

¹ Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu² Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Sakubitryl/walsartan w terapii nadciśnienia tętniczego

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Głuszek J, Kosicka T, Sacubitril/valsartan in therapy of hypertension. *Arterial Hypertens.* 2017; 21(2): 99–104.
DOI: 10.5603/AH.2017.0013. Należy cytować wersję pierwotną.

Streszczenie

W ostatnich latach wprowadzono do leczenia przewlekłej niewydolności serca nowy, bardzo obiecujący lek — sakubitryl/walsartan. Lek ten jest skuteczniejszy w zapobieganiu klinicznej progresji choroby u pacjentów z niewydolnością niż enalapril i zmniejsza potrzebę hospitalizacji o ponad 20%. Jednocześnie wykazano, że obniża on ciśnienie tętnicze, szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Lek ten jest inhibitorem neprylizyny, enzymu, który rozkłada czynniki natriuretyczne. Czynniki natriuretyczne (ANP, BNP, CNP) zwiększają diurezę i natriurezę, zmniejszają aktywność układu współczulnego, rozszerzają naczynia krwionośne i hamują włóknienie. W kilku badaniach wykazano, że leczenie sakubitrilem/ walsartanem istotnie bardziej obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadwrażliwością na sól lub z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie niż w obserwowano w przypadku walsartanu lub amlodipiny. Ponadto wykazano korzystne działanie tego leku na centralne ciśnienie tętnicze i czynność nerek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Lek ten rzadziej niż enalapril prowadzi do hiperkaliemii u pacjentów stosujących równocześnie inhibitory receptorów mineralokortykoidowych. Sakubitryl/walsartan jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków hamujących neprylizynę, która prawdopodobnie w przyszłości będzie często stosowana w terapii nadciśnienia tętniczego.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, czynniki natriuretyczne, sakubitryl/walsartan

Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2017, tom 3, nr 1–2, strony: 56–61

W ostatnich 30 latach do terapii nadciśnienia tętniczego nie wprowadzono żadnej nowej grupy leków hipotensyjnych. Od wielu już lat w wytycznych Towarzystw Nadciśnienia Tętniczego niezmiennie wymieniane są te same grupy preparatów jako leków pierwszego wyboru. Pojawiły się, co prawda, na polskim rynku farmaceutycznym nowe preparaty charakteryzujące się mniejszymi działaniami niepożądanymi (np. lerkanidipina czy zofenopril, lecz należą one do znanych już dawno antagonistów wapnia czy inhibitorów konwertazy angiotensyny. Postęp w terapii nadciśnienia polega na umiejętnym łączeniu leków z różnych grup znanych już preparatów hipotensyjnych, co zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza występowanie objawów niepożądanych.

Niedawno do kardiologii został wprowadzony nowy lek skuteczny w terapii niewydolności serca [1]. Lekiem tym jest sakubitryl/walsartan (Entresto Novartis, dostępny już w Polsce). Zasluguje on na szczególną uwagę także hipertensjologów, gdyż znacznie obniża ciśnienie tętnicze. Wchodzący w skład tego leku inhibitor neprylizyny hamuje degradację biologicznie aktywnych czynników natriuretycznych, co powoduje nasilenie diurezy i relaksację naczyń krwionośnych. Neprylizyna (zwana inaczej obojętną endopeptydazą — NEP) jest metaloendopeptydazą związaną z błoną komórkową i jest szeroko rozpowszechniona w tkankach ustrojowych, a szczególnie w rąbku szczoteczkowym proksymalnych kanalików nerkowych [2]. Zasadnicza funkcja tego związku polega na enzymatycznym degradowaniu czynników

Adres do korespondencji: dr n. med. Teresa Kosicka
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych UM im.
Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: + 48 61 854-90-90; faks: + 48 61 854-90-90
e-mail: tkosicka@poczta.fm

