

## Wpływ sakubitrylu/walsartanu na występowanie arytmii komorowej oraz na ryzyko nagłego zgonu sercowego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Opinia ekspertów Sekcji Rytmu Serca oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Marcin Grabowski<sup>1</sup>, Krzysztof Ozierański<sup>1</sup>, Paweł Balsam<sup>1</sup>, Rafał Dąbrowski<sup>2</sup>, Michał M. Farkowski<sup>2</sup>, Andrzej Gackowski<sup>3</sup>, Ewa Jędrzejczyk-Patej<sup>4</sup>, Zbigniew Kalarus<sup>4</sup>, Przemysław Leszek<sup>5</sup>, Jadwiga Nessler<sup>3</sup>, Maciej Sterliński<sup>6</sup>, Grzegorz Opolski<sup>1</sup>, Andrzej Przybylski<sup>7</sup>

1 I Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

2 II Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

3 Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

4 Oddział Kliniczny Kardiologii Katedry Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

5 Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

6 Klinika Zaburzeń Rytmu Serca, Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

7 Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski, Rzeszów

### SŁOWA KLUCZOWE

inhibitor receptora angiotensyny II i inhibitor neprylizyny, arytmia komorowa, Entresto, nagły zgon sercowy, niewydolność serca

### STRESZCZENIE

Zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca (HF) jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób dorosłych, a także wysokiej chorobowości i śmiertelności, głównie w mechanizmie zaostrzenia przewlekłej HF lub nagłego zgonu sercowego (SCD). Nowością w leczeniu HF z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) była w ostatnich latach rejestracja sakubitrylu/walsartanu – leku należącego do grupy inhibitorów receptora angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI). Sakubitryl/walsartan istotnie zmniejsza nasilenie objawów HF, ryzyko hospitalizacji i zgonu oraz charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, czemu zawdzięcza silną pozycję w wytycznych światowych towarzystw kardiologicznych. Dokładny mechanizm, w którym ARNI wpływa korzystnie na śmiertelność sercowo-naczyniową, nie jest jednak znany. Korzyści ze stosowania ARNI wynikają prawdopodobnie z poprawy frakcji wyrzutowej lewej komory, zmniejszenia niekorzystnej przebudowy mięśnia sercowego i zwiększenia dostępności peptydów natriuretycznych, przez co sakubitryl/walsartan może potencjalnie działać antyarytmicznie i wpływać na redukcję występowania komorowych zaburzeń rytmu serca i SCD u pacjentów z HFrEF. Co ważne, poprawa funkcji i stabilizacja elektryczna kardiomiocytów może się także przełożyć na zmniejszenie ryzyka wystąpienia adekwatnych i nieadekwatnych interwencji kardiowertera-defibrylatora oraz na poprawę odsetka stymulacji dwukomorowej układów resynchronizujących. Poniższa opinia ekspertów Sekcji Rytmu Serca oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przedstawia podsumowanie i interpretację aktualnego stanu wiedzy dotyczącej wpływu sakubitrylu/walsartanu na występowanie arytmii komorowych oraz ryzyko SCD u pacjentów z przewlekłą HFrEF.

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Paweł Balsam,  
I Katedra i Klinika Kardiologii,  
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa,  
tel.: +48 22 599 19 58, faks:  
+48 22 599 19 57, e-mail:  
pawel.balsam@wum.edu.pl  
Copyright by Polskie Towarzystwo  
Kardiologiczne, Warszawa 2019

## SKRÓTY

- ACEI** (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny  
**ARB** (*angiotensin receptor blockers*) – antagoniści receptora angiotensyny  
**ARNI** (*angiotensin receptor neprilysin inhibitors*) – inhibitory receptora angiotensyny II i inhibitory neprylizyny  
**BNP** (*B-type natriuretic peptide*) – peptyd natriuretyczny typu B  
**CCS** (Canadian Cardiovascular Society) – Kanadyjskie Towarzystwo Sercowo-Naczyniowe  
**CRT** (*cardiac resynchronization therapy*) – terapia resynchronizująca serca  
**ESC** (European Society of Cardiology) – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne  
**HF** (*heart failure*) – niewydolność serca  
**HFrEF** (*heart failure with reduced ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory  
**ICD** (*implantable cardioverter defibrillator*) – wszczepialny kardiowerter-defibrylator  
**LBBB** (*left bundle branch block*) – blok lewej odnogi pęczka Hisa  
**LVEF** (*left ventricular ejection fraction*) – frakcja wyrzutowa lewej komory  
**MRA** (*mineralocorticoid receptor antagonist*) – antagoniści receptora mineralokortykoidowego  
**NT-proBNP** (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B  
**PVC** (*premature ventricular contraction*) – dodatkowe pobudzenie komorowe  
**SCD** (*sudden cardiac death*) – nagły zgon sercowy  
**VF** (*ventricular fibrillation*) – migotanie komór

