

# Nowe możliwości w leczeniu chorych z niewydolnością serca

## New treatment possibilities for the patients with heart failure

### STRESZCZENIE

Niewydolność serca (NS) stanowi istotny problem kliniczny, społeczny i ekonomiczny. Duża zapadalność na NS stymuluje do poszukiwania nowych metod terapeutycznych. W ostatnich miesiącach arsenał terapeutyczny niewydolności serca został zwiększony o bardzo interesującą propozycję, jaką stanowi cząsteczka LCZ 696 (Entresto). Produkt leczniczy łączący w sobie działanie inhibitora receptora angiotensyny II (walsartan) oraz inhibitora neprylizyny (sakubitryl). Klinicznie działanie kombinacji tych substancji polega na rozszerzeniu naczyń i obniżeniu ciśnienia krwi, zwiększeniu wydalania sodu z moczem i diurezy, zahamowaniu układu RAA i aktywności układu współczulnego oraz zapobieganiu niekorzystnemu remodelingowi mięśnia sercowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo Entresto oceniono u chorych ze skurczową NS w badaniach PARADIGM-HF i TITRATION. Działanie produktu porównano również w grupach chorych z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i skurczowym nadciśnieniem tętniczym. Oceniono ryzyko wystąpienia epizodu hiperkaliemii, zmiany poziomu amyloidu beta w płynie mózgowo-rdzeniowym, wystąpienia objawów otępienia oraz wpływ na przewidywaną długość życia.

Produkt leczniczy Entresto według najnowszych wytycznych NS jest zalecany u pacjentów dorosłych, w leczeniu przewlekłej, objawowej (klasa II–IV w skali NYHA) NS z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory jako alternatywa dla inhibitora enzymu konwertującego angiotensyny w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu.

**Słowa kluczowe:** niewydolność serca, Entresto, LCZ 696, Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 20–27

### ABSTRACT

Heart failure (HF) is the escalating problem, especially in the aging society. Because of increased morbidity, there is still need to search new therapeutic methods. One of the newest medicines included to HF therapy is Entresto (LCZ696) — medicinal product, which comprises angiotensin II blocker (walsartan) and neprilysin inhibitor (sakubitryl).

Entresto affects vessels dilatation and reduction of the blood pressure, increased excretion of sodium with urine and increased diuresis, inhibition of the RAA system and sympathetic nervous system and prevention of the remodeling of myocardium.

Effectiveness and safety have been evaluated in the PARADIGM-HF and TITRATION study. The influence of Entresto was compared in patients with diabetes, CKD and SBP. The risk of hyperkalemia, changes of concentration AB in CSF, possible signs and symptoms of dementia and prediction of lifespan were also evaluated.

According to new guidelines, Entresto is recommended for adult patients with chronic, symptomatic (II–IV in NYHA scale) HF with reduced ejection fraction. It is an alternative therapy to ACEI used to reduce the risk of hospitalization and death.

**Key words:** heart failure, Entresto, LCZ696  
Kardiol. Inwazyjna 2017; 12 (5), 20–27

Aleksandra Z. Piąt<sup>1</sup>, Amelia J. Puhacz<sup>1</sup>,  
Agnieszka Pawlak<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSW w Warszawie

<sup>2</sup>Zakład Fizjologii Stosowanej IMDiK PAN

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSW w Warszawie

## Wstęp

Niewydolność serca (NS) stanowi poważne wyzwanie kliniczne, społeczne i ekonomiczne, szczególnie w krajach szybko się starzejących. Szacuje się, że NS w Europie i Ameryce Północnej dotyczy 1–2% osób dorosłych. Odsetek ten zwiększa się gwałtownie wśród osób w wieku powyżej 65 lat, osiągając wartość 10% [1].

Ze względu na szybko narastającą populację chorych z NS oraz bardzo niekorzystne rokowanie (śmiertelność pięcioletnia w tej grupie chorych stanowi ok. 50%) poszukiwane są nowe rozwiązania terapeutyczne, zarówno nieinwazyjne, jak i inwazyjne, aby coraz skuteczniej leczyć chorych z NS. Ostatnie wytyczne NS z 2016 roku wprowadziły do schematu leczenia chorych z NS nowy produkt — LCZ696.

Produkt ten łączy w sobie działanie inhibitora receptora angiotensyny II (walsartan) oraz inhibitora neprylizyny (sakubitryl). Klinicznie działanie kombinacji tych substancji przejawia się poprzez rozszerzenie naczyń i obniżenie ciśnienia krwi, zwiększenie wydalania sodu z moczem i diurezy, zahamowanie układu RAA (renina–angiotensyna–aldosteron) i aktywności układu współczulnego oraz zapobieganie niekorzystnemu remodelingowi mięśnia sercowego.