 Copyright © 2017 Via Medica, ISSN 1428-5851

natriuretycznych, a także endoteliny-1, substancji P, gastryny oraz białka beta-amyloidu [3]. Obecnie znane są trzy peptydy natriuretyczne, a mianowicie przedsionkowy czynnik natriuretyczny — ANP (*atrial natriuretic peptide*), mózgowy czynnik natriuretyczny (BNP, *brain natriuretic peptide*) oraz czynnik natriuretyczny typu C (CNP, *C-type natriuretic factor*) [4]. Czynnik natriuretyczny typu A i typu B syntetyzowany jest przede wszystkim w kardiomiocytach w odpowiedzi na rozciąganie mięśnia sercowego. Czynnik natriuretyczny typu C syntetyzowany jest głównie w komórkach śródbłonna. Czynnik natriuretyczny typu B syntetyzowany jest także przez kardiocyty i zapobiega zwłóknieniu mięśnia sercowego [2]. Wszystkie powyższe czynniki natriuretyczne wywierają działanie poprzez drugi przekaznik, jakim jest cykliczny guanozyno 3-5-monofosforan (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*), nasilają diurezę i natriurezę, rozszerzają naczynia krwionośne, a ponadto zmniejszają napięcie układu sympatycznego oraz hamują włóknienie [5, 6]. Wyniki ostatnich badań wskazują na wpływ czynników natriuretycznych na wzrost i proliferację komórek śródbłonna, poprzez zmniejszenie wpływu takich aterogennych czynników, jak proliferacja, apoptoza, angiogeneza i zapalenie. Coraz więcej danych przemawia za tym, że w nadciśnieniu tętniczym — podobnie jak w niewydolności serca — istnieje niedobór czynników natriuretycznych [2]. Wysoki poziom BNP w surowicy krwi w odpowiedzi na przewodnienie jest niewystarczający z uwagi na upośledzoną aktywność tych związków w niewydolności serca. Badania wskazują, że również w nadciśnieniu tętniczym zaburzony jest proces syntezy BNP z prekursorowego pro-BNP, co prowadzi do zmniejszonej biologicznej aktywności tego hormonu [2].

Biologicznie aktywny ANP rozszerza naczynia krwionośne doprowadzające krew do kłębuszków nerkowych (naczynia aferentne) i zwęża naczynia eferentne, co zwiększa filtrację kłębuszkową i diurezę [7]. Ponadto związek ten powoduje relaksację komórek mezangialnych i zwiększa powierzchnię filtracyjną. U zwierząt pozbawionych genu odpowiedzialnego za syntezę pro-ANP rozwija się sodowrażliwe nadciśnienie tętnicze oraz pojawia się skłonność do przerostu serca, udarów mózgu i uszkodzenia nerek [8]. Ponowne wprowadzenie tego genu zmniejsza wysokość ciśnienia tętniczego i zapobiega uszkodzeniom narządowym [9].

Stężenie neprylizyny (zwanej także neutralną endopeptydą) istotnie koreluje z nasileniem niewydolności serca i śmiertelnością [10]. Z tego powodu podejmowano próby zsyntetyzowania inhibitora neprylizyny i zastosowania go jako leku zmniejszającego

ryzyko tych powikłań. Jednym z pierwszych takich związków był kandoxatrilat. Lek ten zwiększał stężenie czynników natriuretycznych (ANP, BNP, CNP) oraz diurezę, lecz nie obniżał ciśnienia tętniczego, prawdopodobnie przez jednoczesny wzrost endoteliny i angiotensyny II [11]. Kolejnym lekiem był omapatrilat będący połączeniem neprylizyny i inhibitora konwertazy angiotensyny. Lek ten w badaniu IMPRESS zmniejszał śmiertelność sercowo-naczyniową, lecz nie został zatwierdzony do rutynowego stosowania przez *US Food and Drug Administration* z powodu dużego ryzyka rozwoju obrzęku naczynioruchowego, jaki obserwowano w badaniach OCTAVE i OVERTURE [12]. Dopiero połączenie inhibitora neprylizyny z walsartanem istotnie zmniejszyło działania niepożądane przy jednocześnie wysokiej skuteczności tego leku w przewlekłej niewydolności serca i, jak na to wskazują wyniki ostatnich badań, także w nadciśnieniu tętniczym.

Najpierw w badaniach doświadczalnych na szczurach rasy SHR (spontanicznie rozwijających sodowrażliwe nadciśnienie tętnicze) sakubitrił/walsartan powodował większy spadek ciśnienia tętniczego w porównaniu z samym walsartanem [13]. Zwiększał on także nerkowe wydalanie sodu i hamował aktywność układu sympatycznego. Ponadto stwierdzono znaczne zmniejszenie niekorzystnej przebudowy serca, zmniejszenie natężenia zmian zapalnych oraz poprawę funkcji śródbłonna w porównaniu z walsartanem [13]. Mura i wsp. wykazali, że sakubitrił nie tylko istotnie zwiększa wydalanie ANP i BNP, lecz także zmniejsza syntezę aldosteronu w hodowli tkankowej komórek kory nadnerczy [14].

