

Mark Jovanović<sup>1</sup>, Marta Cvijić<sup>2</sup>

## Sakubitril/Valsartan: novo zdravilo za zdravljenje srčnega popuščanja

*Sacubitril/Valsartan: A Novel Drug for the Treatment of Heart Failure*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno popuščanje, standardno farmakološko zdravljenje, sakubitril/valsartan

Kronično srčno popuščanje predstavlja v današnjem, zlasti zahodnem svetu, perečo javno-zdravstveno težavo tako zaradi staranja prebivalstva, kot tudi zaradi vse večjega bremena pridruženih kroničnih bolezni. Standardno farmakološko zdravljenje srčnega popuščanja z znižanim iztisnim deležem je v zadnjih desetletjih pomembno izboljšalo prognozo teh bolnikov, vendar kljub temu ostaja pomemben delež tistih, ki ne prenašajo neželenih učinkov zdravil, se na tovrstno zdravljenje ne odzovejo ali pa še vedno niso deležni ustrezne titracije zdravil. Nedavno so pozitivni rezultati večje klinične raziskave, ki je primerjala učinkovitost novega zdravila sakubitril/valsartan z enalaprilom, pomembno spremenili obravnavo bolnikov s srčnim popuščanjem in znižanim iztisnim deležem. Čeprav je raba novega zdravila v zadnjih evropskih priporočilih za zdravljenje srčnega popuščanja jasno opredeljena z razredom priporočil stopnje I, pa vendarle ostajajo odprta številna vprašanja glede resnične pogostosti neželenih stranskih učinkov zdravila sakubitril/valsartan in njegovega dolgoročnega varnostnega profila, zato se pri uvajanju svetuje previdnost.

### ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure, standard pharmacologic treatment, sacubitril/valsartan

Nowadays chronic heart failure presents a topical health issue, particularly in the western world, due to population ageing and increasing comorbidities. In the last decades, the standard pharmacologic treatment of heart failure with reduced ejection fraction has remarkably improved the prognosis of patients who suffer from the aforementioned condition. Nevertheless, we cannot ignore the fact that there is a significant subgroup of those patients who either do not tolerate standard medications due to side effects or simply do not respond successfully to standard therapy due to an inappropriate titration scheme. Currently, the positive results of a single large clinical trial, in which the efficacy of a new drug sacubitril/valsartan was compared with the standard drug enalapril, have dramatically changed the management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. According to the last European guidelines for diagnosis and treatment of heart

<sup>1</sup> Mark Jovanović, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jovanovicmark9@gmail.com

<sup>2</sup> Dr. Marta Cvijić, dr. med., Klinični oddelek za kardiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

failure, the use of sacubitril/valsartan is approved with recommendation class I. Despite the enthusiasm over the results of the clinical trial, its detailed analysis raises doubts over the correct interpretation of results and leaves unanswered questions about the novel drug, such as the real frequency of side effects and the long-term safety profile, the reason why caution should take first place before the new drug is administered.

## UVOD

O srčnem popuščanju govorimo, kadar srce pri normalnem polnilnem tlaku ne zmore zagotoviti zadostnega minutnega volumna krvi, da bi zadostilo vsem presnovnim potrebam organizma (1). Klinično se to izrazi z bolj ali manj značilnimi simptomi (dispneja ob naporu, zmanjšana telesna zmogljivost, ortopneja) in znaki srčnega popuščanja (tretji srčni ton, zastojna jetra, oteklina, čezmerno polne vratne vene, poki nad pljuči, periferna cianoza). Glede na vodilni vzrok okvare ločimo dve osnovni entiteti srčnega popuščanja; srčno popuščanje z znižanim iztisnim deležem (angl. *heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF), pri katerem je prizadeta predvsem črpalna funkcija srca, in srčno popuščanje z ohranjenim iztisnim deležem (angl. *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), pri katerem je prizadeta predvsem polnitev srca v fazi diastole. Poleg osnovne delitve zadnje smernice Evropskega kardiološkega združenja za diagnostiko in zdravljenje srčnega popuščanja HFpEF uvrščajo tudi bolnike s srčnim popuščanjem in z blago znižanim iztisnim deležem (angl. *heart failure with mid-range ejection fraction*, HFmrEF), ki po vrednosti iztisnega deleža levega prekata pravzaprav predstavlja vmesno območje med HFrEF in HFpEF ter zajema enako obravnavo kot pri bolnikih s HFpEF, vendar se od letih prognostično pomembno razlikuje. V prihodnje lahko pričakujemo večje število raziskav, ki bodo natančneje opredelile terapevtsko obravnavo bolnikov s HFmrEF. Prevalenca srčnega popuščanja se trenutno giblje med 2–5 % splošne populacije, pri

starejših od 70 let pa se ta delež podvoji (2). Po nekaterih napovedih naj bi delež starostnikov s srčnim popuščanjem do leta 2040 presegel 20 %, saj pogostost bolezni iz leta v leto raste (3). V zadnjih desetletjih so zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEi) oz. zaviralci angiotenzina II (angl. *angiotensin receptor blockers*, ARBs), blokatorji receptorjev  $\beta$  (angl.  *$\beta$ -blockers*, BBs) in zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev (angl. *mineralocorticoid receptor antagonists*, MRAs) odigrali ključno vlogo pri farmakološkem zdravljenju bolnikov s HFrEF in še dandanes predstavljajo zlati standard obravnave. Z nedavnim razvojem sintetične kombinacije dveh učinkovin, sakubitrida (zaviralca neprilizina) in valsartana (zdravila iz skupine ARBs), pa so se odprle nove možnosti zdravljenja srčnega popuščanja, saj ta kombinacija zdravil deluje na popolnoma novo prijemališče nevrohormonskega sistema.