## Mechanizm działania

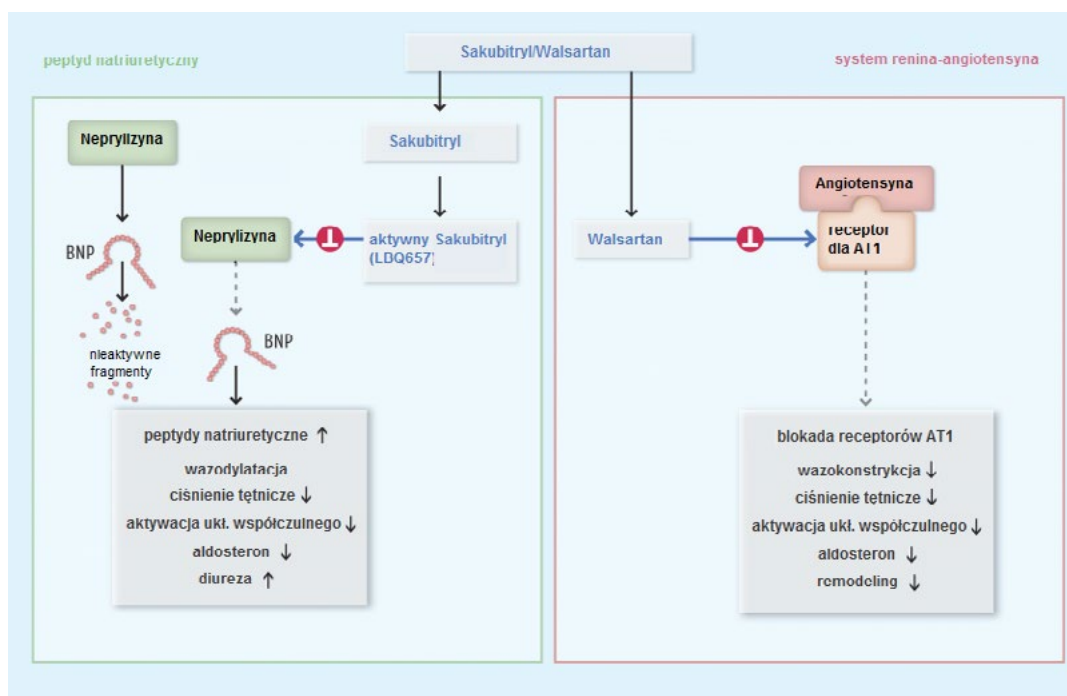
Entresto jest to pierwszy produkt leczniczy łączący w sobie działanie inhibitora receptorów angiotensyny II (walsartan) i neprylizyny (sakubitryl). Po podaniu doustnym lek rozpada się na walsartan i sakubitryl, który następnie zostaje przekształcony do swojej aktywnej formy — LBQ657.

Walsartan należy do grupy leków hamujących układ renina–angiotensyna–aldosteron, selektywnie blokuje receptor angiotensyny II typu 1 (AT1), dzięki czemu hamuje jej niekorzystne działanie na układ sercowo-naczyniowy oraz nerki. Angiotensyna II poprzez receptor AT1 reguluje rozrost miocytów serca i wpływa na ich fenotyp, ostatecznie prowadząc do przerostu miokardium. Dzieje się to poprzez formowanie DAG (diacyloglicerol). Jest to aktywator proteinokinazy C, który fosforyluje kolejne białka, inicjując tak zwaną kaskadę kinazową, której ogniwami są MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) — kinazy białkowe aktywowane przez mitogeny. Aktywowane MAPK dostają się do jądra

komórkowego kardiomiocytu, gdzie aktywują czynniki transkrypcyjne. Prowadzi to do ekspresji genów dla białek kurczliwych i formowania sarkomerów, które dokładają się szeregowo do tych istniejących, powodując przerost kardiomiocytów. Fibroblasty również reagują na obecność angiotensyny II, co powoduje zwiększoną ekspresją kolagenu, a w konsekwencji prowadzi do przerostu tkanki łącznej w sercu [2]. Angiotensyna II stymuluje wydzielanie aldosteronu, co wzmacnia resorpcję zwrotną sodu oraz hamuje wydalanie sodu do moczu w postaci chlorku sodu. Przyczynia się to do wzrostu ciśnienia osmotycznego płynów ustrojowych oraz zwiększonego wydzielania wazopresyny. Przedostając się z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego, angiotensyna II działa na ośrodkowe detektory znajdujące się w narządzie podsklepieniowym i narządzie naczyniowym blaszki krańcowej. Efektem tego jest wzrost pragnienia oraz wydzielenie wazopresyny z tylnego płata przysadki do krwi. A to z kolei powoduje zwiększenie zwrotnego wchłaniania wody w nerkach. W jądrze pasma samotnego angiotensyna II działa poprzez receptor AT1, hamując odruch z baroreceptorów tętnicznych i działa ośrodkowo presyjnie.