Inhibitor neprylizyny sakubitrił jest prolekiem oznaczonym jako AHU377. Po doustnym przyjęciu lek ten szybko metabolizuje się do aktywnego inhibitora neprylizyny, oznaczanego jako LBQ657 [15]. Maksymalne stężenie tego ostatniego związku obserwuje się po 2 godzinach, a półokres trwania wynosi 11,5 godziny. Maksymalne stężenie walsartanu w surowicy krwi i jego półokres trwania są bardzo zbliżone i wynoszą odpowiednio 1,5 godziny i 10 godzin. Dane te wskazują, że najlepszym dawkowaniem LCZ696 jest podawanie go 2 razy na dobę. Po podaniu sakubitriłu/walsartanu we krwi obserwuje się wzrost stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny oraz reniny i angiotensyny II w odpowiedzi na podanie walsartanu [15]. Gan i wsp. oceniali wpływ wieku i płci na farmakokinetykę tego leku podawanego w dawce 400 mg/dobę 19 zdrowym mężczyznom i 17 kobietom. Wśród tych osób 18 badanych było w wieku 18–45 lat i 18 badanych w wieku 65 i więcej lat. Półokres trwania leku był o 30% dłuższy u osób w wieku podeszłym,

a maksymalne stężenie leku we krwi było bardzo podobne w obu grupach. Maksymalne stężenie walsartanu było o 30% wyższe u osób starszych. Wszystkie badane parametry farmakologiczne były jednakowe u mężczyzn i u kobiet. Autorzy konkludują, że płeć i wiek badanych nie odgrywają istotnej roli w dawkowaniu tego leku [16].

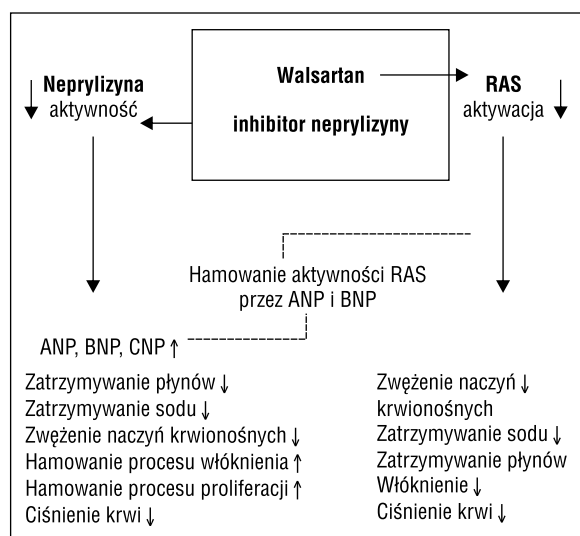
W badaniu PARADIGM-HF, obejmującym 8000 chorych z niewydolnością serca, terapia sakubitrilem/walsartanem obok bardzo znacznej, istotnej statystycznie, poprawy niewydolności serca i spadku śmiertelności obserwowano również niewielki spadek ciśnienia tętniczego, wynoszący średnio 9,3/4,9 mm Hg po 12 tygodniach terapii [1]. Natomiast u chorych leczonych tylko enalaprilem spadek ciśnienia tętniczego był istotnie niższy ($p < 0,05$) i wynosił 2,9/2,1 mm Hg. Po 36 tygodniach leczenia analogiczne spadki wynosiły 7,5/5,1 mm Hg i 1,5/0,3 mm Hg. Zauważono, że u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym sakubitрил/walsartan nie obniżał ciśnienia tętniczego, natomiast spadki ciśnienia były tym większe, im wyższe było ciśnienie wyjściowe. W wieloośrodkowym badaniu PARAMETER, obejmującym 454 chorych w wieku powyżej 60 lat z nadciśnieniem tętniczym i ciśnieniem tętna powyżej 60 mm Hg, porównywano wpływ sakubitriлу/walsartanu w dawce 400 mg/dobę z olmesartanem w dawce 80 mg/dobę na ciśnienie centralne w aorcie [17]. Po 12 tygodniach takiej terapii wykazano, że sakubitрил/walsartan istotnie bardziej redukował skurczowe ciśnienie centralne (o 12,6 mm Hg) w stosunku do olmesartanu, który zmniejszał skurczowe ciśnienie centralne tylko o 8,9 mm Hg ($p < 0,01$). Skurczowe ciśnienie mierzone na ramio-

