



Původní sdělení | Original research article

Konverze z inhibitoru ACE/sartanu na sacubitril/valsartan u pacientů s chronickým srdečním selháním: zkušenosti jednoho centra

(Transition from angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin-II-receptor-blocker to sacubitril/valsartan in chronic heart failure patients: Initial experiences in clinical practice)

Kateřina Hlavatá^a, Lenka Hošková^a, Janka Franecková^b, Antonín Jabor^b, Josef Kautzner^a, Vojtěch Melenovský^a, Jan Beneš^a

^a *Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika*

^b *Pracoviště laboratorních metod, Institut klinické a experimentální medicíny a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika*

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 5. 10. 2017

Přepřacován: 19. 10. 2017

Přiját: 19. 10. 2017

Dostupný online: 12. 11. 2017

Klíčová slova:

Kvalita života

Sacubitril/valsartan

Srdeční selhání

Tolerance zátěže

SOUHRN

Kontext: Terapie sacubitril/valsartanem (S/V) zlepšuje prognózu pacientů s chronickým systolickým srdečním selháním v porovnání s léčbou inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI). Cílem studie bylo zhodnotit první vlastní zkušenosti s terapií S/V u stabilních pacientů se systolickým srdečním selháním.

Metodika: Do sledování byla zařazena skupina 12 pacientů s chronickým systolickým srdečním selháním (jedenáct mužů, jedna žena). Celkem 41,7 % pacientů mělo srdeční selhání v důsledku ischemické choroby srdeční (ICHS). Průměrná funkční třída NYHA byla 2,7 a průměrná ejekční frakce levé komory činila 26,5 %. Pacienti byli převedeni z terapie ACEI/blokátoru receptoru pro angiotensin II (ARB) na S/V. Laboratorní vyšetření, Minnesotský dotazník kvality života a šestiminutový test chůze byly provedeny před změnou medikace a po třech měsících.

Výsledky: Převod z ACEI/ARB na S/V nebyl spojen se žádnou nepříznivou příhodou. Terapie S/V vedla po třech měsících k poklesu systolického i diastolického krevního tlaku (−14,8, resp. −9,6 mm Hg) a poklesu sérové koncentrace draslíku (−0,27 mmol/l, všechna $p < 0,05$). Nedošlo ke zhoršení renálních funkcí (koncentrace kreatininu −7,8 μmol/l, $p = 0,12$, odhadovaná glomerulární filtrace +0,08 ml/s/1,73 m², $p = 0,14$). Nedošlo ke změně koncentrace natriuretického peptidu typu B (BNP, $p = 0,18$), ale zaznamenali jsme významný pokles N-terminálního fragmentu BNP (NT-proBNP) (medián 1 012 ng/l před konverzí, 559,4 ng/l za tři měsíce, $p = 0,005$). Rovněž jsme zaznamenali malý, ale signifikantní pokles vysoce senzitivního troponinu T (hs-cTnT, medián před konverzí 14,76 ng/l, 12,63 ng/l za tři měsíce, $p = 0,001$). Došlo ke zlepšení kvality života pacientů (zlepšení v Minnesotském dotazníku kvality života o osm bodů, $p = 0,006$) a k prodloužení vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze (+55 metrů, $p = 0,0007$), což nebylo na vrub zvýšeného úsilí.

Závěr: Konverze z ACEI/ARB na S/V se jeví u stabilních nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním jako bezpečná a vede ke zlepšení tolerance námahy a kvality života.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Adresa: MUDr. Jan Beneš, Ph.D., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: jan.benes@ikem.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.10.009

ABSTRACT

Background: Sacubitril/valsartan (S/V) therapy has been demonstrated to improve prognosis of patients with systolic heart failure (HF) when compared to standard therapy with ACEi. The purpose of this investigation was to document the safety and consequences of transition from ACEi/angiotensin-II receptor blocker (ARB) to S/V in chronic stable HF patients.

Methods: A group of 12 stable HF outpatients (11 males, 1 female) was enrolled (NYHA 2.7 ± 0.7 , 42% with coronary artery disease (CAD), average left-ventricle ejection fraction (LVEF) 26.5%. Patients were converted from ACEi/ARB to S/V. Laboratory evaluation, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), six-minute walk test (6MWT) were performed before the conversion and at 3-month follow-up visit.

