

Dual inhibition of neprilysin and angiotensin II type 1 receptor in light of clinical studies

Duálna inhibícia neprilyzínu a receptora typu 1 pre angiotenzín II vo svetle klinických štúdií

Baka T^{1*}, Stanko P^{1*}, Hrenák J^{1,2}, Dukát A³, Šimko F^{1,4,5}

¹Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Slovenská republika

Baka T, Stanko P, Hrenak J, Dukat A, Simko F. **Dual inhibition of neprilysin and angiotensin II type 1 receptor in light of clinical studies.** *Cardiol Lett.* 2021;30(1):23–30

Abstract. Despite advances in heart failure (HF) pharmacotherapy over the last three decades, the residual mortality with HF remains high. The antipode to the drug-induced inhibition of vasoconstrictive and proliferative substances could be an increase of vasodilative and antiproliferative humoral substances, including the natriuretic peptides (NPs). NPs are secreted by the distended myocardium and stimulate diuresis and vasodilation, exert antiproliferative effects, and inhibit both the sympathetic and renin-angiotensin systems (RAS). The proteolytic enzyme neprilysin cleaves NPs and thus limits their effects. However, this non-specific protease degrades a variety of other proteins, including angiotensin II (Ang II). Therefore, neprilysin inhibition increases the level of both NPs and Ang II. Sacubitril/valsartan, a representative of the new drug class: angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNi), contains one molecule of Ang II type 1 receptor blocker (valsartan) and one molecule of neprilysin inhibitor (sacubitril). The interaction of these substances, ensuing potential increase of NPs without RAS activation, brings an additive morbidity and mortality benefit in the management of HF with reduced ejection fraction (HFrEF), as compared to RAS inhibition alone. Yet, the hope for ARNi's benefit in HF with preserved ejection fraction (HFpEF) remains unmet. Preliminary studies suggest a potential benefit by ARNi in hypertensive heart disease, kidney protection and post-myocardial infarction cardiac remodelling. Tab. 1, Ref. 50, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: natriuretic peptides – neprilysin – ARNi – sacubitril/valsartan – heart failure

Baka T, Stanko P, Hrenák J, Dukát A, Šimko F. **Duálna inhibícia neprilyzínu a receptora typu 1 pre angiotenzín II vo svetle klinických štúdií.** *Cardiol Lett.* 2021;30(1):23–30

Abstrakt. Napriek pokrokom vo farmakoterapii srdcového zlyhávania (SZ) v ostatných troch desaťročiach reziduálna mortalita SZ ostáva vysoká. Protipólom inhibície humorálnych látok s vazokonstričným a proliferatívnym efektom by mohlo byť zvýšenie hladiny humorálnych pôsobkov s vazodilatačným a antiproliferatívnym účinkom. Medzi takéto látky patria aj natriuretické peptidy (NP). NP vyplavované z distendovaného myokardu stimulujú diurézu, vazodilatáciu, pôsobia antiproliferatívne, inhibujú sympatikový a renín-angiotenzínový systém (RAS). Proteolytický enzým neprilyzín štiepi NP, a tým limituje ich účinok. Táto nešpecifická proteáza však rozkladá celý rad ďalších proteínov vrátane angiotenzínu II

Z ¹Ústavu patologickej fyziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, ²Department of Cardiovascular Surgery, Inselspital – University Hospital of Bern, Switzerland, ³V. internej kliniky, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica, Univerzita Komenského v Bratislave, ⁴III. internej kliniky, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica, Univerzita Komenského v Bratislave a ⁵Ústavu experimentálnej endokrinológie, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied v Bratislave, Slovenská republika

*Tomáš Baka a Peter Stanko prispeli k tejto práci rovnakou mierou, a preto zdieľajú prvoautorstvo.

Do redakcie došlo dňa 18. januára 2021; prijaté dňa 3. februára 2021
Autor pre korešpondenciu: prof. MUDr. Fedor Šimko, CSc., Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: fedor.simko@fmed.uniba.sk

(Ang II). Preto pri inhibícii neprilyzínu sa zvyšuje hladina nielen NP, ale aj Ang II. Sakubitril/valsartan, predstaviteľ novej liekovej skupiny – inhibítora neprilyzínu a AT1 receptora pre angiotenzín II (ARNi), obsahuje molekulu blokátora AT1 receptora pre angiotenzín II (valsartan) a inhibítora neprilyzínu (sakubitril). Vzájomná súhra oboch látok s potenciálnym zvýšením hladiny NP bez aktivácie účinku RAS prináša v porovnaní so samotnou inhibíciou RAS aditívny symptomatický aj mortalitný benefit v liečbe SZ so systolickou dysfunkciou ľavej komory (LK). Nádej o benefite ARNi pri terapii SZ so zachovanou funkciou LK sa nenaplnila. Predbežné štúdie naznačujú protektívny potenciál ARNi pri terapii hypertenzie, protekcie obličiek a remodelácii srdca po infarkte myokardu. Tab. 1, Lit. 50, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: natriuretické peptidy – neprilyzín – ARNi – sakubitril/valsartan – srdcové zlyhávanie