Sakubitryl po przekształceniu przez esterazy do LBQ657 wykazuje działanie jako inhibitor neprylizyny. Jest to neutralna endopeptydaza, prowadząca do rozkładu między innymi peptydów wazoaktywnych, w tym bradykininy i peptydów natriuretycznych — przedsionkowego peptydu natiuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) oraz mózgowego peptydu natiuretycznego (BNP, *brain natriuretic peptide*). Przedsionkowy peptyd natiuretyczny jest peptydem naturalnie uwalnianym z ziarnistości miocytów przedsionków w reakcji na rozciąganie. Rozszerza on naczynia krwionośne, głównie tętniczki doprowadzające nerek oraz duże żyły. Mózgowy peptyd natiuretyczny wytwarzany jest głównie przez kardiomiocyty komórki serca. Peptydy natriuretyczne aktywują receptor NPR1. Działanie peptydu nie zależy od tlenu azotu — działa bezpośrednio przez aktywację izoformy p-cyklazy guanylanowej i zwiększenie stężenia cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) w komórkach mięśni gładkich naczyń. Peptyd ten zwiększa też pobudliwość mechanoreceptorów przedsionków serca hamujących neurony jądra przykomorowego podwzgórza, uwalniające wazopresynę do krwi przez tylny płatek przysadki. Peptydy natriuretyczne zwiększają diurezę poprzez zwężenie naczynia odprowadzającego

Blokowanie receptora AT1	Blokowanie neprylizyny
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie wiązania angiotensyny z receptorem AT2</li> <li>Hamowanie uwalniania aldosteronu</li> <li>Hamowanie pragnienia i wydzielania wazopresyny</li> <li>Hamowanie przerostu miokardium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozszerzenie tętniczki doprowadzającej oraz zwężenie tętniczki odprowadzającej</li> <li>Wzrost filtracji</li> <li>Wzrost przepływu w naczyniach prostych nerki</li> <li>Hamowanie resorpcji zwrotnej sodu w kanaliku proksymalnym i cewce zbiorczej</li> </ul>



Rycina 1. Punkty uchwytu działania LCZ696

i jednoczesne rozszerzenie doprowadzającego, co skutkuje zwiększoną filtracją i wytwarzaniem większej ilości moczu pierwotnego. Dodatkowo zwiększają przepływ w naczyniach prostych nerki, które towarzyszą nefronom o długiej pętli Henlego, dzięki czemu resorpcja płynu z kanalików nerkowych jest utrudniona. Receptor NRP1 występuje również w ścianie kanalików proksymalnych i cewce zbiorczej, gdzie hamuje resorpcję zwrotną sodu [3, 4].

Klinicznie działanie kombinacji tych substancji przejawia się poprzez:

- rozszerzenie naczyń i przez to obniżenie ciśnienia krwi;
- zwiększenie wydalania sodu z moczem i diurezy;
- zahamowanie układu RAA i aktywności układu współczulnego;
- zapobieganie niekorzystnemu remodelingowi mięśnia sercowego.

## Wskazania

Produkt leczniczy Entresto jest zalecany do stosowania u pacjentów dorosłych, w leczeniu przewlekłej, objawowej (klasa II–IV w skali NYHA — *New York Heart Association*) NS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory jako alternatywa dla inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu. Stosowany jest u chorych, u których objawy występują pomimo optymalnej terapii przy użyciu ACEI (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), leków beta-adrenolitycznych i antagonistów receptora mineralokortykosteroidowego (MRA) [1].

## Dawkowanie

Entresto jest lekiem stosowanym doustnie. Pokarm nie zaburza wchłaniania leku. Zalecaną dawkę początkową stanowi tabletki 24 mg/26 mg dwa razy na dobę lub tabletki 49 mg/51 mg dwa razy na dobę. Główny wpływ na wielkość zastosowanej dawki ma wartość skurczowego ciśnienia tętniczego. Chorzy z niskim ciśnieniem skurczowym 100–110 mm Hg powinni zaczynać terapię od mniejszej dawki. Po 2–4 tygodniach leczenia należy rozważyć zwiększenie dawki leku do 49 mg/51 mg dwa razy na dobę lub 97 mg/103 mg dwa razy na dobę. Dawką docelową dla chorych z NS powinna być dawka 97 mg/103 mg dwa razy na dobę [5].

Należy unikać stosowania leku u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy > 5,4 mmol/l lub skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg.