nach spadło odpowiednio o 13,7 i 9,9 mm Hg. Po sakubitriлу/walsartanie istotnie więcej zmniejszyły się również ciśnienie tętna [17].

Wang i wsp. porównywali diurezę i natriurezę pod wpływem sakubitriлу/walsartanu i walsartanu u 72 chorych z sodowrażliwym nadciśnieniem tętniczym [18]. W tym podwójnie ślepych randomizowanym badaniu wykonanym metodą *cross-over* sodowrażliwe nadciśnienie tętnicze rozpoznawano wówczas, jeśli średnie ciśnienie tętnicze (MAP) wzrastało przynajmniej o 10% po zmianie diety zawierającej 50 mmol sodu na dietę zawierającą 320 mmol sodu na dobę stosowaną przez 7 dni. Sakubitрил/walsartan podawano w dawce 400 mg/dobę, a walsartan w dawce 320 mg/dobę przez 28 dni. Diurezę badano pierwszego dnia po 6 i 24 godzinach po podaniu leków i tę samą procedurę stosowano 28. dnia terapii. Pierwszego dnia w obu pomiarach sakubitрил/walsartan w większym stopniu zwiększył diurezę i natriurezę niż walsartan. Natomiast po 28 dniach diureza i natriureza po sakubitriлу/walsartanie i walsartanie nie różniły się. Dane te przemawiają za tym, że badany lek zwiększa nerkowe wydalanie sodu jedynie początkowo i że działanie to słabnie i zanika po miesiącu terapii [18].

Japońscy badacze, Kario i wsp., podali sakubitрил 32 chorym z ciężkim nadciśnieniem tętniczym dotychczas nieleczonych lub niebiorących leków od 4 tygodni [19]. Kryterium włączenia do badania stanowiły wartości ciśnienia skurczowego wyższe niż 180 mm Hg lub rozkurczowego — wyższe niż 110 mm Hg. Początkowa dawka sakubitriлу wynosiła 200 mg/dobę. Jeśli ciśnienie tętnicze nie obniżyło się poniżej 160/100 mm Hg, dawkę leku zwiększano do 400 mg/dobę. Jeśli ciśnienie tętnicze po 4 tygodniach nie obniżyło się poniżej 140/90 mm Hg dodawano inne leki hipotensyjne, z wyjątkiem inhibitorów konwertazy angiotensyny i sartanów. Średnie ciśnienie skurczowe wyjściowo wynosiło 173,4 mm Hg, a rozkurczowe 112,4 mm Hg. Już po tygodniu terapii ciśnienie skurczowe zmniejszyło się o 18,7, a rozkurczowe o 10,3 mm Hg. Po 4 tygodniach terapii sakubitriłem wynosiło ono 150,3 a rozkurczowe 98,5 mm Hg. Po 8 tygodniach złożonej terapii wartości ciśnienia wynosiły 138,1/90,3 mm Hg. Lek był dobrze tolerowany, jedynie niektórzy chorzy zgłaszali nieżyt nosowo-gardłowy [19].

W dużej grupie, liczącej 389 chorych z nadciśnieniem tętniczym, Kario i wsp. oceniali efekt różnych dawek sakubitriлу i placebo na wartości ciśnienia tętniczego mierzonego metodą ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*). Zarówno dawki leku wynoszące 100 mg, 200 mg, jak i 400 mg/dobę istotnie statystycznie bardziej obniżały w pomiarach



Rycina 1. Mechanizm działania leku sakubitрил/walsartan

klinicznych ciśnienie tętnicze niż placebo ($p < 0,0001$). W badaniu ABPM obserwowano również znamienne spadki ciśnienia zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy. Nie stwierdzono poważniejszych objawów niepożądanych, w szczególności u żadnego chorego nie wystąpił obrzęk naczynioruchowy [20].