## PATOFIZIOLOGIJA NEUROHORMONSKIH SPREMENB PRI SRČNEM POPUŠČANJU IN DELOVANJE DOSEDANJIH STANDARDNIH ZDRAVIL

### Nevrohormonske spremembe pri srčnem popuščanju

Organizem se na znižan minutni volumen srca odzove z aktivacijo kompenzacijskih mehanizmov, ki poskušajo vzdrževati ustrezen krvni tlak in prekrvavitev organov. V akutni fazi je ta odziv ugoden, dolgoročno pa vodi v poslabšanje funkcije srca in na-

predovanje srčnega popuščanja. Nevrohoromski kompenzacijski mehanizem predstavlja centralni avtonomni simpatični (adrenergični) živčni sistem in renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*, RAAS) (slika 1).

Padec krvnega tlaka preko baroreceptor-skega refleksa sproži aktivacijo simpatičnega živčnega sistema in sproščanje anti-diuretičnega hormona (angl. *antidiuretic hormone*, ADH) iz nevrohipofize (slika 1). ADH primarno vpliva na povečanje reabsorpcije proste vode v zbiralcu nefrona, hkrati pa deluje tudi kot močan vazokonstriktor, kar skupno vodi v povečanje volumna krvi in krvnega tlaka. Akutni kompenzacijski mehanizem simpatičnega živčnega sistema sproži povečano sproščanje endogenih kateholaminov (sproščanje noradrenalina iz živčnih sinaps in adrenalina iz nadledvične žleze), ki nato učinkujejo na srce in periferno žilje. Učinek akutne aktivacije simpatičnega živčnega sistema se na ravni srca izrazi kot zvišanje srčne frekvence (pozitiven kronotropni učinek), povečanje krčljivosti srčne mišice (pozitiven inotropni učinek) in učinkovitejša relaksacija srčne mišice (pozitiven luzitropni učinek). Na ravni perifernega obtoka pride do venokonstrikcije, s čimer se poveča priliv krvi v desni preddvor, hkrati pa periferna vazokonstrikcija zmanjša pretok krvi skozi življenjsko manj pomembne organe (mišičje, koža, prebavila). Aktivacija simpatičnega živčnega sistema tako akutno poskuša vzdrževati zadosten krvni tlak in prekrvavitev najpomembnejših organov (možgani, srce). Čezmerna in dolgotrajna aktivacija simpatičnega živčnega sistema pa energijsko izčrpa srčno mišico, ki že tako popušča. To vodi v napredovanje srčnega popuščanja, kar dodatno aktivira simpatični živčni sistem in pozitivna povratna zanka je tako sklenjena (4).

Hiperperfuzija ledvice povzroči aktivacijo RAAS. Iz ledvic se v kri začne izločati renin in njegova predoblika, prorenin. Re-

nin nato povzroči, da se v krvi angiotenzinogen pretvori v angiotenzin I, ki ga nato encim angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), ki pretežno nastaja v pljučih, pretvori v angiotenzin II. Angiotenzin II preko delovanja na receptor tipa I (angl. *angiotensin II receptor type I*, AT1) povzroči vazokonstrikcijo, spodbuja reabsorpcijo natrijevih ionov iz proksimalnih tubulov v ledvici in povzroči izločanje aldosterona v nadledvični žlezi, ki še dodatno vpliva na zadrževanje vode in soli v telesu. Akutni učinki RAAS na srčno-žilni sistem so tako sinergistični učinkom simpatičnega živčnega sistema. Dolgoročno pa ob prekomerni aktivaciji RAAS zaradi volumske in tlačne obremenitve srčne mišice ter ob vplivu nevrohormonov, zlasti aldosterona, in vnetnih citokinov pride do preoblikovanja srčne mišice. V srčni mišici se začne razraščati vezivo, prekat se postopno preoblikuje in razširi. Posledično srčna mišica še dodatno oslabi, kar vodi v še večjo aktivacijo RAAS in pozitivno povratno zanko (4, 5).

Protiutež adrenergičnim vplivom in učinkom RAAS predstavlja sistem natriuretičnih peptidov (angl. *natriuretic peptide system*, NPs), kamor uvrščamo številne vazodilatatorne molekule: atrijske (angl. *atrial natriuretic peptide*, ANP) in možganske natriuretične peptide (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP), prostaglandine in dušikov oksid. Najpomembnejšo vlogo pri srčnem popuščanju imata ANP in BNP, ki se sproščata iz celic srčne mišice kot neposredni odziv na prekomerno raztezanje in povečan stres na steno srca. Porast natriuretičnih peptidov v plazmi povzroči periferno vazodilatacijo, poveča hitrost glomerulne filtracije in pretok krvi skozi ledvice ter tako pospeši natriurezo in diurezo. Ob prekomerni aktivaciji RAAS pa to omogoča razbremenitev volumsko in tlačno obremenjene srčne mišice. V odvisnosti od genetske nagnjenosti, spola, starosti ter vpliva okoljskih dejavnikov je lahko na račun ravnovesja med vplivi RAAS in NPs srčna funkcija

ohranjena znotraj normalnega razpona tudi več let, klinična slika srčnega popuščanja pa je pri bolniku zabrisana. S časom adrenergični vplivi in učinki RAAS prevladajo nad učinki natriuretičnih peptidov in pojavijo se klinični znaki in simptomi dekompenziranega srčnega popuščanja. K temu prispeva pri določenih posameznikih tudi povišana aktivnost encima neprilizin, ki se nahaja predvsem na ščetkastem obrobku proksimalnega ledvičnega tubula in na glomerulnem epiteliju. Neprilizin je nevtralna endopeptidaza, ki razgrajuje številne v povezavi z žiljem aktivne peptide (natriuretični peptid, angiotenzin, endotelin 1, adrenomedulin, itd.). Povečana aktivnost neprilizina tako neposredno zmanjšuje ugoden učinek NPs pri bolnikih s srčnim popuščanjem (5).