Srdcové zlyhávanie (SZ) predstavuje závažný medicínsky problém determinovaný vysokou prevalenciou a veľmi zlou prognózou. Incidencia SZ sa odhaduje na 400 prípadov na 100 000 osoborokov, pričom prevalencia SZ je pod 1 % v populácii pod 40 rokov a nad 10 % v populácii nad 80 rokov veku. Prevalencia SZ sa každú dekádu života približne zdvojnásobuje. Napriek terapeutickým pokrokom zostávajú počet hospitalizácií a úmrtnosť vysoké. Takmer 50 % pacientov hospitalizovaných pre SZ je rehospitalizovaných do šiestich mesiacov po prepustení, pričom 50 % pacientov zomrie do piatich rokov a až 90 % do 10 rokov od diagnózy (1, 2).

Excesívna neurohumorálna aktivácia zohráva kľúčovú úlohu v patofyziológii SZ (3, 4). Tento predpoklad podporuje skutočnosť, že inhibíciou sympatikového nervového systému (SNS) a renín-angiotenzínového systému (RAS) sa v klinických štúdiách dosiahla výrazná redukcia mortality (5). Považuje sa za veľmi pravdepodobné, že chronicky zvýšená hladina katecholamínov, angiotenzínu II a aldosterónu sa podieľa na patologickej prestavbe zlyhávajúceho srdca v zmysle progresívnej hypertrofie, fibrózy a dilatácie ľavej komory (LK) (6 – 11). Pri SZ sa aktivuje aj systém natriuretických peptidov (NP), ktoré sa uvoľňujú pri dilatácii predsieni a komôr zlyhávajúceho srdca. Tieto by mohli prinášať cirkulácii so SZ benefit vďaka svojmu natriuretickému, diuretickému, vazodilatačnému a antiproliferatívne účinku. Potenciálne želané efekty sa dosahujú buď priamo, alebo relatívnou inhibíciou SNS a RAS (12). Neprilyzín je enzým endopeptidáza exprimovaný v rozličných tkanivách s dominanciou proximálnych tubulov obličiek, ktorý štiepi NP, a tým limituje ich účinok (13). Okrem toho neprilyzín štiepi a inaktivuje aj iné vazoaktívne peptidy a hormóny, ako sú angiotenzín II (Ang II), bradykinín, endotelín-1, adrenomedulín, enkefalíny/endorfiny a substancia P. Z uvedených skutočností vyplýva predpoklad, že inhibícia neprilyzínu môže predĺžiť cirkulačný čas a plazmatickú koncentráciu NP pri SZ s následným benefitom pre zlyhávajúcu cirkuláciu (14). Realita je však zložitejšia ako sa pôvodne predpokladalo. Krátkodobé podávanie prvého perorálneho inhibítora neprilyzínu candoxatrilu pacientom so SZ síce zvýšilo plazmatickú koncentráciu átriového NP

s predpokladanou indukciou natriurezy a diurézy, avšak súčasne prišlo k neželateľnému zvýšeniu angiotenzínu II a endotelínu-1, čo limitovalo dosiahnutie očakávaného hemodynamického benefitu (15, 16). Duálna inhibícia neprilyzínu a angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) substanciou omapatrilát redukovala riziko hospitalizácie a smrti u pacientov so SZ v štúdiu OVERTURE a znížila systolický tlak krvi (sTK) u pacientov s hypertenziou v štúdiu OCTAVE. V oboch štúdiách sa však liečba omapatrilátom spájala s vyšším výskytom angioedému, čo pravdepodobne podmienila vysoká plazmatická koncentrácia bradykinínu v dôsledku duálnej inhibície enzýmov degradujúcich bradykinín: ACE a neprilyzínu (17, 18).

Sakubitril/valsartan je jediným dostupným predstaviteľom novej liekovej skupiny – inhibítora neprilyzínu a AT1 receptora pre angiotenzín II (ARNi). Sakubitril/valsartan (LCZ696) je supramolekulový komplex obsahujúci molekulu sakubitrilu, ktorá sa metabolizuje na aktívny inhibítor neprilyzínu sakubitrilát a molekulu valsartanu inhibujúcu RAS nie pomocou inhibície ACE, ale blokádou receptora typu 1 pre angiotenzín II. Tento prístup čiastočne redukuje nežiaducu kumuláciu bradykinínu (19), a tým aj potenciál nežiaducich účinkov. Preto sa kombinácia neprilyzínu s inhibítormi AT1 receptorov pre angiotenzín II (ARB) stala predmetom sledovania v mnohých nižšie prezentovaných štúdiách (**tabuľka 1**) (19, 20).