## Wprowadzenie

Obecne trendy wskazują, że częstość występowania niewydolności serca (HF) w społeczeństwie wciąż rośnie.<sup>1</sup> Zaostrzenie przewlekłej HF jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji osób dorosłych, co wiąże się z wysoką chorobowością i śmiertelnością, a także z gorszą jakością życia.<sup>1,2</sup> Pacjenci z HF i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF) są obciążeni wysokim ryzykiem nagłego zgonu sercowego (SCD).<sup>2</sup> Szacuje się, że około 40% zgonów pacjentów z HF i HFrEF wiąże się z SCD spowodowanym głównie komorowymi zaburzeniami rytmu serca.<sup>3</sup> Na podstawie licznych analiz udowodniono, że ryzyko wystąpienia SCD u osób z HFrEF jest niższe, jeśli się stosuje optymalną farmakoterapię lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI),  $\beta$ -adrenolityków i antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA). Zgodnie z wytycznymi antagonistów receptora angiotensyny (ARB) powinno się podawać tylko osobom, które nie tolerują ACEI. W celu dalszej redukcji chorobowości i śmiertelności zaleca się również u niektórych pacjentów stosowanie wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora (ICD) lub terapii resynchronizującej serca (CRT).<sup>2</sup> Z najnowszych danych z europejskich rejestrów wynika, że częstość stosowania terapii ICD i CRT stale wzrasta i wynosi obecnie odpowiednio: 10–24% i 7–14%.<sup>4-6</sup>

W związku z powyższym HF jest poważnym obciążeniem finansowym dla systemu ochrony zdrowia i samych pacjentów.<sup>7</sup> Łączy się z tym potrzeba podejmowania ciągłych wysiłków w kierunku optymalizacji terapii HF, w tym udoskonalenia metod farmakoterapii, elektroterapii i leczenia ambulatoryjnego. Istotną nowością w leczeniu HFrEF w ostatnich latach była rejestracja nowego preparatu zawierającego

kombinację walsartanu i sakubitrylu – inhibitora receptora angiotensyny II i inhibitora neprylizyny (ARNI). Badanie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitor With an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) wykazało istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji i śmierci u osób z HF leczonych sakubitrylem/walsartanem w porównaniu z tymi, które otrzymywały enalapryl, co daje realne nadzieje na dalszą poprawę skuteczności farmakoterapii HF.<sup>3</sup> Pierwsze opublikowane dane dotyczące zastosowania sakubitrylu/walsartanu u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF w Polsce wykazały znaczne zmniejszenie objawów HF, poprawę tolerancji wysiłku, redukcję stężenia peptydów natriuretycznych, a także dobrą tolerancję leku.<sup>8</sup>

Niniejsze stanowisko ekspertów przedstawia podsumowanie oraz interpretację aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu sakubitrylu/walsartanu na występowanie komorowych zaburzeń rytmu serca i ryzyka SCD u chorych z HFrEF. Celem autorów jest przedyskutowanie potencjalnych antyarytmicznych właściwości sakubitrylu/walsartanu oraz ich roli w poprawie jakości życia i rokowania pacjentów z HFrEF.

## Patofizjologiczne i kliniczne przesłanki do stosowania ARNI w prewencji nagłego zgonu sercowego

Pomimo wieloletnich badań naukowcom nie udało się do tej pory ustalić silnych czynników predykcyjnych wystąpienia arytmii komorowych i SCD u pacjentów z HFrEF. Najsilniejszy związek z SCD wykazano dla obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF), stąd jego wartość jest jedynym wskaźnikiem brany pod uwagę przy określaniu wskazań do zastosowania ICD

w prewencji pierwotnej SCD.<sup>9</sup> Identyfikacja pacjentów, którzy odniosą korzyść ze wszczęcia ICD, staje się coraz trudniejsza, szczególnie w przypadku kardiomiopatii o etiologii innej niż niedokrwienne. Stąd ważną strategią mającą na celu zmniejszenie ryzyka SCD może być dalsza intensyfikacja farmakoterapii, co można osiągnąć dzięki wykorzystaniu sakubitrylu/walsartanu – obecnie jedyne reprezentanta ARNI, nowej grupy leków. Dokładny mechanizm, w którym ARNI wpływa na śmiertelność sercowo-naczyniową, nie jest znany. Sakubitryl/walsartan działa jednocześnie na dwa główne szlaki aktywowane w HF: blokuje receptor angiotensyny II (walsartan) oraz hamuje neprylizynę (sakubitryl). Pobudzenie receptora AT2, jako części układu renina-angiotensyna-aldosteron, powoduje zwiększoną aktywację układu współczulnego, hipertrofię, niekorzystną przebudowę strukturalną i włóknienie mięśnia sercowego, a także zaburzenia krzepnięcia. Ostatecznie prowadzi to do dysfunkcji kardiomiocytów, co przyczynia się do efektu proarytmicznego. Dlatego walsartan, blokując receptor AT2, odwraca wiele z tych niekorzystnych efektów. Neprylizyna jest enzymem, który degraduje peptydy natriuretyczne, bradykininę, adrenomedulinę i inne peptydy wazoaktywne. HF jest związana ze zwiększoną aktywnością neprylizyny, która zwiększa degradację peptydów natriuretycznych, znosząc tym samym ich pozytywne działanie. Blokowanie neprylizyny za pomocą sakubitrylu ma korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, ponieważ działa wazodylatacyjnie i zwiększa dostępność peptydów natriuretycznych, które powodują wzrost natriurezy, diurezy oraz zmniejszenie niekorzystnej przebudowy mięśnia lewej komory i naczyń krwionośnych.<sup>10,11</sup>