Nie wolno stosować leku jednocześnie z inhibitorami ACE. Należy przerwać ich stosowanie na minimum 36 godzin przed przyjęciem Entresto.

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Entresto jest też dziedziczny bądź idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy (szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów rasy czarnej, którzy są bardziej predysponowani do tego typu reakcji), obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE bądź ARB (*angiotensin receptor blockers*), ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza, jednoczesne stosowanie z bezpośrednimi inhibitorami reniny (jak aliskiren) u pacjentów z cukrzycą bądź zaburzeniem czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), drugi lub trzeci trymestr ciąży.

Objawy świadczące o nietolerancji leku, takie jak hipotensja, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, są wskazaniem do tymczasowego obniżenia dawki, dostosowania dawek jednocześnie podawanych leków bądź przerwania terapii [6].

## Badania kliniczne

LCZ696 jest lekiem przebadanym na ponad 11 tysiącach chorych. Oceniano wpływ terapii zarówno u chorych z obniżoną, jak i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ale też badano wpływ na funkcje nerek, ośrodkowy układ nerwowy czy poziom glikemii.

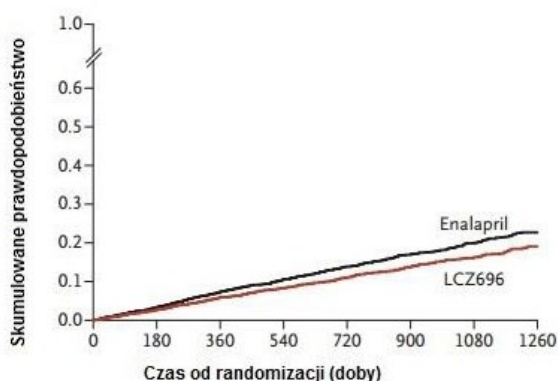
### Badanie PARADIGM-HF — chorzy ze skurczową NS

W badaniu PARADIGM-HF porównywano skuteczność produktu leczniczego Entresto względem enalaprilu w grupie pacjentów spełniających następujące kryteria: wiek > 18 lat, niewydolność serca w klasie NYHA II, III, IV, frakcja wyrzutowa serca wynosząca  $\leq 40\%$  (w wyniku nowelizacji protokołu badania wartość została zmieniona na  $\leq 35\%$ ), wartość BNP  $\geq 150$  pg/ml lub NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml (jeśli byli hospitalizowani w ciągu ostatnich 12 miesięcy odpowiednio: BNP  $\geq 100$  pg/ml lub NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), SBP < 100 mm Hg bądź ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie zostali zakwalifikowani do badania.

Przyjęte pierwszorzędowe punkty końcowe stanowiły: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych bądź hospitalizacja z powodu dekompensacji niewydolności serca.

Pacjenci, którzy spełnili powyższe wymagania i nie wykazali poważnych działań niepożądanych po ekspozycji na badane leki, byli przydzielani metodą randomizacji do dwóch grup. Pierwsza otrzymywała enalapril (n = 4233) w dawce 10 mg dwa razy na dobę, druga — Entresto (n = 4209) w dawce 200 mg dwa razy na dobę.



Rycina 2. Porównanie częstości zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (PARADIGM-HF) [2]

Badanie zgodnie z wcześniej przyjętymi założeniami zostało przerwane po 27 miesiącach ze względu na osiągnięcie korzyści z zastosowanej terapii.

Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono u 558 pacjentów (13,3%) leczonych Entresto i u 693 (16,5%) przyjmujących enalapril, natomiast hospitalizacje w przebiegu niewydolności serca u 537 (12,8%) oraz u 658 (15,6%) chorych [6].

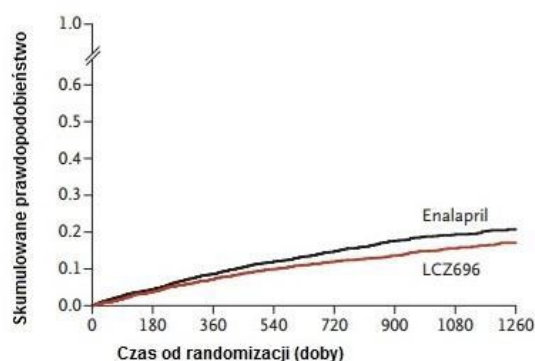
W badaniu oceniono również występowanie pierwszorzędowych punktów końcowych oraz działań niepożądanych wśród pacjentów poddanych terapii Entresto względem pacjentów przyjmujących enalapril, zaklasyfikowanych do poszczególnych grup wiekowych (55, 55–64, 65–74, oraz  $\geq 75$  lat). Wykazano korzyść ze stosowania produktu leczniczego Entresto względem enalaprilu we wszystkich grupach wiekowych. Stosunek częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych oraz działań niepożądanych w obu grupach nie wykazywał statystycznie istotnych zmian wraz ze wzrostem wieku pacjentów [3].