Sakubitril/valsartan v liečbe SZ so zníženou ejekčnou frakciou LK (HFrEF)

Dominantným trialovým zameraním a s tým súvisiacou overenou indikáciou ARNi je systolické SZ. Štúdia PARADIGM-HF porovnávala účinok sakubitril/valsartanu na morbiditu a mortalitu pacientov so SZ na podklade systolickej dysfunkcie LK s adekvátnou dávkou inhibítora ACE (ACEi) enalaprilu. Randomizovaných bolo 8 442 pacientov so SZ s ejekčnou frakciou (EF) LK $\leq 35\%$, NYHA II-IV a s plazmatickou koncentráciou BNP ≥ 150 pg/ml alebo NT-proBNP ≥ 600 pg/ml do dvoch skupín: LCZ696 200 mg/2x denne alebo enalapril 10 mg/2x denne nad rámec

Tabuľka 1 Prehľad najdôležitejších klinických štúdií so sakubitril/valsartanom

Štúdia (N, fáza, sledovanie)	Definícia pacientov	Terapia	Hlavný výsledok (účinko S/V)
PARADIGM-HF (8 442 pacientov, fáza 3, 27 mesiacov)	HFrEF EF LK ≤ 35 %, NYHA II-IV, ↑ BNP alebo NT-proBNP	LCZ696 (2 x 200 mg/deň) vs. enalapril (2 x 10 mg/deň)	↓ 20 % kompozit KV smrti a SZ hospitalizácie
TITRATION (498 pacientov, fáza 2, 12 týždňov)	HFrEF EF LK ≤ 35 %, NYHA II-IV	LCZ696 (2 x 200 mg/deň) intenzívna vs. konzervatívna titrácia	76 % pacientov dosiahlo a udržalo cieľovú dávku, konzervatívna titrácia úspešnejšia
PIONEER-HF (881 pacientov, fáza 4, 8 týždňov)	dekomp. HFrEF EF LK ≤ 40 %, ↑ BNP alebo NT-proBNP	S/V (2 x 97/103 mg/deň) vs. enalapril (2 x 10 mg/deň)	↓ 29 % NT-proBNP
TRANSITION (1 002 pacientov, fáza 4, 10 týždňov)	dekomp. HFrEF EF LK ≤ 40 %, NYHA II-IV, sTK ≥ 100 mmHg	S/V (2 x 97/103 mg/deň) pred vs. po prepustení z nemocnice	~50 % pacientov dosiahlo cieľovú dávku, ↓ 28 % NT-proBNP pri S/V pred prepustením
PARAMOUNT (301 pacientov, fáza 2, 12 a 36 týždňov)	HFpEF EF LK ≥ 45 %, NYHA II-IV, ↑ NT-proBNP, sTK < 140 mmHg, eGFR > 30 ml/min/1,73 m ²	LCZ696 (2 x 200 mg/deň) vs. valsartan (2 x 160 mg/deň)	↓ 23 % NT-proBNP (za 12 týž.) a ↓ ľavá predsieň a NYHA (za 36 týž.)
PARAGON-HF (4 822 pacientov, fáza 3, 35 mesiacov)	HFpEF EF LK ≥ 45 %, NYHA II-IV, ↑ NT-proBNP, poškodenie myokardu	S/V (2 x 97/103 mg/deň) vs. valsartan (2 x 160 mg/deň)	↓ 13 % kompozit KV smrti a SZ hospitalizácie (štatisticky nevýznamný)
PARAMETER (454 pacientov, fáza 2, 12 týždňov)	hypertenzia vek ≥ 60 rokov, sTK 150 – 180 mmHg, PT > 60 mmHg	S/V (2 x 97/103 mg/deň) vs. olmesartan (2 x 20 mg/deň)	↓ centrálny sTK a PT v aorte a 24-hodinový brachiálny a centrálny sTK
UK HARP-III (414 pacientov, 12 mesiacov)	CKD eGFR 20 – 60 ml/min/1,73 m ²	S/V (2 x 97/103 mg/deň) vs. irbesartan (1 x 300 mg/deň)	↓ sTK, dTK, NT-proBNP a troponín-I, bez významného efektu na GFR

CKD – chronická obličková choroba; dTK – diastolický tlak krvi; eGFR – odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie; HFpEF – srdcové zlyhávanie so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory; HFrEF – srdcové zlyhávanie so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory; EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory; PT – pulzový tlak; S/V – sakubitril/valsartan; sTK – systolický tlak krvi