Do badania PARADIGM-HF włączono pacjentów z LVEF <40%, a średnia wartość LVEF wynosiła 29% (zakres międzykwartyłowy 25–34%). W analizie wieloczynnikowej LVEF była istotnym statystycznie niezależnym predyktorem wszystkich punktów końcowych badania, co ważne, także dla całego zakresu wartości LVEF.<sup>12</sup> Obecnie prowadzone badanie PARAGON-HF (clinicaltrials.gov, NCT01920711) ma dać odpowiedź na pytanie, czy chorzy z zachowaną LVEF również odniosą korzyść ze stosowania sakubitrylu/walsartanu. W badaniu PARADIGM-HF u pacjentów leczonych sakubitrylem/walsartanem wykazano także mniejsze ryzyko konieczności implantacji urządzenia wspomagającego pracę lewej komory lub przeszczepienia serca (HR 0,78; 95% CI 0,60–1,02; p = 0,07).<sup>3</sup>

Jednym z obiecujących czynników, które można by wykorzystać do przewidywania ryzyka wystąpienia SCD, są peptydy natriuretyczne.<sup>9</sup> Wykazano, że stężenie NT-proBNP koreluje z pozytywnymi efektami leczenia, dlatego rekomenduje się jego pomiar do monitorowania przebiegu i korygowania terapii HF.<sup>1,13</sup> U pacjentów

leczonych sakubitrylem/walsartanem, w porównaniu z leczonymi enalaprylem, odnotowano wczesne (w ciągu 30 dni) i utrzymujące się zmniejszone stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) i troponin, podczas gdy stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) zwiększały się z powodu zahamowania neprylizyny.<sup>3</sup> Zwiększone stężenie NT-proBNP koreluje z liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych (PVC) i epizodów wyładowań ICD z powodu arytmii komorowej.<sup>14</sup>

Zmniejszenie ryzyka arytmii komorowych wykazane w badaniu PARADIGM-HF może być spowodowane intensyfikacją leczenia HF poprzez połączenie dwóch cząsteczek – sakubitrylu i walsartanu. Zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego oraz poprawa funkcji lewej komory, które osiągnięto przez blokowanie neprylizyny, jak również zmniejszenie włóknienia mięśnia sercowego, niedokrwienia i napięcia układu współczulnego (wykazane w badaniach przedklinicznych)<sup>15</sup>, mogą odgrywać istotną rolę w modyfikacji substratu dla śmiertelnych arytmii komorowych.

### **Aktualna pozycja ARNI w wytycznych dotyczących leczenia niewydolności serca i komorowych zaburzeń rytmu**

U pacjentów z HFrEF terapię z użyciem ACEI (lub ARB, jeśli ACEI nie są tolerowane lub są przeciwwskazane) oraz  $\beta$ -adrenolityków powinno się wdrożyć jednocześnie, aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF. U chorych z LVEF  $\leq 35\%$ , u których utrzymują się objawy, w celu dalszego zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu HF zaleca się włączyć MRA.<sup>2</sup> Dawkowanie tych leków powinno się stopniowo zwiększać, aż się osiągnie dawkę docelową lub maksymalną tolerowaną, co pozwala uzyskać adekwatne zahamowanie aktywności układu współczulnego. Dane z badań obserwacyjnych pokazują jednak, że większość pacjentów z HF otrzymuje suboptymalne dawki rekomendowanych leków,<sup>4,16</sup> co bezpośrednio pogarsza ich rokowanie.<sup>17</sup>

Aktualne – wydane w 2016 roku – wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczące HF rekomendowały stosowanie sakubitrylu/walsartanu zamiast ACEI (lub ARB) u pacjentów ambulatoryjnych z HFrEF (LVEF  $\leq 35\%$ ), u których objawy (II–IV klasy NYHA) utrzymują się pomimo optymalnej terapii ACEI (lub ARB), lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi i MRA, w celu dalszego zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu HF (klasa zaleceń: I, poziom dowodów: B). Według kryteriów włączenia do badania PARADIGM-HF pacjenci powinni: mieć podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu (BNP  $\geq 150$  pg/ml lub NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml; a jeśli w ciągu ostatnich 12 mies. chory był hospitalizowany z powodu HF,

BNP  $\geq 100$  pg/ml lub NT-proBNP  $\geq 400$  pg/ml) oraz tolerować dawkę ACEI równoważną z 10 mg enalaprylu podawanego 2 razy dziennie.<sup>2</sup> Amerykańskie wytyczne (ACC/AHA/HFSA) pozwalają na użycie ARNI u pacjentów z podobną charakterystyką, ale z LVEF  $\leq 40\%$  i objawami II–III klasy NYHA,<sup>13</sup> Kanadyjskie Towarzystwo Sercowo-Naczyniowe (CCS) w opublikowanych w 2017 roku wytycznych rekomenduje z kolei stosowanie ARNI w zastępstwie ACEI (lub ARB) u pacjentów z HFrEF (LVEF  $\leq 40\%$ ) leczonych docelowymi/maksymalnymi tolerowanymi dawkami ACEI (lub ARB, jeśli ACEI są źle tolerowane), lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi i MRA, jeśli wciąż utrzymują się u nich objawy (II–IV klasa NYHA).<sup>18</sup>

Wytyczne ESC dotyczące postępowania u pacjentów z komorowymi zaburzeniami rytmu oraz zapobiegania SCD, opublikowane w 2015 roku (przed rejestracją sakubitrylu/walsartanu), potwierdzały antyarytmiczną skuteczność ACEI, ARB,  $\beta$ -adrenolityków, MRA oraz urządzeń wszczepialnych, a ponadto rekomendowały stosowanie w prewencji SCD ablacji lub metod chirurgicznych.<sup>9</sup> Co jednak ważne, nie wykazano skuteczności żadnego z dostępnych leków antyarytmicznych w redukcji zagrażających życiu arytmii komorowych i SCD.<sup>9</sup> W wytycznych ESC z 2016 roku dotyczących HF leczenie ACEI, lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi, MRA i sakubitrylem/walsartanem zalecano szczególnie w przypadku pacjentów z HFrEF i arytmiami komorowymi w celu zmniejszenia ryzyka SCD (klasa zaleceń: I, poziom dowodów: A).<sup>19</sup> W **TABELI 1** zaprezentowano podsumowanie opracowanych przez międzynarodowe towarzystwa wytycznych dotyczących użycia ARNI u pacjentów z HFrEF.