### **Dosedanja zdravila za srčno popuščanje s prijemališčem na nevrohormonskem sistemu**

Cilj farmakološkega zdravljenja srčnega popuščanja je v čim večji meri izboljšati kakovost življenja in preživetje bolnikov (6). Glede na trenutno veljavna priporočila Evropskega kardiološkega združenja zdravlila, ki zavirajo delovanje nevrohormonskega sistema (simpatični sistem in RAAS) danes predstavljajo glavni steber standardnega farmakološkega zdravljenja vsakega bolnika s HFrEF (slika 1). To skupino zdravil sestavljajo ACEi, BBs in MRAs (7).

ACEi imajo svoje prijemališče delovanja na encimu ACE (slika 1). Posledica njegovega zaviranja je zmanjšanje plazemske koncentracije angiotenzina II in posledično zmanjšanje izločanja aldosterona. Poleg tega ACEi zavirajo razgradnjo bradikininina, ki povzroča vazodilatacijo in posledično manjša sistolično breme (angl. *afterload*) levega prekata.

ARBs zavirajo čezmerno aktiviranje sistema RAAS na ravni AT1 (slika 1). Uporaba ARBs se priporoča kot nadomestno zdravljenje za ACEi pri tistih bolnikih, ki sla-

bo prenašajo stranske učinke ACEi (npr. kašelj).

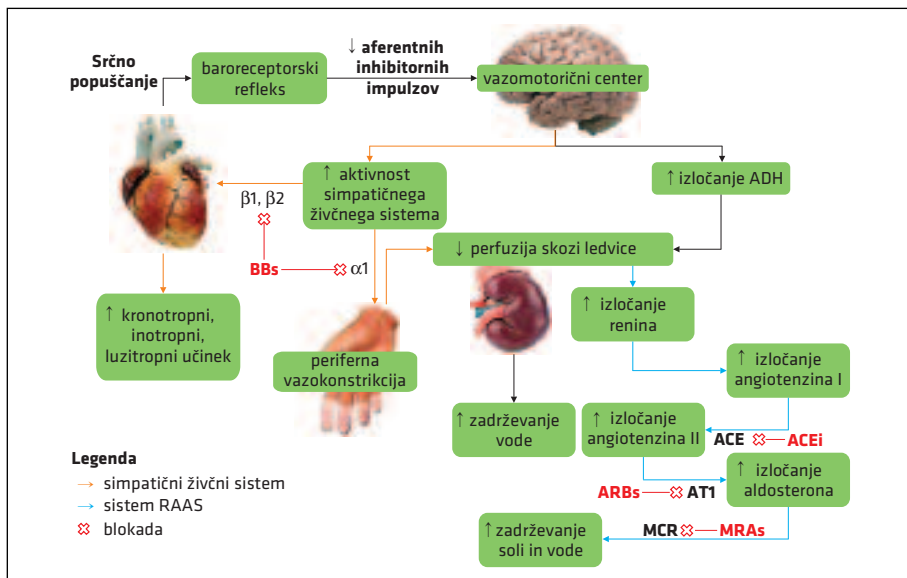
BBs preko vezave na adrenergične receptorje zavirajo učinke simpatičnega živčnega sistema (slika 1). Preko delovanja na receptorje  $\beta_1$  in  $\beta_2$  znižajo srčno frekvenco in zmanjšajo kontraktilnost srčne mišice, preko delovanja na receptorje  $\alpha_1$  pa zmanjšajo periferno vazokonstrikcijo in posredno preko izboljšanja perfuzije skozi ledvice preprečijo prekomerno aktivacijo RAAS.

MRAs se vežejo na mineralokortikoidne receptorje in tako preprečijo učinke aldosterona (slika 1). MRAs tako poleg blagega diuretičnega učinka tudi pomembno zavirajo RAAS.

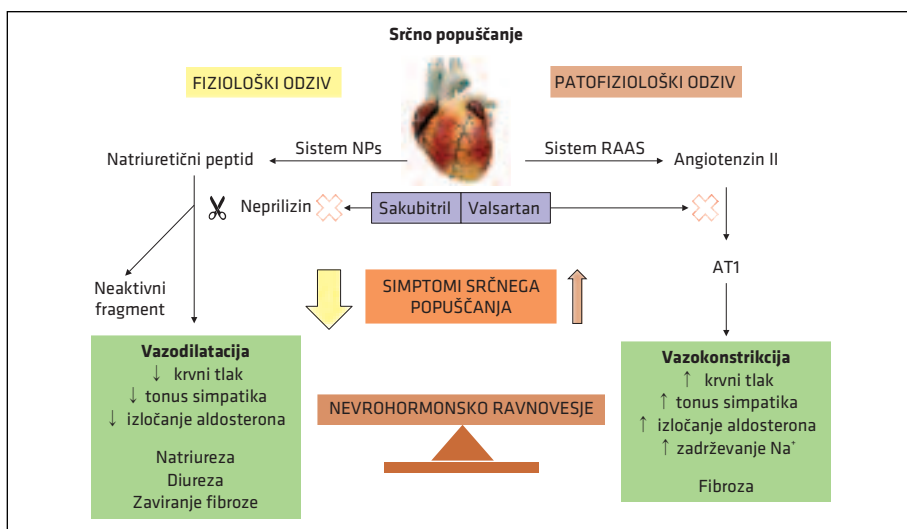
Raziskave so pokazale, da zdravila iz skupin ACEi, ARBs, BBs in MRAs uspešno znižajo umrljivost bolnikov s HFrEF in zmanjšajo število bolnišničnih obravnav zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (8–12).