štandardnej terapie. Štúdia bola predčasne ukončená pre evidentný benefit LCZ696. Počas mediánu 27 mesiacov LCZ696 znížil výskyt primárneho endpointu (kardiovaskulárna mortalita plus hospitalizácia pre SZ) (o 20 %) v porovnaní s enalaprilom. Pritom LCZ696 redukoval aj celkovú mortalitu (o 16 %) a mortalitu z kardiovaskulárnych príčin (o 20 %) v porovnaní s enalaprilom. ARNi tiež znížil riziko hospitalizácie pre SZ a priniesol symptomatické zlepšenie SZ. LCZ696 síce vykazoval zvýšený výskyt hypotenzie a nežávažného angioedému, ale znížil výskyt renálneho poškodenia, hyperkaliémie a kašľa v porovnaní s enalaprilom (21). Okrem toho liečba LCZ696 v porovnaní s enalaprilom znížila potrebu intenzifikácie liečby SZ, nevyhnutnosť zásahu pohotovostnej ambulancie, hospitalizácie pre zhoršenie SZ, aplikácie pozitívne inotropných látok, implantácie mechanickej podpory srdca alebo transplantácie

srdca (22). Pri analýze výsledkov PARADIGM-HF sa ďalej zistilo, že LCZ696 redukoval primárny endpoint doplnený o kompozit infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a resuscitácie pre náhlu smrť o 17 % a rovnakou mierou redukoval sumárny endpoint smrti z kardiovaskulárnych príčin, nefatálneho infarktu myokardu a hospitalizácie pre *anginu pectoris* v porovnaní s enalaprilom (23). V post-hoc analýze sa ukázalo, že dlhodobá liečba LCZ696 by u pacientov v štúdiu PARADIGM-HF predĺžila strednú dĺžku života o jeden až dva roky (24). Prognostický benefit LCZ696 bol zjavný aj u pacientov so SZ a diabetes mellitus bez zreteľa na jeho závažnosť (25). U diabetických pacientov s glykovaným hemoglobínom $HbA_{1c} \geq 6,5$ %, LCZ696 zlepšil kontrolu glykémie, dlhodobo znížil HbA_{1c} a redukoval nevyhnutnosť iniciácie terapie inzulínom a orálnej antihyperglykemickéj liečby v porovnaní s enalaprilom (26).

Na základe výsledkov štúdie PARADIGM-HF, Európska kardiologická spoločnosť odporúča nahradenie ACEi/ARB sakubitril/valsartanom v liečbe pacienta s HFrEF, ktorý je symptomatický napriek optimálnej terapii obsahujúcej ACEi/ARB, betablokátor a antagonistu mineralokortikoidových receptorov, za účelom nielen symptomatickej úľavy, ale aj aditívnej redukcie hospitalizácie pre SZ a mortality (20).

Štúdia TITRATION randomizovala 498 pacientov so SZ, EF LK $\leq 35\%$ a NYHA II-IV do dvoch skupín s rozličným dávkovaním LCZ696: trojtýždňová „intenzívna“ alebo šesťtýždňová „konzervatívna“ dávkovacia schéma. Cieľom bolo určiť optimálny spôsob titrovania LCZ696 na cieľovú dávku 200 mg/2x denne. Počas dvanásťtýždňovej liečby 76 % pacientov dosiahlo a udržalo cieľovú dávku LCZ696, pričom postupné „konzervatívne“ zvyšovanie dávky sa spájalo s vyššou úspešnosťou (27). Post-hoc analýza zameraná na vplyv sTK na dosiahnutie cieľovej dávky LCZ696 ukázala, že vyše 80 % pacientov so sTK ≥ 100 mmHg dosiahlo a udržalo cieľovú dávku, ak titrácia prebiehala pomalším spôsobom (28).

Štúdia PIONEER-HF bola zameraná na ozrejenie skutočnosti, či terapia sakubitril/valsartanom je bezpečná u pacientov hospitalizovaných s akútnou dekompenzáciou SZ. Pri 881 pacientoch s chronickým SZ s akútnou dekompenzáciou a následnou hemodynamickou stabilizáciou sa po ôsmich týždňoch dosiahla výraznejšia redukcia hladiny NT-proBNP pomocou ARNi v porovnaní s enalaprilom (29). Štúdia TRANSITION mala za cieľ určiť toleranciu a optimálny čas pre začatie terapie sakubitril/valsartanom u pacientov so stabilizáciou hemodynamiky po akútnej dekompenzácií SZ. U 1 002 pacientov so systolickým SZ sa terapia sakubitril/valsartanom iniciovala buď do 12 hodín pred prepustením, alebo 1 až 14 dní od prepustenia. Po 10 týždňoch sledovania sa dosiahla cieľová dávka sakubitril/valsartanu v oboch sledovaných skupinách asi u polovice pacientov, čo poukazuje na široký časový interval vhodný na iniciáciu terapie po akútnej kardiálnej dekompenzácií (30). Avšak nasadenie sakubitril/valsartanu pred prepustením viedlo k výraznejšej redukcii hladiny NT-proBNP, čo mierne uprednostňuje začatie terapie už počas hospitalizácie (31). Post-hoc analýza štúdie TRANSITION porovnala nasadenie a toleranciu terapie ARNi u skupín pacientov s kardiálnou dekompenzáciou v prípade *de novo* diagnózy SZ s pacientmi po kardiálnej dekompenzácií u predtým už detekovaného chronického SZ. Je zaujímavé, že pri *de novo* dekompenzovanom SZ, prvonasadenie sakubitril/valsartanu vykazovalo po 10 týždňoch väčší benefit v zmysle výraznejšej redukcie NT-proBNP a rehospitalizácií ako pri pacientoch s exacerbovaným zhoršením dávnejšie detekovaného SZ. Okrem toho pacienti s *de novo* SZ mali menej nežiaducich účinkov a lepšiu adhérenciu k terapii ARNi (32). Hoci príčina tohto fenoménu nie je jasná, možno predpokladať, že *de novo* dekompenzovaní pacienti mali menší stupeň poškodenia