Results: Conversion from ACEi/ARB to S/V was not associated with any adverse event. After 3 months, S/V therapy decreased blood pressure (-14.8 mmHg for systolic BP, -9.6 mmHg for diastolic BP) and serum potassium (-0.27 mmol/l, all $p < 0.05$). No worsening of renal function occurred (creatinine -7.8 μ mol/l, $p = 0.12$, estimated glomerular filtration rate $+0.08$ ml/s/1.73 m², $p = 0.14$). B-type natriuretic peptide (BNP) level remained unchanged ($p = 0.18$), but NT-proBNP level decreased significantly (median 1012 ng/l at baseline, 559.4 ng/l at follow-up, $p = 0.005$). A slight but significant decrease in high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) was observed (median 14.76 ng/l at baseline, 12.63 ng/l at follow-up, $p = 0.001$). An improvement in MLHFQ total score (-8 points, $p = 0.006$) and in 6MWT by 55 m ($p = 0.0007$) was noted, which was not due to increased effort.

Conclusion: The transition from ACEi/ARB to S/V therapy in patients with chronic systolic heart failure appears to be safe and leads to an improvement in exercise tolerance and quality of life.

Keywords:
Exercise tolerance
Heart failure
Quality of life
Sacubitril/valsartan

Úvod

Studie PARADIGM-HF ukázala, že léčba sacubitril/valsartanem (S/V) u pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí zlepšuje ve srovnání s enalapilem prognózu těchto pacientů [1]. Z tohoto důvodu je u pacientů se symptomatickým srdečním selháním a ejekční frakcí levé komory $< 35\%$, kteří tolerovali léčbu inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi)/blokátory receptoru pro angiotensin II (ARB), doporučeno v posledních doporučených postupech začít podávat místo ACEi S/V [2]. Ačkoli do studie PARADIGM-HF mohli být zařazeni všichni pacienti se symptomatickým systolickým srdečním selháním (NYHA II–IV), většina pacientů (76,3 %) byla ve funkční třídě NYHA II. Podskupinová analýza studie PARADIGM-HF neprokázala přínos pro pacienty ve funkční třídě NYHA III v případě kombinovaného cílového ukazatele (p pro interakci = 0,03), ačkoli u obou skupin (NYHA I/II i NYHA III/IV) bylo prokázáno obdobné snížení mortality z kardiovaskulárních příčin (p pro interakci = 0,76) [1]. Cíle terapie pro konkrétního pacienta jistě závisí na stadiu srdečního selhání. Zatímco u méně symptomatických pacientů (NYHA II) je prioritní prodloužit přežití těchto pacientů, u více symptomatických pacientů (NYHA III/IV) může být zlepšení kvality života samo o sobě velmi podstatným cílem terapie. Změna v Kansaském dotazníku (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) za osm měsíců oproti vstupnímu vyšetření byla jedním ze sekundárních cílů ve studii PARADIGM-HF. Pacienti užívající S/V udávali menší zhoršení symptomů než ti, kteří byli léčeni enalapilem [1].

Natriuretický peptid typu B (BNP) (nikoli jeho N-terminální fragment [NT-proBNP]) je degradován neprilysinem, a proto jeho koncentrace při inhibici neprilysinu roste. Koncentrace NT-proBNP naopak při terapii S/V klesá, což zřejmě odráží pokles napětí levé komory [3]. Znalost dynamiky jednotlivých biomarkerů je velmi důležitá pro správnou interpretaci výsledků u pacientů léčených S/V.

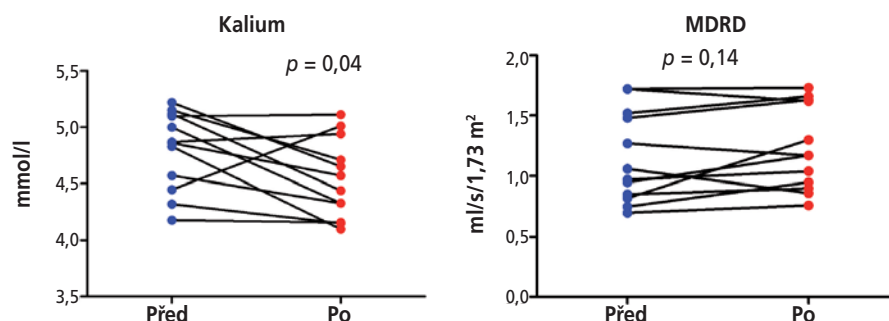
Snížená funkční kapacita je jedním ze základních rysů systolického srdečního selhání [4] a její zlepšení je jedním z důležitých cílů terapie systolického srdečního selhání.

Doposud nejsou dostupná žádná data týkající se funkční kapacity pacientů léčených S/V.