Praktyczne wskazówki dotyczące wprowadzania i monitorowania efektów sakubitrylu/walsartanu opublikowano w stanowisku Sekcji Roboczej Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.<sup>20</sup> Dostępny jest także opis początkowych doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem ARNI w Polsce.<sup>8</sup>

### **Wyniki badania PARADIGM-HF w aspekcie arytmii komorowych**

PARADIGM-HF było badaniem z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w którym losowo przydzielono 8442 pacjentów (w stosunku 1:1) z przewlekłą HF (II–IV klasa NYHA) i LVEF  $\leq 40\%$  otrzymujących optymalne leczenie oparte na obowiązujących wytycznych do dwóch grup: jedna przyjmowała enalapryl w dawce 10 mg 2 razy dziennie, druga – sakubitryl/walsartan w dawce 200 mg 2 razy dziennie.<sup>3</sup> Uczestnicy badania otrzymali potencjalnie optymalną farmakoterapię, z wysokim stopniem użycia rekomendowanych leków: ACEI (100%), leków  $\beta$ -adrenolitycznych (93%) i MRA (55%). Badanie PARADIGM-HF zakończono przed czasem

(mediana obserwacji wyniosła 27 mies.) z powodu zaobserwowanych wyraźnych korzyści w grupie leczonej sakubitrylem/walsartanem w porównaniu z grupą leczoną enalaprylem. W badaniu wykazano spadek śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej, epizodów SCD, śmiertelności z powodu HF oraz hospitalizacji z powodu HF i nasilenia objawów HF. W grupie leczonej sakubitrylem/walsartanem częściej, w porównaniu z grupą kontrolną leczoną enalaprylem, występowała hipotensja, rzadziej natomiast – hiperkaliemia, upośledzenie czynności nerek i kaszel. Podsumowanie głównych wyników badania PARADIGM-HF oraz analiz *post hoc* przedstawiono w **TABELI 2**.

W badaniu PARADIGM-HF pacjenci z urządzeniami wszczepialnymi byli niedostatecznie reprezentowani – około 15% miało ICD, a jedynie 7% – CRT.<sup>3</sup> Grupy pacjentów z lub bez ICD nie różniły się pod względem liczby epizodów SCD.<sup>21</sup> Korzyści ze zmniejszenia ryzyka SCD były szczególnie widoczne u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem objawów HF (I–III klasa NYHA), podczas gdy przyczyny zgonów w IV klasie NYHA wiązały się głównie z zaostrzeniem HF. Oczekuje się, że optymalizacja farmakoterapii z zastosowaniem ACEI, leków  $\beta$ -adrenolitycznych, MRA i sakubitrylu/walsartanu zmniejszy ryzyko SCD.<sup>9</sup> Okazało się, że wszczepienie ICD w ciągu pierwszych dni po zawale serca nie przynosi żadnych korzyści. Takie postępowanie jest rekomendowane po optymalizacji farmakoterapii (przez 3–9 mies.), jeśli LVEF utrzymuje się  $\leq 35\%$ .<sup>2,22</sup> Po rozpoznaniu HF terapię powinno się modyfikować nie częściej niż raz na 2 tygodnie, a dawki miaroczkować do osiągnięcia docelowych (lub maksymalnych tolerowanych) dawek w ciągu 3–6 miesięcy.<sup>13</sup> U pacjentów z HFrEF w celu zwiększenia efektów terapii rekomenduje się użycie MRA przed wdrożeniem ARNI, ale nie jest to wymagane.<sup>13</sup> Trzy miesiące po osiągnięciu optymalnego poziomu farmakoterapii powinno się powtórzyć ocenę czynności lewej komory, aby określić wskazania do zastosowania ICD lub CRT. Co ważne, korzyści z leczenia sakubitrylem/walsartanem utrzymują się nawet pomimo konieczności redukcji dawki (HR 0,80; 95% CI 0,70–0,93;  $p < 0,001$ ) i są zbliżone do tych, które się osiąga bez jej redukcji (HR 0,79; 95% CI 0,71–0,88;  $p < 0,001$ ).<sup>23</sup> Należy jednak zaznaczyć, że każde zmniejszenie dawki w badaniu PARADIGM-HF wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu HF; HR 2,5; 95% CI 2,2–2,7;  $p < 0,001$ ).