myokardu, a tým menej vyťaženu terapiu, ktorá poskytovala viac priestoru na uplatnenie efektu sakubitril/valsartanu.

Sakubitril/valsartan v liečbe SZ so zachovanou ejekčnou frakciou LK (HFpEF)

SZ so zachovanou EF LK (diastolické SZ) je jedným z najväčších problémov súčasnej kardiológie. Týchto pacientov nie je 5 %, ako to bolo kedysi pertraktované v učebniciach, ale asi 50 % (1). Napriek veľkému počtu trialov zameraných na túto skupinu pacientov, dosiahnuté úspechy sú len minimálne. Preto sa výsledky štúdií s ARNi zameraných na diastolické SZ očakávali s veľkým záujmom. Treba však povedať, že ani táto látka nespĺnila očakávania.

Štúdia PARAMOUNT (fáza 2 testovania) randomizovala 301 pacientov so SZ s EF LK $\geq 45\%$, NYHA II-IV a plazmatickou koncentráciou NT-proBNP > 400 pg/ml, do dvoch skupín: LCZ696 s cieľovou dávkou 200 mg/2x denne alebo valsartan s cieľovou dávkou 160 mg/2x denne. Pacienti sa sledovali počas 36 týždňov. Za 12 týždňov liečby LCZ696 znížil koncentráciu NT-proBNP o 23 % viac v porovnaní s valsartanom, pričom liečba bola dobre tolerovaná. Za 36 týždňov liečby LCZ696 výraznejšie znížil veľkosť ľavej predsene (marker zlepšenia diastolickej funkcie LK), zlepšil príznaky SZ a zaradenie do triedy NYHA (33). Účinek LCZ696 na plazmatickú koncentráciu NT-proBNP, veľkosť ľavej predsene a NYHA triedy bol nezávislý od redukcie sTK (34). Analýza výsledkov štúdie PARAMOUNT zameraná na plazmatické biomarkery kolagénovej homeostázy (ST1, galectin-3, matrixová metaloproteínáza-2 a N-terminálny propeptid kolagénu III) ukázala, že koncentrácie všetkých štyroch meraných biomarkerov dobre korelovali s koncentraciami NT-proBNP a so zmenami veľkosti ľavej predsene, naznačujúc potenciálny benefit terapie na štruktúru predsene (35), pričom výsledky dávali nádej na úspešné ovplyvnenie diastolickej dysfunkcie LK.

V prospektívnej, multicentrickej štúdií PARAGON-HF bolo 4 822 pacientov so SZ, EF LK $\geq 45\%$, NYHA II-IV a zvýšenou plazmatickou koncentráciou NT-proBNP, rozdelených do skupiny so sakubitril/valsartanom v cieľovej dávke 97 mg/103 mg/2x denne alebo valsartanom v cieľovej dávke 160 mg/2x denne. Výsledky štúdie boli sklamaním, pretože nepotvrdili morbiditný a mortalitný benefit sakubitril/valsartanu pri HFpEF. Počas 35 mesiacov sledovania sakubitril/valsartan síce znížil výskyt primárneho endpointu (kompozit smrti z kardiovaskulárnych príčin a hospitalizácie pre SZ) o 13 % v porovnaní s valsartanom, tento výsledok však nebol štatisticky nevýznamný. Úmrtia z kardiovaskulárnych príčin boli redukované nesignifikantne len o 5 % a počet hospitalizácií pre SZ sa znížil taktiež nevýznamne len o 15 % viac v porovnaní s valsartanom. Za osem mesiacov liečby sakubitril/valsartan zlepšil príznaky SZ