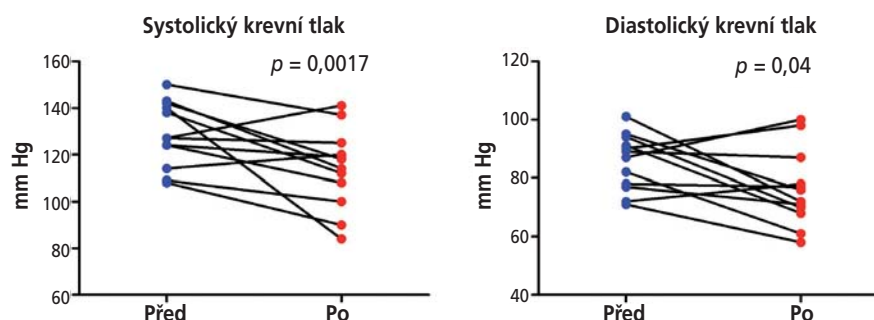
Cílem této studie provedené v terciárním kardiocentru bylo zhodnotit bezpečnost konverze z terapie ACEi/ARB na S/V u pacientů se symptomatickým systolickým srdečním selháním, analyzovat dynamiku natriuretických peptidů a posoudit dopad terapie S/V na funkční kapacitu a kvalitu života.

Metody

Pacienti byli před zahájením terapie S/V nejméně měsíc ve stabilním stavu (bez zhoršení symptomů, bez navýšení dávky diuretik, se stabilními dávkami ACEi/ARB a beta-blokátorů). Pacienti byli převedeni na terapii S/V, pokud byl jejich systolický tlak > 100 mm Hg, odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m² (0,5 ml/s/1,73 m²) a koncentrace draslíku v séru byla $< 5,4$ mmol/l. Odhadovaná glomerulární filtrace byla vypočtena dle rovnice MDRD (eGFR = $2,917 \times (\text{koncentrace kreatininu v séru} \times 0,0113)^{1,154} \times \text{věk}^{0,203} \times f$ ($f = 1$ pro muže a 0,742 pro ženy)). Ošetřujícím lékařům bylo doporučeno, aby konverzi na S/V zahajovali dávkou 49/51 mg dvakrát denně, pokud byl systolický krevní tlak (STK) > 110 mm Hg. Pokud byl STK 100–110 mm Hg, bylo doporučeno zahájit konverzi dávkou 24/26 mg dvakrát denně. Titrace dávky byla doporučena, pokud byla za dva až čtyři týdny hodnota STK > 110 mm Hg, nedošlo ke zhoršení renálních funkcí (definováno jako zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu v porovnání se vstupní hodnotou) [5] ani k rozvoji hyperkalemie ($K^+ > 5,4$ mmol/l). Ošetřujícím lékařům bylo naopak doporučeno snížit dávkování S/V nebo upravit dávku konkomitantní medikace, pokud došlo k symptomatické hypotenzi, případně k asymptomatické hypotenzi s STK < 95 mm Hg, zhoršení renálních funkcí nebo hyperkalemii ($K^+ > 5,4$ mmol/l). Kvůli možnému riziku rozvoje angioedému musel být časový interval mezi poslední dávkou ACEi a první dávkou S/V nejméně 36 hodin. Pokud užívali pacienti před konverzí sartany, byla terapie S/V zahájena bez přerušování. Dávky ACEi, ARB a beta-blokátorů před konverzí byly



Obr. 1 – Změna v sérové koncentraci draslíku (vlevo) a vypočtené glomerulární filtraci (vpravo) před zahájením léčby S/V a za tři měsíce



Obr. 2 – Změna v hodnotě systolického (vlevo) a diastolického krevního tlaku (vpravo) před zahájením léčby S/V a za tři měsíce

ohodnoceny jako nízké/střední/vysoké (s mezními hodnotami 33,3 % a 66,6 % vzhledem k cílové dávce) [2].

Pacienti byli léčeni S/V po dobu tří měsíců. Před konverzí a na konci sledování za tři měsíce jim byla odebrána krev, vyplnili Minnesotský dotazník týkající se života se srdečním selháním a absolvovali šestiminutový test chůzí. Koncentrace BNP byla stanovena pomocí eseje Architect BNP (chemiluminiscenční mikročásticová imunoesej „CMIA“ na analyzátoru Abbott Architect, Abbott, IL, USA). Koncentrace NT-proBNP byla stanovena pomocí eseje Roche pro BNP II (elektroluminiscenční imunoesej „ECLIA“ na analyzátoru COBAS e601, Roche Diagnostics, Mannheim, Německo).