Należy zaznaczyć, że ważnym ograniczeniem wyników badania PARADIGM-HF jest to, że efekt antyarytmiczny sakubitrylu/walsartanu nie był pierwszorzędnym punktem końcowym, co zmniejsza wiarygodność statystyczną

**TABELA 1.** Podsumowanie wytycznych dotyczących użycia sakubitrylu/walsartanu u pacjentów z HFrEF. Oparte na 2., 13. i 18. pozycji piśmiennictwa

Zalecenia	Klasa	Poziom
<b>Wytyczne ESC 2016</b>		
Sakubitryl/walsartan jest zalecany jako alternatywa dla ACEI w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF u ambulatoryjnych pacjentów z HFrEF (LVEF $\leq$ 35%), u których występują objawy (II–IV klasy NYHA), pomimo optymalnej farmakoterapii za pomocą ACEI, leków $\beta$ -adrenolitycznych oraz MRA <sup>a</sup>	<b>I</b>	<b>B</b>
Leczenie lekami $\beta$ -adrenolitycznymi, MRA i sakubitrylem/walsartanem zmniejsza ryzyko nagłego zgonu i jest zalecane u pacjentów z HFrEF oraz komorowymi zaburzeniami rytmu serca (podobnie jak u innych chorych)	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>Aktualizacja wytycznych ACC/AHA/HFSA 2017</b>		
Strategia lecznicza polegająca na hamowaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron za pomocą ARNI, w połączeniu z lekiem $\beta$ -adrenolitycznym, i MRA u wybranych pacjentów, jest zalecana u pacjentów z przewlekłą HFrEF (LVEF $\leq$ 40%) oraz II–III klasą NYHA w celu zmniejszenia śmiertelności i chorobowości	<b>I</b>	<b>B-R</b>
U pacjentów z przewlekłą objawową HFrEF w II-III klasie NYHA, którzy tolerują ACEI lub ARB, zamiana na ARNI jest zalecana w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności	<b>I</b>	<b>B-R</b>
ARNI nie powinien być podawany jednocześnie z ACEI ani w ciągu 36 godzin od jego ostatniej przyjętej dawki	<b>III</b>	<b>B-R</b>
ARNI nie powinien być podawany pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie	<b>III</b>	<b>C-EO</b>
<b>Aktualizacja wytycznych CCS 2017</b>		
Zaleca się użycie ARNI w zastępstwie ACEI lub ARB u pacjentów z HFrEF (LVEF $\leq$ 40%) w II–IV klasie NYHA, u których objawy utrzymują się pomimo stosowania odpowiednich dawek optymalnej farmakoterapii, w celu redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu HF i objawów	<b>silny</b>	<b>wysoki</b>

<sup>a</sup> Pacjent powinien mieć podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu (BNP  $\geq$  150 pg/ml lub NT-proBNP  $\geq$  600 pg/ml; a jeśli był w ostatnich 12 mies. hospitalizowany z powodu HR – BNP  $\geq$  100 pg/ml lub NT-proBNP  $\geq$  400 pg/ml) oraz tolerować dawkę ACEI w dawce równoważnej 10 mg enalaprylu stosowanego 2  $\times$  dz.

Skróty: ACC – American College of Cardiology, ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, AHA – American Heart Association, ARB – antagonist receptoru angiotensyny, ARNI – inhibitor receptora angiotensyny i inhibitor neprylizyny, B-R – badanie z randomizacją, CCS – Canadian Cardiovascular Society, C-EO – konsensus, opinia ekspertów, ESC – European Society of Cardiology, HF – niewydolność serca, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, HFSA – Heart Failure Society of America, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, NYHA – New York Heart Association

i możliwość rzetelnej interpretacji uzyskanych wyników w zakresie redukcji ryzyka SCD. Co więcej, stosowanie enalaprylu w grupie kontrolnej nie pozwala na określenie, czy potencjalny efekt antyarytmiczny wynikał w większym stopniu z właściwości walsartanu czy sakubitrylu.

#### Inne dane na temat ARNI i arytmii komorowych

Shen i wsp. w metaanalizie 12 badań klinicznych z udziałem ponad 40 000 pacjentów z HFrEF wykazali, że ryzyko nagłego zgonu w tej grupie zmniejszyło się w ciągu ostatnich dwóch dekad prawie o połowę dzięki postępowi w zakresie farmakoterapii.<sup>18</sup> Podczas 90-dniowej obserwacji śmiertelność ogólna wynosiła od 2,4% w badaniu RALES (najwcześniejsze z badań) do 1,0% w badaniu PARADIGM-HF (najpóźniejsze z badań) i w ciągu kolejnych 90 dni zwiększyła się dwukrotnie. Do grupy pacjentów podwyższonego ryzyka należały m.in. osoby starsze, mężczyźni, osoby z niską LVEF, niskim ciśnieniem tętniczym skurczowym, niewydolnością nerek,

zawałem serca w przeszłości albo cukrzycą. Nie wykazano jednak korelacji między czasem trwania HF (nowo rozpoznana vs długotrwała) a śmiertelnością ogólną.