a fyzickej limitácie stanovené pomocou dotazníka Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). U pacientov liečených sakubitriľ/valsartanom sa pozoroval vyšší výskyt hypotenzie a angioedému, ale nižší výskyt hyperkaliémie v porovnaní s valsartanom (36). Analýza výsledkov PARAGON-HF zameraná na dynamiku zmien NT-proBNP ukázala, že 16 týždňov po randomizácii sakubitriľ/valsartan redukoval koncentráciu NT-proBNP o 16 % výraznejšie v porovnaní s valsartanom bez zretela na EF LK. Okrem toho nízke hladiny NT-proBNP predpovedali redukcii rizika primárneho endpointu (37). Iná analýza zameraná na vplyv sTK na morbiditný a mortalitný benefit sakubitriľ/valsartanu ukázala, že pacienti so začiatočným a priemerným sTK medzi 120 a 129 mmHg mali najnižšie riziko výskytu všetkých sledovaných endpointov a začiatočné hodnoty sTK nemali vplyv na účinok sakubitriľ/valsartanu. Okrem toho hodnoty sTK súviseli s hodnotami NT-proBNP, ale nie s príznakmi SZ podľa dotazníka KCCQ (38). Nedávna subštúdia zameraná na klinické implikácie koncentrácie kyseliny močovej v sére naznačila, že hyperurikémia sa spájala s vyšším rizikom primárneho endpointu a zníženie hladiny kyseliny močovej v sére súviselo s hodnotami vysoko-senzitívneho troponínu T a zlepšením príznakov SZ stanovených na základe dotazníka KCCQ. Okrem toho po štyroch mesiacoch liečby sakubitriľ/valsartan výraznejšie redukoval koncentrácie kyseliny močovej v sére v porovnaní s valsartanom a o tretinu znížil nevyhnutnosť antiurikemickej liečby (39). Bez zretela na tieto čiastkové úspechy pri ovplyvnení biochemických markerov a príznakov SZ, uvedené sledovania nedosiahli významný benefit v redukcii mortality ani počtu hospitalizácií pri diastolickom SZ. Je však možné, že modifikovaná selekcia pri výbere pacientov s diastolickou dysfunkciou LK a terapia vyššou dávkou sakubitriľ/valsartanu by mohla priniesť v budúcnosti významný benefit.

V súčasnosti prebieha prospektívna, randomizovaná, multicentrická štúdia PARALLAX so SZ a EF LK > 40 %, zvýšenou plazmatickou koncentráciou NT-proBNP a štruktúrnym poškodením myokardu za účelom porovnania efektu sakubitriľ/valsartanu s enalaprilom, valsartanom alebo placebo na hladinu NT-proBNP, funkčnú kapacitu meranú šesťminútovým testom chôdzou a progresiu príznakov SZ detekovanú dotazníkovým testom KCCQ po 24 mesiacoch terapie (40).

Sakubitriľ/valsartan v liečbe iných kardiovaskulárnych ochorení

Hypertenzia a hypertenzné srdce

Napriek úspechu pri terapii SZ na podklade systolickej dysfunkcie LK je postavenie sakubitriľ/valsartanu v terapii hypertenzie a hypertenzného srdca nejasné. Výrazný anti-proliferatívny potenciál kombinácie sakubitriľu a valsarta-

nu by však mohol významne modulovať hypertenzné srdce s koncentrickou hypertrofiou a fibrotickou prestavbou, čím by sa dosiahlo oddialenie alebo zabránenie progresii do SZ. Hoci teoretický potenciál tejto substancie je obrovský, realizované štúdie so zameraním na hypertenznú cirkuláciu sú relatívne malé s minimálnym zameraním na protekciu periférnych orgánov.

Štúdia zahrňujúca 1 328 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou porovnávala efekt troch rozličných dávok LCZ696 (100, 200, 400 mg/deň) na diastolický tlak krvi (dTK) s komparatívnymi dávkami valsartanu (80, 160, 320 mg/deň). Počas ôsmich týždňov liečby LCZ696 výraznejšie redukoval priemerný dTK v porovnaní s valsartanom (41). V malej japonskej štúdií bol 35 pacientom s ťažkou hypertenziou (sTK \geq 180 mmHg alebo dTK \geq 110 mmHg) aplikovaný LCZ696 v dávke 200 mg/deň, ktorá sa po dvoch týždňoch liečby zvýšila na 400 mg/deň a po štyroch týždňoch liečby sa pridal voliteľný antihypertenzívny liek (okrem ACEi a ARB). Po ôsmich týždňoch liečby sa redukoval sTK o 35 mmHg, dTK o 22 mmHg a pulzový tlak o 13 mmHg (42). Multicentrická štúdia PARAMETER randomizovala 454 pacientov vo veku \geq 60 rokov so systolickou hypertenziou (sTK medzi 150 – 180 mmHg) a pulzovým tlakom > 60 mmHg do dvoch terapeutických skupín: 200 mg/deň sakubitriľ/valsartan alebo 20 mg/deň olmesartan. Po štyroch týždňoch liečby sa dávky postupne zvyšovali na dosiahnutie dvojnásobku iniciálneho dávkovania do 12. týždňa liečby. Sakubitriľ/valsartan výraznejšie znížil centrálny sTK a centrálny pulzový tlak v aorte a 24-hodinový brachiálny a centrálny sTK v porovnaní s olmesartanom (43).