Statistická analýza

Rozdíl mezi vstupními hodnotami a hodnotami na konci sledování za tři měsíce byl hodnocen pomocí párového t-testu (resp. neparametrického Wilcoxonova signed-rank testu u non-gaussovského rozložení dat). Data byla analyzována pomocí JMP 11 (SAS Institute, NC, USA). Data jsou prezentována jako průměr \pm směrodatná odchylka (případně jako medián \pm interkvartilové rozmezí u non-gaussovského rozložení dat).

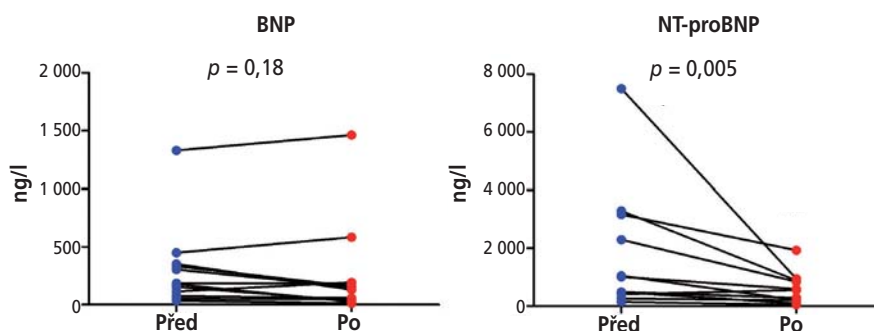
Výsledky

Do studie byla zařazena skupina dvanácti pacientů (jedenáct mužů, jedna žena). Ischemická choroba srdeční byla příčinou srdečního selhání ve 41,7 % případů, zatímco 58,3 % pacientů mělo srdeční selhání na podkladě jiného onemocnění. Ejekční frakce levé komory byla 26,5 \pm

7,2 %. Vstupně užívali 2/4/6 pacienti (16,7/33,3/50 %) nízkou/střední/vysokou dávkou ACEI/sartanů a 6/1/5 pacienti (50/8,3/41,7 %) nízkou/střední/vysokou dávkou beta-blokátorů. Jedenáct pacientů (91,7 %) užívalo antagonisty mineralokortikoidního receptoru. Devět pacientů z dvanácti (75 %) splňovalo kritéria, která byla inkluzivními kritérii pro účast ve studii PARADIGM-HF (BNP > 150 pg/ml nebo BNP 100–150 pg/ml, pokud byl pacient rok před zařazením hospitalizován pro dekompenzaci srdečního selhání). Po třech měsících dosáhl jeden pacient dávky 12/13 mg S/V dvakrát denně, tři pacienti dávky S/V 24/26 mg dvakrát denně, šest pacientů dávky 49/51 mg S/V dvakrát denně a dva pacienti dávky 97/103 mg S/V dvakrát denně.

Bezpečnost

Konverze z ACEI/ARB na S/V byla bezpečná. Nedošlo k žádné anafylaxi, angioedému nebo symptomatické hypotenzi. Terapie S/V vedla k poklesu sérové koncentrace draslíku ($4,8 \pm 0,4$ mmol/l vstupně, $4,5 \pm 0,4$ mmol/l za tři měsíce, $p = 0,04$, obr. 1 vlevo). Nebyla pozorována významná změna ve funkci ledvin (koncentrace kreatininu v séru vstupně $104,3 \pm 29,9$ μ mol/l, $96,5 \pm 25,8$ μ mol/l za tři měsíce, $p = 0,12$, vypočtená glomerulární filtrace vstupně $1,15 \pm 0,37$ ml/min/1,73 m², $1,23 \pm 0,35$ ml/min/1,73 m² za tři měsíce, $p = 0,14$, obr. 1 vpravo). Terapie S/V vedla k signifikantnímu poklesu jak systolického, tak diastolického krevního tlaku (STK vstupně $128,8 \pm 13,9$ mm Hg, $114,0 \pm 17,0$ mm Hg za tři měsíce, $p = 0,017$, DTK vstupně $85,6 \pm 9,5$ mm Hg, $76,0 \pm 13,1$ za tři měsíce, $p = 0,04$, obr. 2). U dvou pacientů byla při tříměsíční kontrole zjištěna asymptomatická hypotenze, která se upravila po redukcí dávky S/V.



Obr. 3 – Změna v koncentraci BNP (vlevo) a NT-proBNP (vpravo) před zahájením léčby S/V a za tři měsíce

Během tří měsíců terapie S/V nebyl žádný pacient hospitalizován pro dekompenzaci srdečního selhání, rovněž u žádného pacienta nedošlo ke zhoršení symptomatologie, které by si vyžádalo navýšení p.o. diuretické terapie nebo podání i.v. diuretika.