Z uwagi na skuteczność analizowanych leków w zmniejszeniu śmiertelności ogólnej w prewencji pierwotnej SCD u pacjentów z HFrEF rozważa się potrzebę kwalifikacji do elektroterapii. Badanie DANISH podkreśliło konieczność wyodrębnienia podgrupy pacjentów wysokiego ryzyka, u których wszczęcie ICD przyniesie największe korzyści, oraz podgrupy pacjentów, u których wystarczy intensywna farmakoterapia.<sup>24</sup> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi uznaje się, że u większości pacjentów właściwe jest stosowanie intensywnej farmakoterapii przez co najmniej 3 miesiące, z powtórным pomiarem LVEF przed wszczęciem urządzenia stymulującego serce. Zmniejszanie objętości lewej komory i zwiększanie LVEF może jednak trwać nawet do 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W związku z tym trzymiesięczny okres oczekiwania może się okazać zbyt krótki, by sprawdzić,

**TABELA 2.** Podsumowanie głównych wyników badania PARADIGM-HF oraz analiz *post hoc* porównujących sakubitryl/walsartan z enalaprylem u pacjentów z HFrEF. Oparte na 3. i 21. poz. piśmiennictwa

Wyniki	HR (95% CI)
śmiertelność całkowita	0,84 (0,76–0,93)
zgon z powodów sercowo-naczyniowych	0,80 (0,71–0,89)
nagły zgon	0,80 (0,68–0,94)
zgon z powodu zaostrzenia HF	0,79 (0,64–0,98)
zgon z powodów sercowo-naczyniowych lub pierwsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	0,80 (0,73–0,87)
zgon z powodów innych niż sercowo-naczyniowe	1,09 (0,84–1,41)
pierwsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	0,79 (0,71–0,89)
całkowita liczba hospitalizacji z powodu HF	0,77 (0,67–0,89)
intensyfikacja terapii w ambulatorium <sup>a</sup>	0,84 (0,74–0,94)
wizyta w izbie przyjęć z powodu zaostrzenia HF <sup>b</sup>	0,66 (0,52–0,85)
dożylne otrzymywanie leków inotropowo dodatnich	0,69 (0,57–0,85)
całkowita liczba hospitalizacji z powodów sercowo-naczyniowych	0,84 (0,76–0,92)
całkowita liczba hospitalizacji z jakiegokolwiek powodu	0,84 (0,78–0,91)
pacjenci wymagający terapii resynchronizującej, implantacji urządzenia wspomagającego pracę lewej komory lub przeszczepienia serca	0,78 (0,60–1,02)

<sup>a</sup> diuretyki dożylne lub zwiększenie użycia diuretyków na okres >1 mies.

<sup>b</sup> pacjent leczony w oddziale ratunkowym i wypisany przed przyjęciem do szpitala

Skróty: CI – przedział ufności, HF – niewydolność serca, HR – ryzyko względne

czy doszło do wystarczającej poprawy funkcji lewej komory, a w konsekwencji uniknąć konieczności zastosowania elektrostymulacji.

W celu dalszego zbadania wpływu terapii ARNI w 2017 roku opublikowano badanie przeprowadzone na grupie 120 pacjentów spełniających następujące kryteria: HF w II–IV klasie NYHA, LVEF <40% oraz wszczepiony ICD z możliwością telemonitorowania.<sup>14</sup> Uczestników obserwowano przez 18 miesięcy: przez pierwsze 9 miesięcy stosowano u nich wyłącznie ACEI (ramipryl) lub ARB (walsartan), a przez kolejne 9 – ARNI (sakubitryl/walsartan). Pacjentów leczono jednocześnie lekami  $\beta$ -adrenolitycznymi i MRA. Większość chorych (76%) w badaniu stanowili mężczyźni, średnia wieku wynosiła 70 lat. U prawie 82% badanych występowało HF o etiologii niedokrwiennej. Średnia wartość LVEF u uczestników wynosiła 30%. Stosowanie ARNI wiązało się z poprawą w klasie czynnościowej NYHA, redukcją stężenia NT-proBNP i spadkiem ciśnienia tętniczego. Warto podkreślić, że w grupie otrzymującej ARNI zaobserwowano mniej wyładowań ICD. W ciągu 9 miesięcy pacjenci otrzymujący ARNI doświadczali 1 adekwatnego i 1 nieadekwatnego wyładowania ICD, podczas gdy u pacjentów otrzymujących ACEI lub ARB odnotowano 8 wyładowań adekwatnych i 3 nieadekwatne. Nowy lek zmniejszał również ryzyko występowania utrwalonego częstoskurczu

komorowego (VT; 0,8% vs 6,7%), nieutralonego VT (NSVT; średnio 5,4 vs 15 epizodów na pacjenta). Autorzy badania nie podali żadnych danych o śmiertelności, przypuszczalnie więc w ciągu 18-miesięcznej obserwacji wystąpiło kilka zgonów lub nie było ich wcale. Co jednak najważniejsze, zmniejszenie komorowych zaburzeń rytmu za pomocą terapii ARNI było głównym czynnikiem zmniejszającym ryzyko SCD. Potencjalne mechanizmy redukcji tej arytmii nie zostały dołącznie poznane. Warto zauważyć, że stężenie potasu było istotnie wyższe w grupie uczestników objętych terapią ARNI, ale nie odnotowano znaczących różnic w stężeniu potasu we krwi między pacjentami z komorowymi zaburzeniami rytmu i bez nich. Główną słabością tego badania jest fakt, iż początkowo wszyscy pacjenci byli leczeni samym ACEI lub ARB, po czym zostali objęci terapią z użyciem ANRI. Poprawa parametrów – zarówno w zakresie HF, jak i ryzyka występowania komorowych zaburzeń rytmu serca – może się częściowo wiązać z optymalizacją leczenia i ścisłą kontrolą pacjentów.