### **MEHANIZEM DELOVANJA SAKUBITRILA/VALSARTANA**

Zaradi fiziološkega mehanizma natriuretičnih peptidov pri srčnem popuščanju so se porodile ideje, da bi spodbujanje oz. nadomeščanje natriuretičnih peptidov lahko pomagalo pri zdravljenju srčnega popuščanja. Sprva so se raziskave usmerile v razvoj rekombinantnega možganskega natriuretičnega peptida (angl. *brain natriuretic peptide*, BNP), ki pa ni bil uspešen (13). Naslednje raziskave so se nato usmerile v razvoj zdravila, ki bi zaviral encim neprilizin, ki razgrajuje natriuretične peptide, kar bi posledično zvišalo raven lastnih natriuretičnih peptidov in imelo ugodne učinke na srčno popuščanje. Prvo in do sedaj edino uspešno zdravilo s takim načinom delovanja je bilo sprva imenovano LCZ696, nato pa so ga preimenovali v sakubitril/valsartan (ime, ki ga je zdravilo nadela farmacevtska družba Novartis®, je Entresto™) (7). Sestavljeno je iz dveh komponent: sakubitrila, ki je zaviralec encima neprilizin, in valsartana, ki je ARB (slika 2). Torej učinkuje na dva dela



**Slika 1.** Shema aktivacije neurohormonskega mehanizma pri srčnem popuščanju in prijemališča delovanja zaviralcev različnih receptorjev. Adrenergični receptorji so na shemi prikazani le z grško črko in številko, ki označuje tip receptorja ( $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ). ACE – encim angiotenzinska konvertaza (angl. *angiotensin-converting enzyme*), ACEi – zaviralci angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), ADH – antidiuretični hormon (angl. *antidiuretic hormone*), ARBs – zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blockers*), AT1 – receptor angiotenzina II tipa I (angl. *angiotensin II receptor type I*), BBs – blokatorji receptorjev  $\beta$  (angl.  *$\beta$ -blockers*), MCR – mineralokortikoidni receptor (angl. *mineralocorticoid receptor*), MRAs – zaviralci mineralokortikoidnih receptorjev (angl. *mineralocorticoid receptor antagonists*), RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*).



**Slika 2.** Shematski prikaz neurohormonskega sistema pri srčnem popuščanju in delovanje sakubitri/valsartana (14). NPs – sistem natriuretčnih peptidov (angl. *natriuretic peptide system*), RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron (angl. *renin-angiotensin-aldosterone system*), AT1 – receptor tipa 1 angiotenzina II (angl. *angiotensin II receptor type 1*).

nevrohormonskega sistema: ojača NPs tako, da prepreči razgradnjo natriuretičnih peptidov in zavira RAAS tako, da prepreči vezavo angiotenzina II na njegove receptorje. V literaturi ga najdemo tudi pod imenom zaviralec neprilizina in angiotenzinskega receptorja (angl. *angiotensin II receptor blocker neprilysin inhibitor*, ARNi), vendar bomo v nadaljevanju uporabljali ime sakubitril/valsartan, saj ARNi označuje skupino zdravil s podobnim mehanizmom delovanja in bo najverjetneje v bližnji prihodnosti na trg prišel še kakšen predstavnik te skupine zdravil.

Učinkovina sakubitril se s karboksilesterazami presnovi v aktivni metabolit LBQ657, ki zavre encim neprilizin in poveča raven natriuretičnih peptidov v plazmi. Hkrati pa posredno preko izboljšanja perfuzije skozi ledvice zavira sproščanje renina in aldosterona, zmanjša aktivnost simpatičnega živčnega sistema in zavira preoblikovanje srčne mišice (15). Valsartan pa s selektivnim zaviranjem receptorja AT1 preprečuje negativne učinke angiotenzina II na srce, žilje in ledvice, zavira pa tudi od angiotenzina II odvisno sproščanje aldosterona. Na ta način zavira prekomerno aktivacijo RAAS in njegove škodljive učinke na srčno-žilni sistem (16).

Pri standardnih zdravilih za HFrEF je linearni padec oz. porast koncentracije BNP in njegove predstopnje N-terminalnega dela možganskega natriuretičnega peptida (angl. *N-terminal prohormone brain natriuretic peptide*, NT-proBNP) v plazmi povezan z ugodnim oz. neugodnim učinkom zdravljenja (17). Pri vrednotenju uspešnosti zdravljenja s sakubitril/valsartanom pa je potrebno vedeti, da sakubitril zavira dejavnost encima neprilizin, ki razgrajuje BNP v plazmi, in je zato začasno ob uvedbi zdravila vrednost BNP povišana, kar pa ne pomeni nujno slabega odziva na zdravljenje (18). Kljub temu je možno spremljati učinek sakubitрила/valsartana preko dinamičnih sprememb koncentracije na novem nivoju BNP

po uvedbi zdravljenja. NT-proBNP pa ni substrat neprilizina, zato nekateri avtorji priporočajo, da je primernejši za spremljanje uspešnosti zdravljenja in napredovanja srčnega popuščanja pri teh bolnikih (19). Vsekakor je poleg dinamike natriuretičnih peptidov pri vrednotenju odziva na sakubitril/valsartan treba upoštevati še ostale napovedne dejavnike uspešnosti zdravljenja (prisotnost ali odsotnost kliničnih znakov in simptomov srčnega popuščanja, izboljšanje ali poslabšanje iztisnega deleža levega prekata, itd.).