Największą, bo liczącą 1328 grupę chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych sakubitrilem/walsartanem, badali Ruilope i wsp. [21]. Autorzy ci porównywali wpływ tego leku w dawce 100, 200 i 400 mg/dobę z wpływem walsartanu w dawce 80, 160, i 320 mg/dobę oraz z placebo na wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego. Po 8 tygodniach badania testowany lek nieznacznie, lecz istotnie statystycznie bardziej niż walsartan obniżał ciśnienie rozkurczowe. U 3 chorych wystąpiły poważne objawy niepożądane, które jednak okazały się niezwiązane z badanym lekiem [21].

Najdłuższe badanie, bo trwające 52 tygodnie, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa LCZ696 przeprowadzili na grupie 341 chorych z nadciśnieniem tętniczym Supasyndh i wsp. [22]. Chorzy, u których ciśnienie tętnicze nie normalizowało się po dawce sakubitrilu/walsartanu 400 mg 2 razy dziennie, dodatkowo otrzymywali amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Po 52 tygodniach ciśnienie tętnicze obniżyło się o 24,7/16,2 mm Hg. U 75% uzyskano obniżenie ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. U 18,2% badanych wystąpiły objawy nieżytu nosogardzieli, 8,8% chorych skarżyło się na zawroty głowy. U jednego chorego wystąpił obrzęk naczynioruchowy [22].

Cytowany już Wang w innym badaniu porównywał skuteczność i bezpieczeństwo łącznego podawania LCZ696 z amlodypiną w dawce 5 mg oraz samej amlodypiny w dawce 5 mg u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których sama amlodypina w tej dawce nie okazała się lekiem skutecznym [23]. Po 8 tygodniach takiej terapii u 165 chorych ciśnienie tętnicze po sakubitrilu/walsartanie i amlodypinie spadło w badaniu ABPM o 13 mm Hg, a po samej amlodypinie u kolejnych 160 chorych o 0,8 mm Hg. Ciśnienie tętna zmniejszyło się odpowiednio o 5,8 vs. 0,6 mm Hg. Objawy niepożądane pojawiły się z równą częstością po obu sposobach leczenia.

Nadciśnienie tętnicze bardzo często towarzyszy przewlekłym chorobom nerek. Według Konta i wsp. u 58% pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek występuje nadciśnienie tętnicze, u osób bez zmian w nerkach nadciśnienie stwierdza się w 42% [24]. Ponadto nadciśnienie to jest często odporne na terapię hipotensyjną i jedynie u 22% chorych udaje się uzyskać normalizację ciśnienia w przeciwieństwie do osób bez zmian w nerkach, u których prawidłowe wartości ciśnienia uzyskuje się w 44% przypadków [24].

Ito i wsp. postanowili sprawdzić skuteczność i bezpieczeństwo sakubitrilu/walsartanu u chorych z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością nerek [25]. Wyjściowe ciśnienie tętnicze badanych chorych wynosiło 151,6/86,9 mm Hg, GFR był niższy niż 60 ml/minutę, a u 21% badanych zawierał się między 15 a 30 ml/minutę. Po 8 tygodniach leczenia w początkowej dawce 200 i docelowej 400 mg sakubitrilem/walsartanem ciśnienie tętnicze obniżyło się o 20,5/8,3 mm Hg. Spadek ciśnienia był największy w pierwszych dwóch tygodniach, nieco mniejszy w kolejnych 14 dniach, a następnie wartości ciśnienia nie zmieniały się do końca badania. Średnia geometryczna wydalania białka zmniejszyła się o 15,1%. Zwiększył się odsetek chorych z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym [25]. Nie obserwowano istotnych zmian stężenia kreatyniny, mocznika i potasu w surowicy krwi. Autorzy tego badania przypuszczają, że korzystny wpływ leku u chorych ze znaczną niewydolnością nerek spowodowany jest wzrostem przepływu krwi w rdzeniu nerki. Nie wystąpiły również groźne objawy niepożądane, tylko u jednego chorego lek odstawiono z powodu pojawienia się u niego bólów głowy. Żaden chory nie skarżył się też na zawroty głowy i obrzęk naczynioruchowy.