### Subanaliza pacjentów z cukrzycą

Na podstawie wyników z badania PARADIGM-HF oceniono również wpływ Entresto na pacjentów z cukrzycą. W analizie wzięto pod uwagę 3778 chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą (najczęściej cukrzycą typu 2 — 98% badanych) bądź wartością HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Parametrami branyymi pod uwagę w ocenie końcowej był poziom HbA1c, cholesterolu, trójglicerydów, wartości BMI (*Body Mass Index*) oraz włączenie terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi bądź insuliną. Oceny dokonano po rocznej, dwu- oraz trzyletniej obserwacji.

Wykazano, że po rocznej obserwacji poziom HbA1c spadł o 0,26% w grupie pacjentów przyjmujących Entresto oraz o 0,16% w grupie przyjmującej enalapril. Szacowana redukcja wartości utrzymywała się w kolejnych latach.

Zaobserwowano również mniejszą częstość włączenia terapii insuliną w grupie pacjentów przyjmujących



Rycina 3. Porównanie częstości hospitalizacji w przebiegu niewydolności serca (PARADIGM-HF) [6]

Entresto (7% chorych z cukrzycą) względem grupy przyjmującej enalapril (10% chorych z cukrzycą).

Wśród pacjentów poddanych terapii Entresto zgłoszono mniej przypadków włączenia doustnych leków przeciwcukrzycowych względem pacjentów poddanych terapii enalaprilem. Różnica ta nie była jednak statystycznie istotna.

Badanie wykazało wzrost poziomu HDL o 0,02 mmol/l oraz BMI o 0,28 kg/m<sup>2</sup> u pacjentów przyjmujących Entresto względem pacjentów przyjmujących enalapril. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w stężeniu trójglicerydów między grupami.

Dodatkowo w badaniu PARADIGM-HF rozpoznano *de novo* cukrzycę u 39 pacjentów przyjmujących Entresto (na 2741 badanych) i 44 pacjentów przyjmujących enalapril (na 2762 badanych). Podczas obserwacji pacjentów odnotowano 53 epizody hipoglikemii w grupie przyjmującej Entresto i 44 w grupie przyjmującej enalapril [7].

### **Analiza ryzyka ponownej hospitalizacji**

Wyniki z badania PARADIGM-HF posłużyły również jako podstawa do oceny ryzyka ponownej hospitalizacji w przebiegu zaostrzenia niewydolności serca oraz hospitalizacji w przebiegu innych schorzeń w ciągu 30 dni od zakończenia badania u pacjentów poddanych terapii Entresto względem pacjentów przyjmujących enalapril. Wykazano, że w pierwszej grupie ponowna hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca w ciągu 30 dni wystąpiła u 45,2%, a w drugiej 54,8% pacjentów, zaś hospitalizacja w przebiegu innych przyczyn — odpowiednio 17,8% i 21% [8].

### **Analiza ryzyka hiperkaliemii u pacjentów leczonych MRA**

Na podstawie wyników badania PARADIGM-HF oceniono ryzyko wystąpienia epizodów hiperkaliemii u pacjentów wyjściowo przyjmujących MRA oraz u pacjentów, którym włączono MRA w trakcie badania. Wśród pacjentów wyjściowo przyjmujących MRA nie wykazano statystycznie istotnych różnic w częstości występowania epizodów hiperkaliemii w grupie poddanej terapii Entresto względem grupy przyjmującej enalapril. Wśród chorych, którym włączono MRA w trakcie badania, ciężka hiperkaliemia występowała częściej w grupie przyjmującej enalapril niż w grupie przyjmującej Entresto [9].

### **Analiza poziomu amyloidu i występowania objawów otępienia**

Sakubitryl, blokując neprylizynę, zwiększa poziom nie tylko peptydów natiuretycznych, ale również amyloidu beta.

Pacjentów biorących udział w badaniu PARADIGM-HF oceniono również pod kątem występowania działania niepożądanego w postaci objawów związanych

z otępieniem. W tym celu zastosowano Standardized MedDRA Queries, klasyfikując chorych do dwóch grup na podstawie objawów tak zwanej szerokiej (splątanie, senność, amnezja, delirium) i wąskiej (m.in. otępienie w chorobie Alzheimera, otępienie starcze, otępienie naczyniowe). W żadnej z grup nie wykazano znaczącej statystycznie różnicy w występowaniu wyżej wymienionych zaburzeń u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Entresto względem pacjentów przyjmujących enalapril [10].