Natriuretické peptidy

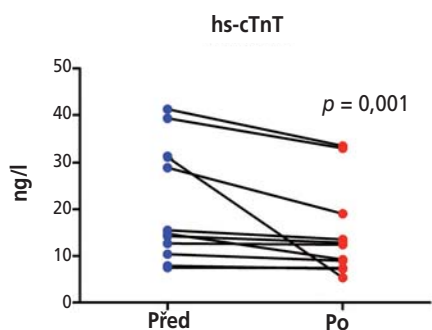
Tříměsíční léčba S/V nevedla k signifikantní změně v koncentraci BNP (vstupně 182,35 ng/l, interkvartilové rozmezí [IQR] 86,3–348,0; po třech měsících 142,2 ng/l, IQR 39,2–191,8, $p = 0,24$). Naproti tomu došlo k signifikantnímu poklesu NT-proBNP (vstupně 1 012 ng/l, IQR 410–3 165; za tři měsíce 559 ng/l, IQR 205–889, $p = 0,005$, obr. 3).

Srdeční troponiny

Tříměsíční léčba S/V vedla k mírnému, ale signifikantnímu poklesu koncentrace vysoce senzitivního troponinu T (hs-cTnT, vstupně 14,76 ng/l, IQR 10,38–31,20, za tři měsíce 12,63 ng/l, IQR 7,83–29,42, $p = 0,001$) (obr. 4).

Symptomy

Nebyl zjištěn vliv léčby S/V na funkční třídu NYHA (vstupně $2,7 \pm 0,7$, za tři měsíce $2,5 \pm 0,8$, $p = 0,10$). Pacienti ale uvedli významné zlepšení ve třech oblastech z Minnesotského dotazníku (celkem 21 otázek, tabulka 1). Pacienti neuvedli zhoršení v žádném ze zjišťovaných okruhů a celkové skóre bylo po třech měsících léčby S/V lepší (vstupně medián 34,5, IQR 20,5–58,0; po třech měsících 26,5, IQR 9,5–43,3, $p = 0,006$, obr. 5 vpravo).



Obr. 4 – Změna v koncentraci vysoce senzitivního troponinu T (hs-cTnT) před zahájením léčby S/V a za tři měsíce

Tabulka 1 – Minnesotský dotazník týkající se života se srdečním selháním

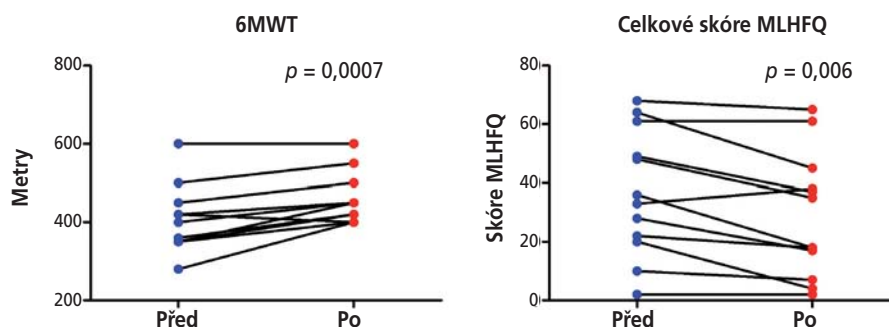
Otázka	Změna před–po	Hodnota p
#1. Otoky	–0,42	0,10
#2. Odpočinek	–0,33	0,22
#3. Schody	–0,58	0,11
#4. Práce doma	–0,25	0,39
#5. Mimo domov	–0,25	0,39
#6. Nespavost	–0,41	0,38
#7. Vztahy	–0,08	0,88
#8. Práce v zaměstnání	–0,08	0,88
#9. Volný čas	0	1,0
#10. Sex	–0,75	0,06
#11. Jídlo	–0,25	0,43
#12. Dušnost	–0,92	0,04
#13. Únava	–0,83	0,03
#14. Hospitalizace	–1,92	0,01
#15. Výdaje za léčbu	–0,33	0,22
#16. Nežádoucí účinky	–0,17	0,67
#17. Přítěž	–0,16	0,16
#18. Ztráta kontroly	+0,25	0,39
#19. Starosti	–0,42	0,21
#20. Potíže se soustředěním	–0,33	0,27
#21. Deprese	+0,33	0,39

Tolerance námahy

Tříměsíční léčba S/V vedla k prodloužení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze o 55 metrů (vstupně medián 380 metrů, IQR 350–443; po třech měsících 435 metrů, IQR 400–488, $p = 0,0007$, obr. 5 vlevo). Toto zlepšení nebylo na vrub zvýšeného úsilí. Borgovo skóre dušnosti bylo hraničně nižší při druhém testu po třech měsících léčby (vstupně 3,58, po třech měsících 2,58, $p = 0,07$).