Celem badania Voors i wsp. była ocena wpływu sakubitrilu/walsartanu na parametry nerkowe u chorych z niewydolnością serca z zachowaną funkcją skurczową [26]. Badaniem objęto 301 chorych, których losowo przydzielono do terapii sakubitrilem/walsartanem lub tylko walsartanem. U wszystkich badanych oceniano stężenie kreatyniny i cystatyny C w surowicy krwi, sączenie kłębuszkowe oraz wydalanie albumin z moczem wyjściowo, po 12 i po 36 tygodniach leczenia. Istotne pogorszenie funkcji nerek określano jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi o 0,3 mg% i/lub wzrost o > 25%. Wyjściowe sączenie kłębuszkowe wynosiło $65,4 \pm 20,4$ ml/minutę. Zmniejszyło się ono po sakubitrilu/walsartanie mniej niż po walsartanie, odpowiednio 1,5 vs. 5,2 ml/minutę ($p = 0,002$). Istotne pogorszenie funkcji nerek wystąpiło po sakubitrilu/walsartanie u 12% badanych, a po walsartanie u 18% leczonych. Po 36 tygodniach terapii średnia geometryczna wydalania białka z moczem wzrosła z 2,4 do 2,9 mg/mmol kreatyniny, natomiast po walsartanie nie zmieniała się (z 2,1 do 2 mg/mmol kreatyniny [$p = 0,016$]). Tak więc, parametry nerkowe po leczeniu LCZ w porównaniu z walsartanem wypadły zdecydowanie lepiej, z wyjątkiem zwiększonego wydalania białka z moczem. Ten ostatni parametr uważany jest za ważny wskaźnik prognostyczny; wzrost wydalania białka z moczem zwykle jest wyrazem pogorszenia funkcji nerek [26]. Część autorów uważa jednak, że zwięks-

szony białkomocz sugeruje zwiększoną przepuszczalność kłębuszka nerkowego pod wpływem czynników natriuretycznych i nie ma związku z ewentualnym pogorszeniem czynności nerek [27–29]. Metaanaliza sporządzona przez Bodey i wsp. wykazała, że omapatrilat (IMPRES, OVERTURE, lub sakubitri/ /walsartan (PARADIGM-HF i PARAMOUNT) zmniejszają o 32% ryzyko uszkodzenia nerek w porównaniu z inhibitorem konwertazy lub sartanem [30]. Badanie UK HARP III zaplanowano, aby wyjaśnić ostatecznie wpływ inhibitora neprylizyny na funkcje nerek u chorych z niewydolnością tego narządu [31].

Sakubitri/ /walsartan charakteryzuje się dodatkowo korzystnym wpływem na insulinooporność. Jordan i wsp. przez 8 tygodni podawali sakubitri/ /walsartan w dawce 400 mg/dobę lub amlodypinę w dawce 10 mg/dobę chorym z nadciśnieniem tętniczym i otyłością [32]. Insulinowrażliwość oceniano metodą klamry metabolicznej. Terapia sakubitrilem/ /walsartanem istotnie zwiększała insulinowrażliwość, a leczenie amlodypiną nie miało wpływu na jej wielkość [32]. Diuretyki i beta-blokery często stosowane w nadciśnieniu tętniczym zwiększają insulinooporność i sprzyjają rozwojowi cukrzycy u tak leczonych chorych. Terapia sakubitrilem/ walsartanem pozbawiona jest tego niebezpieczeństwa i prawdopodobnie może zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2. Chorzy z niewydolnością serca, a także pacjenci z nadciśnieniem tętniczym często leczeni są antagonistą receptora mineralokortykoidów (np. spironolaktonami, eplerenonem) oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. Takie postępowanie często prowadzić może do groźnej hiperkaliemii. Desai i wsp. porównywali częstość wystąpienia tego powikłania (potas powyżej 6 mEq/l) u chorych leczonych z dodatkowo podawanym sakubitrilem/ walsartanem lub bez tego leku [33]. Hiperkaliemia wystąpiła istotnie rzadziej u chorych leczonych dodatkowo sakubitrilem/ walsartanem (HR 1,37; $p = 0,02$).