W 2016 roku w *British Journal of Clinical Pharmacology* opublikowano badanie, w którym oceniono wpływ terapii z zastosowaniem Entresto na zmiany poziomu amyloidu beta w płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniu wzięło udział 43 zdrowych ochotników, którym przez 14 dni podawano Entresto w dawce 400 mg 1 raz na dobę (n = 21) lub placebo (n = 22). W obydwu grupach nie zaobserwowano znaczących różnic w stężeniu izofrom amyloidu beta w płynie mózgowo-rdzeniowym [11].

Wpływ Entresto na zmiany poziomu amyloidu beta zbadano również wśród małp z gatunku *Macaca fascicularis*. Wyniki wskazują, iż sacubitryl/walsartan znacząco obniża poziom A $\beta$  w płynie mózgowo-rdzeniowym, lecz poziom ten powraca do normy po 15 dniach. Badanie to wskazuje na możliwe występowanie mechanizmów kompensacyjnych, regulujących stężenia A $\beta$ , przy stałej blokadzie neprylizyny [12].

### **Analiza przewidywanej długości życia**

W badaniu PARADIGM-HF oceniono przewidywaną długość życia oraz czas wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych wśród pacjentów w różnym wieku stosujących terapię produktem leczniczym Entresto względem pacjentów przyjmujących enalapril. Badanie wykazało średni wzrost przewidywanej długości życia o 1,4 roku i zwiększenie czasu do wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych o 2,1 roku dla pacjenta 55-letniego oraz odpowiednio o 1,3 i 1,6 roku dla pacjenta 65-letniego przyjmującego produkt leczniczy Entresto względem pacjenta przyjmującego enalapril [13].

### **Badanie TITRATION – eskalacja terapii LCZ696**

W 2016 roku opublikowano badanie TITRATION, przeprowadzone na grupie 538 pacjentów z frakcją wyrzutową  $\leq 35\%$ . Oceniano w nim bezpieczeństwo i tolerancję na stopniowo zwiększane, dążące do docelowej, dawki produktu Entresto. Z badania wykluczono pacjentów: z wcześniej udokumentowaną nietolerancją na zalecane docelowe dawki ACEI/ARB, z objawową hipotensją i/lub SBP < 100 mm Hg lub SBP > 180 mm Hg, z eGFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz hospitalizacją w trakcie badania z innych przyczyn niż dekompenacja NS.

Pacjentów, którzy przed badaniem klinicznym nie przyjmowali inhibitora ACE lub ARB bądź przyjmowali różne dawki inhibitora ACE bądź ARB, podzielono metodą randomizacji na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała początkowo produkt leczniczy Entresto w dawce 100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym dawkę zwiększono do docelowej 200 mg dwa razy na dobę. Druga grupa pacjentów otrzymywała produkt leczniczy Entresto w dawce 50 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie zwiększono ją do 100 mg dwa razy na dobę przez trzy tygodnie, by ostatecznie wprowadzić dawkę docelową wynoszącą 200 mg dwa razy na dobę.

Ustalonymi kryteriami oceny tolerancji leku było występowanie u pacjentów hipotensji, zaburzenia funkcji nerek, hiperkaliemii lub obrzęku naczynioruchowego. Badanie wykazało, że pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej ACEI lub ARB albo byli leczeni małymi dawkami ACEI lub ARB, przejawiali lepszą tolerancję Entresto, gdy docelową dawkę osiągnęto w czasie 6 tygodni, w porównaniu z pacjentami, u których dawka docelowa Entresto była uzyskiwana w ciągu 3 tygodni. Dawkę docelową bez konieczności przerywania terapii ani zmniejszenia jej w okresie 12 tygodni osiągnęło łącznie 76% pacjentów. U chorych poddanych stopniowemu zwiększaniu dawki Entresto zaobserwowano mniej przypadków wystąpienia hipotensji i hiperkaliemii, występowały jednak częstsze zaburzenia funkcji nerek. Obrzęk naczynioruchowy wystąpił tylko u jednego chorego z drugiej grupy.

Szczegółowe wyniki badania przedstawiono na rycinie 4 [4].