W retrospektywnej analizie oceniono kohortę 151 pacjentów z HFrEF z ICD lub CRT ze zdalnym telemonitoringiem, których początkowo leczono ACEI lub ARB, a następnie sakubitrylem/walsartanem. Po włączeniu sakubitrylu/walsartanu zmniejszył się odsetek arytmii komorowych (VT/migotania komór [VF]), nsVT,

PVC) oraz adekwatnych terapii urządzenia. Zaobserwowano również poprawę odsetka resynchronizacji u pacjentów z wyjściowym niskim (<90%) odsetkiem stymulacji dwukomorowej. Jednocześnie po zmianie na sakubitryl/walsartan nie zaobserwowano różnicy w nasileniu migotania przedsionków w stosunku do pierwotnego leczenia ACEI lub ARB.<sup>25</sup>

Do innego małego jednoośrodkowego badania obserwacyjnego – o akronimie SUMA (Sacubitril/Valsartan Used in Outpatients in Madrid) – włączono 108 pacjentów ambulatoryjnych w dniu wdrożenia leczenia sakubitrylem/walsartanem. Burza elektryczna (definiowana jako  $\geq 2$  epizody utrwalonej arytmii komorowej lub defibrilacji w ciągu 24 godz.), która wymaga przerwania terapii, wystąpiła w krótkim czasie po włączeniu sakubitrylu/walsartanu u 6 (5,6%) pacjentów. Całkowita liczba dni podawania sakubitrylu/walsartanu wynosiła odpowiednio 5, 6, 44 (8 od wysycenia) oraz 84, 93 i 136 (105 od wysycenia).<sup>26</sup> Prezentowane dane, ze względu na charakter badania i niewielką liczbę uczestników, nie są wystarczające, aby sugerować potencjalny związek sakubitrylu/walsartanu ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia epizodów burzy elektrycznej. Potrzebne są kolejne badania dotyczące potencjalnego proarytmicznego działania sakubitrylu/walsartanu.

Przedstawione wyniki badań podkreślają, że intensywna farmakoterapia powinna być pierwszym krokiem w leczeniu pacjentów z HFrEF i zwiększonym ryzykiem arytmii komorowych, a potencjalny antyarytmiczny efekt sakubitrylu/walsartanu wciąż wymaga dalszych badań.

### Wpływ ARNI na skuteczność terapii resynchronizującej

Obecnie nie są dostępne wiarygodne dane na temat tego, czy rutynowa zamiana ACEI lub ARB na ANRI może przynieść korzyści w prewencji pierwotnej SCD, co stanowi intrygujące i kontrowersyjne pytanie wymagające dalszych badań. Wciąż niewiele wiadomo także na temat potencjalnego wpływu ARNI na optymalizację terapii resynchronizującej. Indukowana przez blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB) dyssynchronia mechaniczna wpływa na nasilenie objawów HF oraz niekorzystnej przebudowy (remodelingu) lewej komory i pogorszenie rokowania. Zastosowanie CRT jest rekomendowaną metodą zmniejszenia objawów HF oraz redukcji chorobowości i śmiertelności u objawowych pacjentów z HFrEF z LBBB.<sup>2</sup>

W badaniu de Diego i wsp. w grupie stosującej sakubitryl/walsartan, w porównaniu z pacjentami leczonymi ramiprylem lub walsartanem, obserwowano redukcję występowania PVC (odpowiednio  $33 \pm 12$  vs  $78 \pm 15$ ;  $p < 0,003$ ) oraz trend w kierunku redukcji częstości epizodów napadowego częstoskurczu przedsionkowego

i migotania przedsionków.<sup>14</sup> Przed rozpoczęciem badania optymalizowano kontrolę rytmu serca u chorych z towarzyszącym migotaniem przedsionków. Wszystkie osoby ze znanym utrwalonym lub napadowym migotaniem przedsionków związanym z upośledzeniem stymulacji dwukomorowej poddano przezskórnej ablacji o częstotliwości radiowej węzła przedsionkowo-komorowego.<sup>14</sup> Obserwowana w badaniu redukcja liczby PVC i arytmii przedsionkowych przełożyła się na istotny statystycznie wyższy odsetek stymulacji resynchronizującej ( $95\% \pm 6$  vs  $98,8\% \pm 1,3$ ;  $p < 0,02$ ).<sup>14</sup> Zgodnie z aktualną wiedzą chorobowość i śmiertelność rośnie wraz z redukcją odsetka stymulacji resynchronizującej. Głównymi przyczynami utraty stymulacji komorowej są tachyarytmie przedsionkowe, przede wszystkim migotanie przedsionków oraz PVC. Szacuje się, że liczne PVC są przyczyną około 20% przypadków obniżenia odsetka stymulacji dwukomorowej.<sup>27</sup>

### Podsumowanie - rekomendacje

1. Redukcja śmiertelności podczas stosowania sakubitrylu/walsartanu (ARNI) jest silnie powiązana z modyfikacją ryzyka SCD i zgonu z powodu zaostrzenia HF.

2. Dodanie ARNI (w zamian za ACEI) do aktualnie stosowanej optymalnej farmakoterapii, niezależnie od obecności urządzenia wszczepialnego, może przynieść dodatkowe korzyści, w tym zmniejszenie ryzyka SCD.

3. Optymalizacja farmakoterapii z zastosowaniem ARNI u pacjentów z ICD lub CRT może się przełożyć na zmniejszenie ryzyka wystąpienia adekwatnych i nieadekwatnych interwencji urządzenia oraz na poprawę odsetka stymulacji dwukomorowej układów resynchronizujących, podniesienie jakości życia i polepszenie rokowania.