Diskuse

Prezentovaná studie ukazuje, že konverze z ACEI/ARB na S/V a následná tříměsíční léčba tímto lékem byla bez-



Obr. 5 – Změna v ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůze (6MWT) (vlevo) a celkové skóre Minnesotského dotazníku (MLHFQ) (vpravo) před zahájením léčby S/V a za tři měsíce

pečná a vedla u stabilních pacientů se srdečním selháním a omezenou ejekční frakcí ke zlepšení funkční kapacity a kvality života. Pacienti léčení S/V tuto terapii dobře snášeli, během léčby jsme nezaznamenali závažné nežádoucí účinky. Renální funkce takto léčených pacientů byly rovněž stabilní. Konverze z ACEI/ARB na S/V proběhla v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC) [6]. Terapie byla zahájena, pokud byl systolický krevní tlak (STK) > 100 mm Hg, vypočtená glomerulární filtrace > 30 ml/min/1,73 m² (> 0,5 ml/s/1,73 m²) a sérová koncentrace draslíku < 5,4 mmol/l. Pokud byl STK > 110 mm Hg, byla terapie zahájena dávkou 49/51 mg dvakrát denně, v případě, že byl STK mezi 100–110 mm Hg, byla léčba zahájena dávkou nižší (24/26 mg dvakrát denně). Další úprava dávky byla ponechána na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Dva pacienti (16,7 %) zařazení do studie dosáhli cílové dávky S/V (97/103 mg dvakrát denně). Existuje několik způsobů, jak upravovat dávku S/V. SPC doporučuje dávku navýšit, pokud je po dvou až čtyřech týdnech léčby STK > 110 mm Hg a nedojde ke zhoršení renálních funkcí nebo hyperkalemii (K⁺ > 5,4 mmol/l) [6]. Snížení dávky S/V nebo úprava konkomitantní medikace se doporučuje, pokud dojde k symptomatické hypotenzi nebo asymptomatické hypotenzi s STK < 95 mm Hg, zhoršení renálních funkcí nebo hyperkalemii (K⁺ > 5,4 mmol/l). Tolerance S/V u pacientů, kteří netolerují plnou dávku ACEI/ARB, nebo jsou dokonce bez předchozí léčby ACEI/ARB, byla nedávno testována ve studii TITRATION [5]. Tato studie testovala dva různé režimy zvyšování dávky S/V. V obou větvích byla léčba zahájena pětidenním podáváním 24/26 mg S/V dvakrát denně (run-in fáze). Následně bylo v první větvi podáváno 49/51 mg S/V dvakrát denně po dobu dvou týdnů a poté 97/103 mg S/V dvakrát denně. Ve druhé větvi bylo po run-in fázi podáváno 24/26 mg S/V dvakrát denně po dobu dvou týdnů, poté 49/51 mg S/V dvakrát denně po dobu tří týdnů a nakonec 97/103 mg S/V dvakrát denně. Bylo prokázáno, že u pacientů, kteří přešli na S/V z nízké dávky ACEI/ARB, nebo dokonce bez předchozího užívání ACEI/ARB, bylo dosažení a udržení cílové dávky S/V častější, pokud byla titrace léčby prováděna pozvolněji. Pro klinickou praxi tak lze doporučit pozvolnější provádění titrace léčby S/V.

V naší kohortě pacientů vedla tříměsíční léčba S/V k významnému poklesu sérové koncentrace draslíku. Tyto výsledky jsou ve shodě se studií PARADIGM-HF [1]. Subanalýza této studie ukázala, že u pacientů léčených antagonisty mineralokortikoidního receptoru (MRA) byla

terapie S/V spojena s nižším rizikem závažné hyperkalemie [7]. V naší kohortě pacientů užívalo jedenáct pacientů z dvaceti na začátku studie antagonisty mineralokortikoidního receptoru a v této léčbě jsme během sledování pokračovali.