Chronická renálna insuficiencia

V štúdií UK HARP-III bolo randomizovaných 414 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obličkovou chorobou (eGFR medzi 20 až 60 ml/min/1,73 m²). Pacientom sa aplikoval sakubitriľ/valsartan v dávke 97 mg/103 mg/2x denne alebo irbesartan v dávke 300 mg/1x denne. Po 12 mesiacoch liečby sa medzi terapeutickými skupinami nepozorovali výraznejšie rozdiely v meranej a odhadovanej GFR ani v pomere albumín/kreatinín v moči. Sakubitriľ/valsartan však viac znížil sTK a dTK a hladinu kardiálnych biomarkerov (troponín I a NT-proBNP) v porovnaní s irbesartanom (44). Analýza obličkových funkcií u 301 pacientov s HFrEF v štúdií PARAMOUNT (pozri vyššie) zistila v skupine pacientov liečených LCZ696 menší pokles eGFR a redukovaný výskyt zvýšenia hladiny kreatinínu v sére v porovnaní so skupinou liečenou valsartanom. Avšak počas 36 týždňov liečby sa v skupine s LCZ696 zvyšoval pomer albumín/kreatinín v moči, pričom vo valsartanom liečenej skupine sa tento pomer nemenil (45). Vo vyššie prezentovanej štúdií PARAGON-HF s pacientmi so SZ na podklade diastolickej dysfunkcie LK, sakubitriľ/valsartan znížil renálny endpoint

($\geq 50\%$ redukcia eGFR, terminálne štádium ochorenia obličiek alebo smrť z renálnych príčin) o 50 % viac ako valsartan (46). Metaanalýza štúdií IMPRESS, OVERTURE, PARAMOUNT a PARADIGM-HF zistila pokles rizika zhoršenia renálnych funkcií o 32 % pri duálnej inhibícii neprilyzínu a RAS (ARB alebo ACEi) v porovnaní so samotnou inhibíciou RAS bez inhibície neprilyzínu (47). Je teda pravdepodobné, že ARNi má reálny terapeutický potenciál v protekcii alterovaných obličiek pri SZ, avšak jeho benefit pri hypertenzných a diabetom poškodených obličkách zostáva nejasný.

Infarkt myokardu

Vzhľadom na skutočnosť, že experimentálne údaje naznačujú antifibrotický a antiremodelačný potenciál ARNi, možno predpokladať jeho benefit u pacientov po prekonaní infarktu myokardu. V štúdií na 137 pacientoch so systolickou dysfunkciou LK po akútnom infarkte prednej steny myokardu a perkutánnej koronárnej intervencii, sakubitril/valsartan zmiernil remodeláciu a dysfunkciu LK a znížil výskyt závažných kardiovaskulárnych udalostí v porovnaní s enalaprilom (48). Na 186 pacientoch s infarktomyokardu s eleváciou ST-segmentu, včasné podanie sakubitril/valsartanu (vs. konvenčné ACEi) do 24 hodín po perkutánnej koronárnej intervencii redukovalo veľkosť infarktu meraného šesť mesiacov po príhode pomocou emisnej počítačovej tomografie (SPECT) (49). V súčasnosti prebieha multicentrická štúdia PARADISE-MI za účelom porovnania účinku sakubitril/valsartanu a ramiprilu na kompozitný endpoint kardiovaskulárnej mortality, hospitalizácie pre SZ a ambulatného SZ u pacientov po prekonaní infarktu myokardu so systolickou dysfunkciou LK a štandardnou terapiou (50). Úspech tejto štúdie by mohol byť východiskovým bodom k využitiu sakubitril/valsartanu u pacientov so SZ následkom prekonaného infarktu myokardu.

Záver

Sakubitril/valsartan je predstaviteľom novej liekovej skupiny so súčasnou inhibíciou neprilyzínu a AT1 receptora pre angiotenzín II (ARNi). Vzájomná súhra inhibície degradácie natriuretických peptidov a blokátora AT1 receptora pre angiotenzín II prináša v porovnaní so samotnou inhibíciou RAS nielen symptomatický, ale prekvapujúco aj mortalitný benefit pri SZ na podklade systolickej dysfunkcie LK. Hoci sa nádej o benefite ARNi pri terapii SZ so zachovanou funkciou LK nenaplnila, nevýznamný mortalitný benefit, symptomatické zlepšenie a redukcia biochemických markerov udržiavajú určitú nádej pre možnosť využitia sakubitril/valsartanu aj v tejto indikácii. Predbežné štúdie naznačujú protektívny potenciál ARNi pri terapii hypertenzie, protekcii obličiek a remodelácii srdca po infarkte myokardu. Potenciál na rozšírenie indikácií sakubitril/valsartanu v budúcnosti potvrdzuje aj skutočnosť, že

medzinárodný register ClinicalTrials.gov v súčasnosti eviduje 54 aktívnych štúdií s touto látkou.