### Badanie PARAMOUT — chorzy z NS z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory

Założeniem badania PARAMOUT było określenie, czy poziom markerów odpowiadających za włóknienie

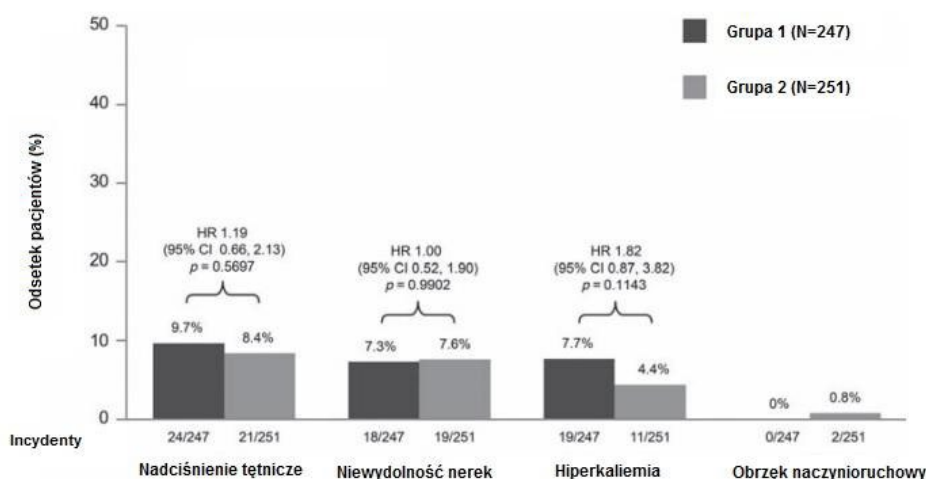
i przebudowę mięśnia sercowego w przebiegu niewydolności serca (NT pro-BNP, sST2, galektyna 3, MMP2, N-terminalny propeptyd kolagenu III) dokładnie koreluje ze stanem i ciężkością objawów oraz czy ich poziom wpływa na odpowiedź na leczenie u pacjentów z HFpEF.

Nie wykryto korelacji zarówno pomiędzy stosowaniem LCZ696 ze zmianami stężenia NT-proBNP, jak i sST2, galektyną 3, MMP2, N-terminalnym propeptyd kolagenu III po 12 tygodniach leczenia. Co więcej, nie obserwowano korelacji pomiędzy terapią a zmianami stężeń markerów również po 36 tygodniach terapii.

Wykazano, że chorzy leczeni Entresto częściej prezentowali zmniejszenie objętości lewego przedsionka po 36 tygodniach leczenia w stosunku do chorych leczonych walsartanem. Pacjenci z niższym poziomem sST2 i Gal-3 znacząco lepiej reagowali na terapię Entresto względem walsartanu w porównaniu z pacjentami z wyjściowo wyższym poziomem tych biomarkerów [14].

### Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek

Produkt leczniczy Entresto został również przebadany w innych jednostkach chorobowych niż NS. Przykładem jest opublikowane w 2016 roku przez UK-HARP badanie przeprowadzone na 414 chorych, leczonych Entresto (200 mg/dobę) i irbesartanem (300 mg/dobę) dotyczące porównania skuteczności leczenia tymi lekami u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Peptydy natriuretyczne poprawią przepływ w naczyniach nerkowych oraz zmniejszą ciśnienie w naczyniach kłębuszków nerkowych, stąd uważa się, że inhibitory neprylizyny mogą być skuteczne w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek. Pierwszorzędowy punkt końcowy tego badania to porównanie wpływu obydwu produktów na GFR po 12 miesiącach terapii, natomiast drugorzędowym punktem końcowym była ocena parametrów, takich jak wskaźnik albumina kreatynina, zmiany eGFR



Rycina 4. Porównanie występowania incydentów po terapii Entresto w dwóch grupach o różnym schemacie dawkowania. Grupa 1: schemat dwustopniowy. Grupa 2: schemat trójstopniowy [4]

podczas całego badania oraz ocena bezpieczeństwa i tolerancji Entresto u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Obecnie opracowywane są wyniki badania, które mają dostarczyć informacji o krótkoterminowym wpływie Entresto na funkcję nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, o bezpieczeństwie i tolerancji leku oraz o zmianie poziomów biomarkerów oceniających funkcję nerek i serca [15].

### Analiza chorych z różnym wyjściowym SBP

W badaniu RATIO porównano działanie Entresto (400 mg/dobę) z walsartanem (320 mg/dobę), walsartanem podawanym z placebo oraz z sakubitrylem podawanym w zwiększających się dawkach (50, 100, 200 i 400 mg/dobę) u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym nadciśnieniem skurczowym.

Badanie wykazało, że Entresto skuteczniej obniża skurczowe ciśnienie tętnicze względem walsartanu. Nie zaobserwowano znaczących różnic między efektem działania Entresto, a walsartanu i sakubitrylu podawanych jednocześnie [16].

Skuteczność produktu leczniczego Entresto względem enalaprilu porównano również w grupach chorych klasyfikowanych pod względem wyjściowego SBP (< 110, 110–120, 120–130, 130–140, ≥ 140 mm Hg). Podczas badania zaobserwowano wzrost SBP u pacjentów z wyjściowo niższym oraz spadek SBP u pacjentów z grup z wyższym SBP. Produkt leczniczy Entresto zmniejszał ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych punktów końcowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych bądź hospitalizacja z powodu dekomensacji niewydolności serca) w jednakowym stopniu u pacjentów z wyżej wymienionych grup. Wykazano większe ryzyko hipotensji w grupie pacjentów z SBP < 110 mm Hg [17].

