon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.

- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie PARADIGM-HF možná změnila léčbu srdečního selhání. Hypertenze a KV prevalence 2014; 2: 25–26.
- Špinarová L, Špinar J, Vítovec L. Co nám přináší studie PARADIGM-HF. Kardiolog Rev Int Med 2014; 16: 395–397.
- Špinarová L, Špinar J. Co zaznělo na kongresu AHA 2016 v New Orleansu. Kardiolog Rev Int med 2016; 18: 295–298.
- 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.
- 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.