Niektórzy badacze wysuwają obawy związane z tym, że sakubitri/ walsartan hamuje działanie enzymu rozkładającego beta-amyloid, co może prowadzić do przyspieszenia progresji choroby Alzheimera [34]. Co prawda, w badaniu PARADIGM-HF nie wykazano istotnie częstszego występowania demencji u chorych leczonych LCZ w porównaniu z terapią enalaprilem (0,36% vs. 0,29%), jednak konieczne są dalsze długoterminowe badania, które wyjaśnią, czy takie niebezpieczeństwo istotnie może zagrozić chorym leczonym tym lekiem.

Jak wynika z powyższego przeglądu literatury, prawdopodobnie sakubitri/ walsartan będzie z powodzeniem stosowany nie tylko u chorych z niewydolnością serca, lecz także wzbogaci arsenal

leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. LCZ jest pierwszym lekiem hamującym neprylizynę i można się spodziewać, że w niedługiej przyszłości pojawią się kolejne leki z tej grupy, które będą jeszcze bardziej skuteczne w terapii nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

1. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015; 131(1): 54–61, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748), indexed in Pubmed: [25403646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403646/).
2. Kobalava Z. The role of natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Hypertens*. 2016; 34(Suppl 1 ISH2016 Abstract Book): e377.
3. Benigni A, Zoja C, Zatelli C, et al. Vasopeptidase inhibitor restores the balance of vasoactive hormones in progressive nephropathy. *Kidney Int*. 2004; 66(5): 1959–1965, doi: [10.1111/j.1523-1755.2004.00982.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00982.x), indexed in Pubmed: [15496167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15496167/).
4. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*. 2013; 34(12): 886–893c, doi: [10.1093/eurheartj/ehs262](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs262), indexed in Pubmed: [22942338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22942338/).
5. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, et al. Molecular biology of the natriuretic peptide system: implications for physiology and hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(3): 419–426, doi: [10.1161/01.HYP.0000258532.07418.f8](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000258532.07418.f8), indexed in Pubmed: [17283251](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17283251/).
6. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev*. 2006; 27(1): 47–72, doi: [10.1210/er.2005-0014](https://doi.org/10.1210/er.2005-0014), indexed in Pubmed: [16291870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16291870/).
7. Voors AA, Gori M, Liu LCY, et al. PARAMOUNT Investigators. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17(5): 510–517, doi: [10.1002/ejhf.232](https://doi.org/10.1002/ejhf.232), indexed in Pubmed: [25657064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657064/).
8. Melo LG, Veress AT, Chong CK, et al. Salt-sensitive hypertension in ANP knockout mice: potential role of abnormal plasma renin activity. *Am J Physiol*. 1998; 274(1 Pt 2): R255–R261, indexed in Pubmed: [9458926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9458926/).
9. Lin KF, Chao J, Chao L. Atrial natriuretic peptide gene delivery reduces stroke-induced mortality rate in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 1999; 33(1 Pt 2): 219–224, indexed in Pubmed: [9931108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9931108/).
10. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(7): 657–665, doi: [10.1016/j.jacc.2014.11.048](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.048), indexed in Pubmed: [25677426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677426/).
11. McDowell G, Nicholls DP. The endopeptidase inhibitor, candoxatril, and its therapeutic potential in the treatment of chronic cardiac failure in man. *Expert Opin Investig Drugs*. 1999; 8(1): 79–84, doi: [10.1517/13543784.8.1.79](https://doi.org/10.1517/13543784.8.1.79), indexed in Pubmed: [15992061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15992061/).