Pomembnejše farmakokinetične lastnosti sakubitрила/valsartana so povzete v tabeli 1.

## REZULTATI POMEMBNIH KLINIČNIH RAZISKAV O SAKUBITRILU/VALSARTANU

V zadnjih nekaj letih se je število kliničnih raziskav, ki so preučevale učinke novega zdravila sakubitril/valsartan, močno povečalo. Še vedno pa ostaja raziskava PARADIGM-HF, katere rezultati so bili objavljeni leta 2014, najpomembnejša raziskava, ki je tudi posredno vplivala na preoblikovanje zadnjih priporočil Evropskega kardiološkega združenja za zdravljenje srčnega popuščanja (7, 21).

PARADIGM-HF je bila meddržavna (sodelovalo je 47 držav), randomizirana in dvojno slepa raziskava, v kateri so pri skupini bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem v funkcijskem razredu II–IV po lestvici newyorškega združenja za srce (New York Heart Association, NYHA) in iztisnim deležem levega prekata manj kot 40 %, primerjali učinke sakubitрила/valsartana z dobro preizkušenim zdravilom za srčno popuščanje iz skupine ACEi, enalaprilom. Raziskava je bila predčasno prekinjena zaradi pomembno boljšega izhoda zdravljenja v skupini s sakubitrilom/valsartanom. V tej skupini bolnikov je bila smrtnost pomembno manjša, manj je bilo tudi sprejetih v bolnišnično oskrbo zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (21,8 % v skupini s sakubitri-

**Tabela 1.** Prikaz pomembnejših farmakokinetičnih lastnosti sakubitrida/valsartana (20).

<b>Absorpcija</b>
• hrana nima vpliva
• peroralna absolutna biološka uporabnost sakubitrida $\geq 60\%$
• peroralna absolutna biološka uporabnost valsartana = $23\%$
• po 2 urah doseže sakubitrid najvišjo koncentracijo v plazmi
• po 1 uri doseže aktivni presnovek sakubitrida LBQ657 najvišjo koncentracijo v plazmi
<b>Porazdelitev</b>
• sakubitrid, LBQ657 in valsartan se vežejo na plazemske beljakovine v 94–97 %, zato s hemodializo težko odstranimo zdravilo iz krvnega obtoka
• LBQ657 v manjši meri (0,28 %) prehaja preko krvno-možganske pregrade
• povprečni navidezni volumen porazdelitve sakubitrida = 103 L
<b>Biotransformacija</b>
• sakubitrid se s karboksilesterazami presnavlja v aktivni metabolit LBQ657
• valsartan se zelo malo presnavlja
• pri sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na citokrome P450, ni pričakovati pomembnega vpliva na farmakokinetiko
<b>Izločanje</b>
• razpolovni čas izločanja sakubitrida je 1,4 ure
• razpolovni čas izločanja aktivnega metabolita LBQ657 je 11,5 ure
• razpolovni čas izločanja valsartana je 9,9 ure
• 52–68 % sakubitrida (predvsem v obliki LBQ657) se izloči z urinom, preostanek z blatom
• 13 % valsartana se izloči z urinom, preostanek z blatom

lom/valsartanom in 26,5 % v skupini z enalaprilom). Zdravljenje s sakubitridom/valsartanom je tako absolutno zmanjšalo celokupno tveganje za smrt zaradi srčno-žilnih obolenj in bolnišnično obravnavo zaradi srčnega popuščanja za 4,7 %, medtem ko je relativno zmanjšanje tveganja v primerjavi z enalaprilom znašalo kar 20 %. Učinek zdravljenja je bil opazen že zgodaj in se je ohranil v celotnem poteku raziskave (22).

Dodatno pa je ugoden učinek na zmanjšanje tveganja za smrt zaradi srčno-žilnih obolenj in bolnišnično obravnavo primerljiv tudi v različnih starostnih skupinah in pri različnih vrednostih iztisnega deleža levega prekata (23). Prav tako je bila umrljivost primerljiva med bolniki brez pridruženih bolezni in tistimi, ki imajo npr. sladkorno bolezen, povišan krvni tlak, atrijsko

fibrilacijo, itd. (24). Rezultati raziskav nakazujejo, da ima sakubitrid/valsartan tudi ugodne presnovne učinke, saj naj bi znižal raven glikiranega hemoglobina in ugodno vplival na metabolizem holesterola (25). Zadnji izsledki pa kažejo, da ima lahko zdravljenje s sakubitridom/valsartanom tudi ugoden antiaritmični učinek, saj so pri bolnikih s HFrEF in vstavljenim ICD, ki so prejeli sakubitrid/valsartan, beležili manj prekatnih motenj ritma (26).