Analýza dynamiky biomarkerů ukázala významný rozdíl v dynamice BNP a NT-proBNP. Natriuretický peptid typu B je degradován neprilysinem, a proto se při inhibici neprilysinu očekává nárůst jeho koncentrace. U našich pacientů jsme nicméně nárůst koncentrace BNP při terapii S/V nezaznamenali. Ve studii PARADIGM-HF byl nárůst koncentrace BNP zaznamenán již po čtyřech týdnech léčby a byl přítomen i po osmi měsících léčby [3]. Tyto rozdílné výsledky jsou nejspíš způsobeny nízkým počtem pacientů, velkou variabilitou koncentrací BNP (tři pacienti v naší kohortě měli vstupní koncentraci BNP < 100 pg/ml, takže by nesplňovali vstupní kritéria pro studii PARADIGM-HF) a nejspíše také zlepšením klinického stavu pacientů, což mohlo vést ke snížené syntéze BNP. Tato poslední možnost se jeví pravděpodobná i z toho důvodu, že jsme podobně jako ve studii PARADIGM-HF zaznamenali významný pokles koncentrace NT-proBNP [3]. Na poklesu NT-proBNP se ale může také podílet glykosylace molekuly NT-proBNP, která je potencována samotným S/V. Tato glykosylace způsobuje, že molekula NT-proBNP není při použití současných imunoesejí detekovatelná [8]. Odpověď na otázku, zda by se v klinické praxi mělo u pacientů léčených S/V používat NT-proBNP nebo BNP, tak ještě není definitivní. Tříměsíční léčba S/V vedla k malému, ale významnému poklesu hs-cTnT, což je ve shodě s dříve publikovanými údaji [3]. Předpokládá se, že i velmi nízké koncentrace troponinu ukazují na probíhající myokardiální poškození, které zřejmě souvisí se zvýšeným napětím ve stěně myokardu [9], a dokonce i velmi malý vzestup koncentrace troponinu ukazuje na vyšší riziko progresu systolického srdečního selhání [10,11].

Ačkoli do studie PARADIGM-HF mohli být zařazení všichni pacienti se symptomatickým srdečním selháním (NYHA II–IV), většina pacientů byla ve funkční třídě NYHA II (76,3 %) a analýza podskupin neprokázala přínos pro pacienty ve funkční třídě NYHA III v případě kombinovaného cílového ukazatele (p pro interakci = 0,03), ačkoli u obou skupin (NYHA I/II i NYHA III/IV) bylo prokázáno obdobné snížení mortality z kardiovaskulárních příčin (p pro interakci = 0,76) [1]. Tato skutečnost mohla být připsána na vrub relativně nižšího počtu pacientů ve funkční třídě NYHA III/IV (1 002 pacientů léčených S/V, 1 076 pacientů léčených enalapilem) ve srovnání s 3 178 pacienty

lécenými S/V a 3 130 pacienty léčenými enalapilem ve skupině NYHA I/II. Role S/V při léčbě pacientů s pokročilejším srdečním selháním tak zasluhuje další výzkum.

Cíle léčby systolického srdečního selhání jistě závisejí na stupni pokročilosti onemocnění. Zatímco u méně symptomatických pacientů (NYHA II) je prioritní prodloužit přežití těchto pacientů, u více symptomatických pacientů (NYHA III/IV) může být zlepšení kvality života samo o sobě velmi podstatným terapeutickým cílem. Změna v Kansaském dotazníku (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) za osm měsíců oproti vstupnímu vyšetření byla jedním ze sekundárních cílů ve studii PARADIGM-HF. Pacienti užívající S/V udávali menší zhoršení symptomů než pacienti léčení enalapilem [1]. Skóre KCCQ kleslo během osmi měsíců léčby o 2,99 bodu ve skupině pacientů léčených S/V a o 4,63 bodu u pacientů léčených enalapilem (změna mezi skupinami 1,64 bodu, $p = 0,0001$). V této analýze byla nicméně pacientům, kteří zemřeli, arbitrárně přiřazena hodnota rovná nule. Nedávno publikovaná analýza ukázala, že u pacientů, kteří byli po osmi měsících trvání studie naživu, se skupina léčená S/V při porovnání se skupinou léčenou enalapilem zlepšila v klinickém skóre Kansaského dotazníku i celkovém skóre Kansaského dotazníku (KCCQ) [12]. V naší studii (s více než 75 % pacientů ve funkční třídě NYHA > II) jsme ukázali absolutní zlepšení v kvalitě života při terapii S/V (hodnoceno Minnesotským dotazníkem). Jak Kansaský, tak Minnesotský dotazník jsou navrženy a validovány pro hodnocení kvality života u pacientů se systolickým srdečním selháním [13]. Můžeme tak vznést hypotézu, že u méně symptomatických pacientů (NYHA II) terapie S/V zlepšuje prognózu, zatímco u pacientů s pokročilejším systolickým srdečním selháním (NYHA III/IV) zlepšuje kvalitu života.