### Podsumowanie

Produkt leczniczy Entresto, mimo że jest nowym produktem na rynku farmaceutycznym, znalazł już dla siebie miejsce w obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej, objawowej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, jako alternatywa dla pacjentów nietolerujących terapii ACEI bądź ARB. Badania kliniczne dotyczące leku wykazały zarówno jego bezpieczeństwo, jak i tolerancję w licznej grupie pacjentów, pozwalają też wskazać chorych, u których korzyści ze stosowania Entresto będą największe. Entresto dzięki swojemu innowacyjnemu, dwutorowemu mechanizmowi działania jest lekiem, którego potencjalne, długofalowe korzyści nie zostały jeszcze przebadane, co otwiera pole dla dalszych badań klinicznych. Mimo że produkt stanowi nowość rynkową, powinien zostać rozważony w przebiegu terapii.

### Piśmiennictwo

1. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Polska*. 2016; 74(10): 1037–1147, doi: [10.5603/kp.2016.0141](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0141).
2. Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2-Volume Set, 10th Edition*.
3. Jhund P, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*. 2015; 36(38): 2576–2584, doi: [10.1093/eurheartj/ehv330](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv330).
4. Senni M, McMurray JJV, 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(9): 1193–1202, doi: [10.1002/ejhf.548](https://doi.org/10.1002/ejhf.548), indexed in Pubmed: [27170530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27170530/).
5. Charakterystyka produktu leczniczego.
6. McMurray J, Packer M, Desai A, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014; 371(11): 993–1004, doi: [10.1056/nejmoa1409077](https://doi.org/10.1056/nejmoa1409077).
7. Seferovic J, Claggett B, Seidemann S, 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 Diabet, Endocrinol*. 2017; 5(5): 333–340, doi: [10.1016/s2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30087-6).
8. Desai AS, Claggett BL, Packer M, et al. PARADIGM-HF Investigators. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(3): 241–248, doi: [10.1016/j.jacc.2016.04.047](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.04.047), indexed in Pubmed: [27417000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27417000/).
9. Desai AS, Vardeny O, Claggett BB, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(1): 79–85, doi: [10.1001/jamacardio.2016.4733](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4733), indexed in Pubmed: [27842179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842179/).
10. Cannon JA, Shen Li, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(1): 129–137, doi: [10.1002/ejhf.687](https://doi.org/10.1002/ejhf.687), indexed in Pubmed: [27868321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27868321/).
11. Langenickel TH, Tsubouchi C, Ayalasomayajula S, et al. The effect of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on amyloid-β concentrations in cerebrospinal fluid in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(5): 878–890, doi: [10.1111/bcp.12861](https://doi.org/10.1111/bcp.12861), indexed in Pubmed: [26663387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26663387/).
12. Schoenfeld H, West T, Verghese P, et al. The effect of angiotensin receptor neprilysin inhibitor, sacubitril/valsartan, on central nervous system amyloid-β concentrations and clearance in the cynomolgus monkey. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2017; 323: 53–65, doi: [10.1016/j.taap.2017.03.014](https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.03.014).
13. Claggett BB, Packer M, McMurray JJ, et al. Estimating the Long-Term Treatment Benefits of Sacubitril-Valsartan. *N Engl J Med*. 2015; 373(23): 2289–2290, doi: [10.1056/NEJMc1509753](https://doi.org/10.1056/NEJMc1509753), indexed in Pubmed: [26630151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26630151/).
14. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, et al. Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators.

- 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(1), doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551), indexed in Pubmed: [26754625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754625/).
15. UK HARP-III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)- III-rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/ndt/gfw321](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw321), indexed in Pubmed: [27646835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646835/).
16. Izzo JL, Zappe DH, Jia Y, et al. Efficacy and Safety of Crystalline Valsartan/Sacubitril (LCZ696) Compared With Placebo and Combinations of Free Valsartan and Sacubitril in Patients With Systolic Hypertension: The RATIO Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2017; 69(6): 374–381, doi: [10.1097/FJC.0000000000000485](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000485), indexed in Pubmed: [28338503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338503/).
17. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2017; 38(15): 1132–1143, doi: [10.1093/eurheartj/ehw570](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw570), indexed in Pubmed: [28158398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158398/).

---

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Agnieszka Pawlak  
Klinika Kardiologii Inwazyjnej CSK MSWiA  
ul. Woloska 137, 02–507 Warszawa  
tel.: (022) 508–11–00  
e-mail: a.pawlak1@wp.pl