Kljub pozitivnim odzivom na rezultate PARADIGM-HF, pa ne gre prezreti dejstva, da je od začetno vključenih približno 12.000 bolnikov v končno analizo bilo vključenih le približno 8.000. Velik delež izključenih bolnikov namreč v presejalnem postopku ni prenašal enalaprida ali sakubitrida/valsartana (simptomatska hipotenzija, ledvična

insuficienca, hiperkaliemija). Glede na to, kako je bila raziskava PARADIGM-HF zasnovana, lahko sklepamo, da končni rezultati v analizi veljajo za zelo ozko skupino bolnikov s HFrEF, ki mora ustrezati številnim merilom (sistolični krvni tlak  $> 100$  mmHg, hitrost glomerulne filtracije  $> 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, brez hude jetrne okvare, raven serumskega kalija  $\leq 5,2$  mmol/L, brez znanega angioedema v preteklosti itd.) (27). Zanimivo je tudi, da je bila raziskava zasnovana na nižjem odmerku enalapрила, kot je najvišji priporočeni dnevni odmerek glede na študijo CONSENSUS, s čimer je oteženo vrednotenje primerljivosti učinkovitosti med sakubitriplom/valsartanom in enalaprilom. Ker je bilo v raziskavo vključenih zelo malo bolnikov ( $< 1\%$ ) s srčnim popuščanjem v funkcijskem razredu IV po lestvici NYHA, se zastavlja še vprašanje glede reprezentativnosti vzorca in učinkovitosti zdravila pri najbolj simptomatskih bolnikih s srčnim popuščanjem (27). Hkrati pa je treba upoštevati, da je možen vzrok za slabo prenašanje ciljnih odmerkov sakubitri-la/valsartana v presejalnem postopku raziskave lahko prehitra, toga in bolnikom neprilagojena titracijska shema in zato večja pojavnost simptomatske hipotenzije. To še posebej velja za bolnike v funkcijskem razredu IV po lestvici NYHA. Potrebne so dodatne raziskave, ki bi opredelile, ali bi z bolniku prilagojeno titracijsko shemo lahko povečali krog bolnikov s srčnim popuščanjem, ki bi jih lahko zdravili s sakubitriplom/valsartanom.

Trenutno potekajo še nekatere večje raziskave o uspešnosti zdravljenja s sakubitriplom/valsartanom pri bolnikih s HFrEF. Raziskava TRANSITION, ki še poteka, nam je dala že prve odgovore o tem, kakšen je učinek zdravljenja pri bolnikih s HFrEF in akutnim poslabšanjem srčnega popuščanja, če se začne zdravljenje v bolnišnici ali šele po odpustu v domače okolje. Predhodni rezultati nakazujejo, da je učinkovitost obeh pristopov uvajanja zdravila primerljiva (28).

V raziskavi PARADIGM-HF se je sakubitril/valsartan izkazal kot uspešen zaviralec neugodnega preoblikovanja levega prekata pri bolnikih z že znanim srčnim popuščanjem. Temu je tudi sledila ideja, da bi zdravljenje s sakubitriplom/valsartanom pri bolnikih po akutnem miokardnem infarktu brez predhodno znanega srčnega popuščanja lahko preprečilo neugodno preoblikovanje levega prekata in posledično razvoj simptomatskega srčnega popuščanja. V ta namen trenutno poteka večja raziskava PARADISE-MI, ki primerja uspešnost sakubitri-la/valsartana pri bolnikih z znaki srčnega popuščanja po akutnem miokardnem infarktu z že preizkušenim zaviralcem angiotenzinske konvertaze ramiprilom. Rezultati raziskave, ki bodo najverjetneje znani leta 2020, nam bodo pokazali, ali tudi pri tej skupini bolnikov sakubitril/valsartan učinkoviteje zmanjša umrljivost zaradi srčno-žilnih boleznin in število bolnišničnih ter ambulantnih obravnav zaradi poslabšanja srčnega popuščanja in ali je zato celo smiselno začeti zdravljenje s sakubitriplom/valsartanom še preden izčrpamo možnosti zdravljenja z ACEi, kar nam narekujejo trenutno veljavne evropske smernice (7, 29).

Poleg raziskav, ki so primerjale učinke sakubitri-la/valsartana z ACEi in ARBs pri skupini bolnikov s HFrEF, so bile že opravljene tudi prve raziskave, ki so primerjale učinke omenjenih zdravil pri skupini bolnikov s HFpEF (LVEF  $\geq 45\%$ ) (30). Izsledki tovrstnih raziskav do zdaj še niso spremenili smernic za zdravljenje HFpEF, vendar trenutno poteka večja raziskava (31), ki nam bo bolj razjasnila možnosti uporabe sakubitri-la/valsartana pri tej podskupini bolnikov s srčnim popuščanjem.

## **MESTO ZDRAVILA SAKUBITRIL/VALSARTAN V SMERNICAH ZA ZDRAVLJENJE SRČNEGA POPUŠČANJA**

Zdravila, ki zavirajo nevrohormonski sistem (ACEi, BBs in MRAs) predstavljajo stan-



dardno zdravljenje z zdravili in se priporočajo za zdravljenje vsakega bolnika s HFREF (7). V določenih primerih pa pri bolnikih s HFREF poleg standardnih zdravil uporabimo še dodatna zdravila (ARBs ob močnih stranskih učinkih ACEi, zaviralec kanalčkov  $I_f$  (angl. *funny current*) (ivabradin), diuretiki, dolgodeljujoči nitrati, digitalis), tudi sakubitril/valsartan. Glede na trenutno veljavna priporočila Evropskega kardiološkega združenja za zdravljenje srčnega popuščanja je uporaba sakubitrida/valsartana priporočena pri tistih bolnikih s HFREF, ki imajo kljub optimalnemu zdravljenju z ACEi ali ARBs, BBs in MRAs še vedno simptome srčnega popuščanja. Po zadnjih priporočilih je zamenjava ACEi ali ARB s sakubitrilom/valsartanom zelo priporočena (razred priporočil stopnje I).