Podakovanie

Článok vznikol s podporou grantu Vedeckej grantovej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied (VEGA 1/0035/19).

Autori nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:368-378.
- Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, et al. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17058.
- Simko F, Simko J. The potential role of nitric oxide in the hypertrophic growth of the left ventricle. *Physiol Res* 2000;49:37-46.
- Simko F, Simko J, Fabryova M. ACE-inhibition and angiotensin II receptor blockers in chronic heart failure: pathophysiological consideration of the unresolved battle. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:287-290.
- Simko F, Pechanova O. Remodelling of the heart and vessels in experimental hypertension: advances in protection. *J Hypertens* 2010;28:(Suppl 1):S1-6.
- Simko F, Pechanova O, Pelouch V, et al. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl* 2009;27:S5-10.
- Simko F, Pechanova O, Pelouch V, et al. Continuous light and L-NAME-induced left ventricular remodelling: different protection with melatonin and captopril. *J Hypertens* 2010;28:(Suppl 1):S13-18.
- Simko F, Bednarova KR, Krajcovicova K, et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure. *J Pineal Res* 2014;57:177-184.
- Simko F, Pechanova O, Repova K, et al. Lactacystin-Induced Model of Hypertension in Rats: Effects of Melatonin and Captopril. *Int J Mol Sci* 2017;18:1612.
- Simko F, Baka T, Poglitsch M, et al. Effect of Ivabradine on a Hypertensive Heart and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in L-NAME-Induced Hypertension. *Int J Mol Sci* 2018;19:3017.
- Simko F, Reiter RJ, Paulis L. Melatonin as a rational alternative in the conservative treatment of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2019;42:1828-1831.
- Dukat A, Payer J, Gajdosik J, et al. Miesto biomarkerov pri rutinnom manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním a ich diagnostický a prognostický význam. *Lek Obz* 2020;69:261-263.
- Dukat A, Payer J, Gajdosik J, et al. Postavenie kardiálnych biomarkerov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. *Lek Obz* 2020;69:214-217.
- Simko F, Dukat A. Inhibícia neprilyzínu – nový horizont v terapii zlyhania srdca. *Cardiology Lett* 2016;25:273-276.

15. Northridge DB, Newby DE, Rooney E, et al. Comparison of the short-term effects of candoxatril, an orally active neutral endopeptidase inhibitor, and frusemide in the treatment of patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138(6 Pt 1):1149-1157.
16. Ando S, Rahman MA, Butler GC, et al. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension* 1995;26(6 Pt 2):1160-1166.
17. Packer M, Califf RM, Konstam MA, 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;106:920-926.
18. 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.
19. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart* 2016;102:1342-1347.
20. 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
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;131:54-61.
23. Mogensen UM, Køber L, Kristensen SL, et al. The effects of sacubitril/valsartan on coronary outcomes in PARADIGM-HF. *Am Heart J* 2017;188:35-41.
24. Claggett B, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med* 2015;373:2289-2290.
25. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002560.
26. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340.
27. Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1193-1202.
28. Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Impact of systolic blood pressure on the safety and tolerability of initiating and up-titrating sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from the TITRATION study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:491-500.
29. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539-548.
30. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:998-1007.
31. Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. NT-proBNP Response to Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Heart Failure Patients With Reduced Ejection Fraction: TRANSITION Study. *JACC Heart Fail* 2020;8:822-833.
32. Senni M, Wachter R, Witte KK, et al. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:303-312.
33. Solomon 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;380:1387-1395.
34. Jhund PS, Claggett B, Packer M, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail* 2014;16:671-677.
35. Zile MR, Jhund PS, Baicu CE, et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002551.
36. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-1620.
37. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2020;8:372-381.
38. Selvaraj S, Claggett BL, Böhm M, et al. Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1644-1656.
39. Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA, et al. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2093-2101.
40. Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. *ESC Heart Fail* 2020;7:856-864.
41. 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.

42. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18:308-314.
43. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension: The PARAMETER Study. *Hypertension* 2017;69:411-420.
44. Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018;138:1505-1514.
45. Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:510-517.
46. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020;142:1236-1245.
47. Bodey F, Hopper I, Krum H. Neprilysin inhibitors preserve renal function in heart failure. *Int J Cardiol* 2015;179:329-330.
48. Wang H, Fu X. Effects of sacubitril/valsartan on ventricular remodeling in patients with left ventricular systolic dysfunction following acute anterior wall myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2020. doi: 10.1097/MCA.0000000000000932. Epub ahead of print.
49. Zhang Y, Wu Y, Zhang K, et al. Benefits of early administration of Sacubitril/Valsartan in patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2020. doi: 10.1097/MCA.0000000000000955. Epub ahead of print.
50. Zaid Iskandar M, Lang CC. Sacubitril and valsartan fixed combination to reduce heart failure events in post-acute myocardial infarction patients. *Drugs Today (Barc)* 2017;53:545-551.