12. 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(2): 103–111, indexed in Pubmed: [14751650](#).
13. Kusaka H, Sueta D, Koibuchi N, et al. LCZ696, Angiotensin II Receptor-Nepriylsin Inhibitor, Ameliorates High-Salt-Induced Hypertension and Cardiovascular Injury More Than Valsartan Alone. *Am J Hypertens.* 2015; 28(12): 1409–1417, doi: [10.1093/ajh/hpv015](#), indexed in Pubmed: [25762811](#).
14. Miura SI, Suematsu Y, Matsuo Y, et al. The angiotensin II type 1 receptor-nepriylsin inhibitor LCZ696 blocked aldosterone synthesis in a human adrenocortical cell line. *Hypertens Res.* 2016; 39(11): 758–763, doi: [10.1038/hr.2016.72](#), indexed in Pubmed: [27334058](#).
15. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(4): 401–414, doi: [10.1177/0091270009343932](#), indexed in Pubmed: [19934029](#).
16. Gan Lu, Langenickel T, Petruck J, et al. Effects of age and sex on the pharmacokinetics of LCZ696, an angiotensin receptor nepriylsin inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2016; 56(1): 78–86, doi: [10.1002/jcph.571](#), indexed in Pubmed: [26073563](#).
17. 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(3): 411–420, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08556](#), indexed in Pubmed: [28093466](#).
18. Wang TD, Tan RS, Lee H, et al. Treatment with LCZ696 compared to AT-1 receptor blockade is associated with non-sustained increases of natriuresis and diuresis in Asian patients with salt-sensitive hypertension. *J Hypertens.* 2015; 33 Suppl 1: e124, doi: [10.1097/01.hjh.0000467685.39554.d4](#), indexed in Pubmed: [26102721](#).
19. Kario K, Tamaki Y, Okino N, et al. LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor: The First Clinical Experience in Patients With Severe Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016; 18(4): 308–314, doi: [10.1111/jch.12667](#), indexed in Pubmed: [26402918](#).
20. Kario K, Sun N, Chiang FT, et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor nepriylsin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2014; 63(4): 698–705, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002](#), indexed in Pubmed: [24446062](#).
21. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and nepriylsin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010; 375(9722): 1255–1266, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61966-8](#), indexed in Pubmed: [20236700](#).
22. Supasyndh O, Sun N, Kario K, et al. Long-term (52-week) safety and efficacy of Sacubitril/valsartan in Asian patients with hypertension. indexed in Pubmed: [27853163](#).
23. Wang JG, Yukisada K, Sibulo A, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *J Hypertens.* 2017; 35(4): 877–885, doi: [10.1097/HJH.0000000000001219](#), indexed in Pubmed: [28030431](#).
24. Konta T, Ikeda A, Ichikawa K, et al. Blood pressure control in a Japanese population with chronic kidney disease: a baseline survey of a nationwide cohort. *Am J Hypertens.* 2012; 25(3): 342–347, doi: [10.1038/ajh.2011.217](#), indexed in Pubmed: [22089103](#).
25. Ito S, Satoh M, Tamaki Y, et al. Safety and efficacy of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor nepriylsin inhibitor, in Japanese patients with hypertension and renal dysfunction. *Hypertens Res.* 2015; 38(4): 269–275, doi: [10.1038/hr.2015.1](#), indexed in Pubmed: [25693859](#).
26. Voors AA, Gori M, Liu LCY, et al. PARAMOUNT Investigators. Renal effects of the angiotensin receptor nepriylsin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(5): 510–517, doi: [10.1002/ejhf.232](#), indexed in Pubmed: [25657064](#).
27. Lofton CE, Newman WH, Currie MG. Atrial natriuretic peptide regulation of endothelial permeability is mediated by cGMP. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 172(2): 793–799, indexed in Pubmed: [2173580](#).
28. Battle T, Michel JB, Corman B. Effect of atrial natriuretic factor on the water permeability of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 185(1): 386–391, indexed in Pubmed: [1318044](#).
29. Huxley VH, Tucker VL, Verburg KM, et al. Increased capillary hydraulic conductivity induced by atrial natriuretic peptide. *Circ Res.* 1987; 60(2): 304–307, indexed in Pubmed: [2952366](#).
30. Bodey F, Hopper I, Krum H. Nepriylsin inhibitors preserve renal function in heart failure. *Int J Cardiol.* 2015; 179: 329–330, doi: [10.1016/j.ijcard.2014.11.059](#), indexed in Pubmed: [25464479](#).
31. Judge P, Haynes R, Landray MJ, et al. Nepriylsin inhibition in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(5): 738–743, doi: [10.1093/ndt/gfu269](#), indexed in Pubmed: [25140014](#).
32. Jordan J, Stinkens R, Jax T, et al. Improved Insulin Sensitivity With Angiotensin Receptor Nepriylsin Inhibition in Individuals With Obesity and Hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 101(2): 254–263, doi: [10.1002/cpt.455](#), indexed in Pubmed: [27542885](#).
33. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, 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](#), indexed in Pubmed: [27842179](#).
34. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Nepriylsin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J.* 2015; 36(15): 902–905, doi: [10.1093/eurheartj/ehv015](#), indexed in Pubmed: [25636748](#).