Kljub spodbudnim rezultatom raziskav zadnja priporočila Evropskega kardiološkega združenja za zdravljenje srčnega popuščanja hkrati opozarjajo na previdnost pri uporabi sakubitrida/valsartana zaradi morda do zdaj še nezadostnega števila objavljenih poročil glede dolgoročnega varnostnega profila zdravila in morebitnega podcenjenega števila neželenih stranskih učinkov v širši populaciji bolnikov s srčnim popuščanjem (32, 33). Kot smo že omenili, je bil pomemben delež bolnikov v uvajalnem obdobju raziskave PARADIGM-HF izločen ravno zato, ker zdravila niso prenašali, česar pa ne moremo pripisati izključno slabemu varnostnemu profilu zdravila, temveč je lahko razlog tudi toga, neprilagojena titracijska shema in neustrezno postavljena izbirna merila v raziskavi. Najverjetneje bi izbor ustreznih kandidatov moral temeljiti bolj na celotni klinični sliki bolnikov in ne toliko na strogo začrtanih številčnih mejah posameznih parametrov (krvni tlak, hitrost glomerulne titracije, raven serumskega kalija itd.). Prav tako se postavlja vprašanje, ali ni morda stopnja ledvične okvare (hitrost glomerulne filtracije  $> 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), ki še dovoljuje uvedbo zdravila po trenutnih priporočilih, nekoliko

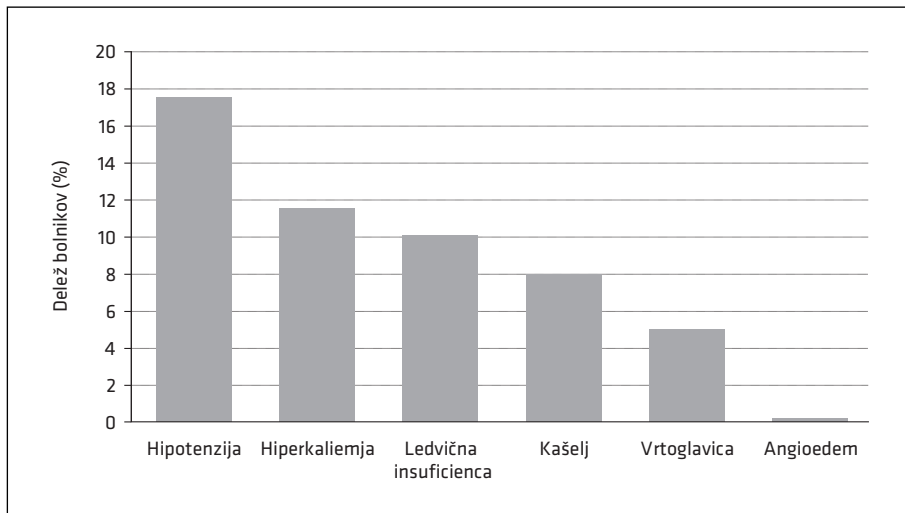
previsoka, saj so bili v raziskavi PARADIGM-HF vključeni bolniki s hitrostjo glomerulne filtracije  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Čeprav je po zadnjih evropskih smernicah zelo priporočena zamenjava za sakubitril/valsartan ob slabem odzivu bolnikov na standardna zdravila, kritiki raziskave PARADIGM-HF dvomijo o njeni reprezentativnosti in zato opozarjajo, da je še kako potrebna previdnost pri izboru pravih kandidatov za zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom in da bi bilo bolj smiselno zaradi večje varnosti pri kliničnem delu uvrstiti indikacijo za uvajanje sakubitrida/valsartana v razred priporočil stopnje II (mnjenja o postopkih ali zdravljenju niso povsem zanesljiva – obstajajo tudi nasprotujoča dejstva) (34).

## UPORABA IN PREDPISOVANJE SAKUBITRILA/VALSARTANA

Pri uvajanju sakubitrida/valsartana moramo biti pozorni na možne stranske učinke. Na sliki 3 so prikazani najpogostejši zabeleženi stranski učinki. Sicer so opisani stranski učinki podobni kot pri zdravljenju z ACEi ali ARBs, vendar so rezultati podrobnejše analize raziskave PARADIGM-HF pokazali, da je pri sakubitrilu/valsartanu delež hipotenzije, kašlja in angioedema večji kot pri ACEi, medtem ko je delež hiperkaliemije, predvsem ob sočasnem zdravljenju z MRAs, nižji kot pri ACEi. Delež ledvične insuficience ter vrtoglavice oz. omotice pa je primerljiv kot pri ACEi (35).

Uporaba novega zdravila sakubitril/valsartan je odsvetovana v naslednjih primerih (7):

- preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov,
- sočasna uporaba z ACEi, saj se sakubitril/valsartan ne sme uvajati prej kot po preteku 36 ur od prekinitve zdravljenja z ACEi zaradi povečane možnosti nastanka angioedema in hiperkaliemije,
- anamneza angioedema zaradi predhodnega zdravljenja z ACEi ali ARBs oz. anamneza dednega ali idiopatičnega angioedema,



**Slika 3.** Najpogostejši neželeni učinki med uvajanjem sakubitрила/valsartana v raziskavi PARADIGM-HF (35).

- sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri bolnikih z okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ),
- huda okvara jeter, žolčna ciroza ali holestaza in
- nosečnost.