4. Miejsce ARNI w procesie leczenia arytmii nadkomorowych oraz ustalania wskazań do wszczepienia ICD lub CRT w ramach profilaktyki pierwotnej SCD nie zostało jasno ustalone.

### INFORMACJE O ARTYKULE

**WKŁAD AUTORÓW W POWSTANIE OPINII:** Wszyscy autorzy istotnie przyczynili się do powstania i zaprojektowania manuskryptu. Marcin Grabowski, Krzysztof Ozierański, Paweł Balsam i Grzegorz Opolski przeprowadzili przegląd literatury i napisali manuskrypt. Rafał Dąbrowski, Michał M. Farkowski, Andrzej Gackowski, Ewa Jędrzejczyk-Patej, Zbigniew Kalarus, Przemysław Leszek, Jadwiga Nessler i Andrzej Przybylski przeprowadzili krytyczną rewizję manuskryptu. Wszyscy autorzy krytycznie poprawili manuskrypt. Wszyscy autorzy ostatecznie zatwierdzili manuskrypt.

**KONFLIKT INTERESÓW:** Marcin Grabowski, Krzysztof Ozierański, Paweł Balsam, Andrzej Gackowski i Grzegorz Opolski otrzymali honoraria wykładowe od firmy Novartis. Krzysztof Ozierański, Paweł Balsam i Grzegorz Opolski brali dodatkowo udział w badaniach klinicznych tej firmy. Michał M. Farkowski otrzymał honoraria wykładowe oraz konsultacyjne od: Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Zoll, a Ewa Jędrzejczyk-Patej od: Medtronic, Biotronik, Abbott i Boston Scientific. Pozostali autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Powyższy tekst jest tłumaczeniem artykułu: Grabowski M, Ozierański K, Balsam P, i wsp. The effect of sacubitril/valsartan on the occurrence of ventricular arrhythmia and the risk of sudden cardiac death in patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Expert opinion of the Heart Rhythm and Heart Failure Associations of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*. 2019; 77: 987-993; doi: 10.33963/KP.14972 (wersja ang.)

## PIŚMIENNICTWO

- 1 Yancy CW, Januzzi JL, Jr., Allen LA i wsp. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 201–230.
- 2 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i wsp. [2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Kardiol Pol.* 2016; 74: 1037–1147.
- 3 McMurray JJ, Packer M, Desai AS i wsp. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 371: 993–1004.
- 4 Komajda M, Anker SD, Cowie MR i wsp. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 514–522.
- 5 Balsam P, Tymnińska A, Kapłon-Cieślicka A i wsp. Predictors of one-year outcome in patients hospitalised for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiol Pol.* 2016; 74: 9–17.
- 6 Maggioni AP, Anker SD, Dahlstrom U i wsp. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 1173–1184.
- 7 Czech M, Opolski G, Zdrojewski T i wsp. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. *Kardiol Pol.* 2013; 71: 224–232.
- 8 Kałużna-Oleksy M, Kolasa J, Migaj J i wsp. Initial clinical experience with the first drug (sacubitril/valsartan) in a new class – angiotensin receptor neprilysin inhibitors in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in Poland. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 381–387.
- 9 Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A i wsp. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death]. *Kardiol Pol.* 2015; 73: 795–900.
- 10 Nessler J, Straburzyńska-Migaj E, Windak A i wsp. [Expert consensus on the usefulness of natriuretic peptides in heart failure.]. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 215–224.
- 11 Mills J, Vardeny O. The role of neprilysin inhibitors in cardiovascular disease. *Curr Heart Fail Rep.* 2015;12: 389–394.
- 12 Solomon SD, Claggett B, Desai AS i wsp. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016; 9: e002744.
- 13 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B i wsp. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 776–803.
- 14 de Diego C, Gonzalez-Torres L, Nunez JM i wsp. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm.* 2018; 15: 395–402.
- 15 von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR i wsp. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail.* 2015; 8: 71–78.
- 16 Opolski G, Ozieranski K, Lelonek M i wsp.; on behalf of the Polish Quality Investigators P. Adherence to the guidelines on the management of systolic heart failure in ambulatory care in Poland. Data from the international QUALIFY survey. *Pol Arch Intern Med.* 2017; 127: 657–665.
- 17 Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L i wsp. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19: 1414–1423.
- 18 Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA i wsp. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 1342–1433.
- 19 Dickstein K, Normand C, Auricchio A i wsp. CRT Survey II: a European Society of Cardiology survey of cardiac resynchronisation therapy in 11 088 patients-who is doing what to whom and how? *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 1039–1051.
- 20 Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Gruchała M i wsp. Sacubitril/valsartan for treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction. Can all patients benefit? A position statement paper of experts of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol.* 2017; 75: 286–293.
- 21 Desai AS, McMurray JJ, Packer M i wsp. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1990–1997.
- 22 Ganga HV, Maan A, Kevin Heist E. Should primary prevention ICDs still be placed in patients with non-ischemic cardiomyopathy? A review of the evidence. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20: 31.
- 23 Vardeny O, Claggett B, Packer M i wsp. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2016; 18: 1228–1234.
- 24 Kober L, Thune JJ, Nielsen JC i wsp. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1221–1230.
- 25 Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M i wsp. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108: 1074–1082.
- 26 Vicent L, Juarez M, Martin I i wsp. Ventricular arrhythmic storm after initiating sacubitril/valsartan. *Cardiology.* 2018; 139:119–123.
- 27 Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 884–888.