Snížená funkční kapacita je jedním ze základních rysů srdečního selhání [4] a její zlepšení je jedním z důležitých cílů léčby. Podle našeho nejlepšího vědomí je toto první studie, která ukazuje absolutní zlepšení tolerance zátěže při terapii S/V. Na konci sledování byli pouze tři pacienti léčení cílovou dávkou S/V (97/103 mg dvakrát denně). Jeden z pacientů užíval dávku 12/13 mg dvakrát denně (tato dávka nebyla ve studii PARADIGM-HF dovolena, nejnižší používaná dávka byla 24/26 mg dvakrát denně). Ve studii PARADIGM-HF dosáhlo po randomizaci více než 99,9 % pacientů cílové dávky (97/103 mg S/V nebo 10 mg enalaprilu dvakrát denně). V průběhu studie byla u 43 % pacientů léčených enalapilem a u 42 % pacientů léčených S/V dávka léku snížena. Přesto byl ale přínos z léčby nižšími dávkami S/V v porovnání s léčbou nižšími dávkami enalaprilu obdobný jako u pacientů, kteří byli léčení cílovou dávkou obou léků [14]. Toto zjištění je z klinického pohledu velmi důležité, neboť velké množství pacientů v běžné klinické praxi netoleruje cílové dávky medikace srdečního selhání. Rovněž i v naší studii jsme byli schopni prokázat užitek z léčby S/V, ačkoli pouze 25 % pacientů dosáhlo cílové dávky S/V. Tato data ukazují na přínos z léčby S/V bez ohledu na to, zda se podaří dosáhnout cílové dávky či nikoliv.

Limitace

Tento článek popisuje zkušenosti jednoho centra s novou medikací u stabilních pacientů s chronickým systolickým srdečním selháním. Jelikož byla kohorta pacientů velmi

malá a neexistovala kontrolní skupina, dají se tato data interpretovat pouze popisně. Nicméně i tak tyto výsledky poskytují cennou informaci pro běžnou klinickou praxi a mohou sloužit jako vodítko pro lékaře, kteří zvažují, zda zahájit tuto terapii.

Závěr

Terapie sacubitril/valsartanem je bezpečná, dobře tolerovaná a vede u stabilních pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí ke zlepšení kvality života a funkční zdatnosti.

Poděkování

Chtěli bychom poděkovat MUDr. Z. Dorazilové, MUDr. J. Bínové, MUDr. M. Hegarové, MUDr. M. Podzimkové a Libuši Slavíkové za pomoc.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- [1] J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai, et al., Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure, *New England Journal of Medicine* 371 (2014) 993–1004.
- [2] P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Journal of Heart Failure* 18 (2016) 891–975.
- [3] M. Packer, J.J. McMurray, A.S. Desai, et al., Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure, *Circulation* 131 (2015) 54–61.
- [4] M.W. Bloom, B. Greenberg, T. Jaarsma, et al., Heart failure with reduced ejection fraction, *Nature Reviews Disease Primers* 3 (2017) 17058.
- [5] M. Senni, J.J. McMurray, R. Wachter, et al., Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens, *European Journal of Heart Failure* 18 (2016) 1193–1202.
- [6] http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf
- [7] A.S. Desai, O. Vardeny, B. Claggett, 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 Cardiology* 2 (2017) 79–85.
- [8] A.S. Jaffe, F.S. Apple, A. Mebazaa, N. Vodovar, Unraveling N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: another piece to a very complex puzzle in heart failure patients, *Clinical Chemistry* 61 (2015) 1016–1018.
- [9] M. Fertin, B. Hennache, M. Hamon, et al., Usefulness of serial assessment of B-type natriuretic peptide, troponin I, and C-reactive protein to predict left ventricular remodeling after

- acute myocardial infarction (from the REVE-2 study), *American Journal of Cardiology* 106 (2010) 1410–1416.
- [10] C.G. Jungbauer, J. Riedlinger, S. Buchner, et al., High-sensitive troponin T in chronic heart failure correlates with severity of symptoms, left ventricular dysfunction and prognosis independently from N-terminal pro-b-type natriuretic peptide, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49 (2011) 1899–1906.
- [11] S. Masson, I. Anand, C. Favero, et al., Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials, *Circulation* 125 (2012) 280–288.
- [12] E.F. Lewis, B.L. Claggett, J.J.V. McMurray, et al., Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF, *Circulation Heart Failure* 10 (8) (2017), pii: e003430.
- [13] O. Garin, M. Herdman, G. Vilagut, et al., Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures, *Heart Failure Reviews* 19 (2014) 359–367.
- [14] O. Vardeny, B. Claggett, M. Packer, et al., Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial, *European Journal of Heart Failure* 18 (2016) 1228–1234.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.