V Sloveniji se sakubitril/valsartan predpisuje in izdaja le na recept od 1. 3. 2017 dalje. Razvrščen je na vmesno listo Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, predpisuje pa ga lahko vsak zdravnik bolnikom s simptomi srčnega popuščanja v funkcijemskem razredu NYHA II–IV kljub uvedeni zdravljenu s standardnimi zdravili za zdravljenje srčnega popuščanja v ustreznih dozah in iztisnim deležem  $\leq 40\%$ .

## ZAKLJUČEK

Pozitivni rezultati raziskave PARADIGM-HF so vsekakor pritegnili veliko pozornost strokovne javnosti, saj je novo zdravilo sakubitril/valsartan uspelo spremeniti smernice za obravnavo bolnikov s srčnim popuščanjem in znižanim iztisnim deležem že na podlagi ene same večje randomizirane

raziskave. Ali bo sakubitril/valsartan tudi dolgoročno uspel upravičiti svoj obstoj in pomen pri obravnavi bolnikov z napredovalim srčnim popuščanjem, pa trenutno še ostaja odprto vprašanje. Čeprav je po objavi rezultatov raziskave PARADIGM-HF sledilo nekaj kritik na osnovi statističnih podanaliz in manjših raziskav, pa te ne nosijo enake teže kot velika, multicentrična, randomizirana in dvojno slepa raziskava PARADIGM-HF. V resnici trenutno nimamo oprijemljivih dokazov, ki bi lahko ovrgli ugotovitve raziskave PARADIGM-HF, kot tudi nimamo večjega števila raziskav s podobno težo kot PARADIGM-HF, ki bi nam upravičile uvrstitev zdravila v priporočila za zdravljenje srčnega popuščanja v razred I. Treba bo tudi še počakati na zadostno število strokovnih poročil o uporabi in izkušnjah zdravstvenih delavcev z novim zdravilom pri vsakdanjem kliničnem delu. Vsekakor se do takrat svetujejo previdnost pri izboru bolnikov, skrbno spremljanje bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom, in tudi individualiziran pristop zdravljenja vsakega posameznika v skladu s smernicami zdravljenja srčnega popuščanja z znižanim iztisnim deležem.

## LITERATURA

1. Adams KF, Zannad, F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J.* 1998; 135: 204–15.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007; 93 (9): 1137–46.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008; 29 (19): 2388–442.
4. Nohria A, Tsang SV, Fang JC, et al. *Neurohormonal, renal and vascular adjustments. In: Atlas of heart failure: cardiac function and dysfunction. 4th ed. Philadelphia: Current Medicine Group; 2002. p. 104.*
5. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology.* 2016; 14 (1): 30–38.
6. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1123–33.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; 327 (10): 685–91.
9. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003; 362 (9386): 767–71.
10. Britt K, Atheline MP, Buris C, et al. Carvedilol in the treatment of chronic heart failure: lessons from the carvedilol or metoprolol European trial. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3 (1): 31–37.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 1999; 341 (10): 709–17.
12. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364 (1): 11–21.
13. Krupicka J, Janota T, Hradec J, et al. Natriuretic peptides in heart failure. *Cor et Vasa.* 2013; 55 (4): 370–6.
14. Dargad RR, Prajapati MR, Parekh JD, et al. Sacubitril/valsartan: a novel angiotensin receptor-nepriylsin inhibitor. *Indian Heart J.* 2018; 1372: 3.
15. 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): 886–93.
16. Egea OI, Monton CG, Roura S, et al. Mechanism of action of sacubitril/valsartan on cardiac remodeling: a systems biology approach. *NPJ Syst Biol Appl.* 2017; 3: 12.
17. Januzzi JL, Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management. *Circulation.* 2013; 127 (4): 500–7.
18. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015; 131 (1): 54–61.
19. Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? *Eur Heart J.* 2016; 6 (4): 321–8.
20. Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther.* 2016; 34 (4): 191–8.
21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014; 317 (11): 993–1004.
22. Okumura N, Jhund PS, Gong J, et al. Effects of sacubitril/valsartan in the PARADIGM-HF trial (prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure) according to background therapy. *Circ Heart Fail.* 2016; 9 (9): 1–34.
23. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015; 36 (38): 2576–84.
24. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, et al. 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 (3): 1–6.
25. Seferovic J, Claggett B, Seidelmann 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 Diabetes Endocrinol.* 2017; 5 (5): 333–40.

26. De Diego C, González-Torres L, Núñez JM, et al. 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 (3): 395–402.
27. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7 (6): 278–90.
28. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction after hemodynamic stabilization: primary results of the transition study. *European Heart Journal*. 2018; 39 (1): 1–5.
29. Zaid Iskandar M, Lang CC. Sacubitril and valsartan fixed combination to reduce heart failure events in post-acute myocardial infarction patients. *Drugs Today (Barc)*. 2017; 53 (10): 545–51.
30. Solomon S, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LC in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9851): 1387–95.
31. Solomon S, Rizkala A, Gong J, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Fail*. 2017; 5 (7): 471–82.
32. Khandwalla RM., Birkeland KT, Heywood JT, et al. AWAKE-HF: Rationale and design of a study using a wearable biosensor to objectively evaluate the effect of sacubitril/valsartan initiation on measures of physical activity, symptoms, and sleep, as health-related quality of life functions in subjects with heart Failure. 2017; 23 (8): 69.
33. Wachter R, Viriato D, Klebs S, et al. Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany. 2018; 130 (3): 308–16.
34. Smith KR, Hsu CC, Berei TJ, et al. PARADIGM-HF trial: secondary analyses address unanswered questions. *Pharmacotherapy*. 2018; 38 (2): 284–98.
35. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an 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. *Circulation*. 2016; 134 (13): 282–93.

Prispelo 18. 10. 2018