proLékaře.cz | 31.10.2026

Co nám přináší studie PARADIGM-HF

L. Špinarová[1], J. Špinar[2,3], J. Vítovec[1]

[1] I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2] Interní kardiologická klinika LF MU Brno
[3] Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno

Souhrn

Úvod: PARADIGM HF srovnávala inhibitor angiotenzinového receptoru a inhibitor neprilysinu LCZ696 s enalaprilem u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. *Metodika:* Jednalo se o dvojitě slepou studii u 8 442 nemocných se srdečním selháním NYHA klasifikace II, III a IV a ejekční frakcí pod 40 %, kteří dostávali LCZ696 (2 × 200 mg) nebo enalapril (2 × 10 mg) přidané ke standardní medikaci. Primární cíl byl smíšený – kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro první srdeční selhání. Studie byla naplánována tak, aby odhalila rozdíl v kardiovaskulární mortalitě. *Výsledky:* Studie byla ukončena předčasně podle předepsaných pravidel při průměrné době sledování 27 měsíců pro jasný prospěch z léčby LCZ696. V době ukončení se primární cíl vyskytl u 914 nemocných (21,8 %) ve LCZ696 skupině a u 1 117 nemocných (26,5 %) ve skupině léčené enalaprilem (HR LCZ696 skupina, 0,80; 95% CI, 0,73–0,87; p < 0,001). Celkem 711 nemocných (17,0 %) léčených LCZ696 a 835 nemocných (19,8 %) léčených enalaprilem zemřelo (HR pro úmrtí z jakékoli příčiny 0,84; 95% CI, 0,76–0,93; p < 0,001); z těchto nemocných 558 (13,3 %) a 693 (16,5 %) zemřelo z kardiovaskulární příčiny (HR 0,80; 95% CI, 0,71–0,89; p < 0,001). LCZ696 ve srovnání s enalaprilem snižoval riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 21 % (p < 0,001) a snižoval symptomy srdečního selhání (p = 0,001). Ve skupině léčené LCZ696 bylo více hypotenzí a nezávažných angioedémů, ale menší výskyt renálního selhání, hyperkalemie a kašle než ve skupině léčené enalaprilem. *Závěr:* LCZ696 byl účinnější než enalapril ve snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání.

Klíčová slova

LCZ696 – enalapril – srdeční selhání

Conclusions of the PARADIGM-HF study

Abstract

Background: PARADIGM-HF compared the angiotensin receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 with enalapril in patients who had heart failure with a reduced ejection fraction. *Methods:* In this double-blind trial, 8442 patients with class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less were assigned to receive either LCZ696 (at a dose of 200 mg twice daily) or enalapril (at a dose of 10 mg twice daily), in addition to the standard therapy. There were two primary outcomes – mortality from cardiovascular causes and hospitalisation for heart failure, but the trial was designed to detect the differences in the rates of mortality from cardiovascular causes. *Results:* In line with the pre-specified rules, the trial was stopped early, after a median follow-up of 27 months, because the boundary indicating a clear benefit achieved with LCZ696 had been exceeded. At the time of study closure, the primary outcome had occurred in 914 patients (21.8%) in the LCZ696 group and 1117 patients (26.5%) in the enalapril group (hazard ratio in the LCZ696 group, 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.73 to 0.87; P < 0.001). A total of 711 patients (17.0%) receiving LCZ696 and 835 patients (19.8%) receiving enalapril died (hazard ratio for death from any cause, 0.84; 95% CI, 0.76 to 0.93; P < 0.001); of these patients, 558 (13.3%) and 693 (16.5%), respectively, died from cardiovascular causes (hazard ratio, 0.80; 95% CI, 0.71 to 0.89; P < 0.001). As compared with enalapril, LCZ696 also reduced the risk of hospitalisation for heart failure by 21% (P < 0.001) and decreased the symptoms and physical limitations of heart failure (P = 0.001). The LCZ696 group showed higher proportions of patients with hypotension and non-serious angioedema but lower proportions of patients with renal impairment, hyperkalemia, and cough when compared to the enalapril group. *Conclusions:* LCZ696 was more effective than enalapril in reducing the risk of death and of hospitalisation for heart failure.

Keywords

LCZ696 – enalapril – heart failure

Ve dnech 30. 8. až 3. 9. 2014 se v Barceloně konal Evropský kardiologický kongres a jedním z vrcholů byly dlouho očekávané výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial).

Pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí byly od roku 1987 základním kamenem léčby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I). V dlouhodobém sledování ve studii SOLVD prokázal enalapril snížení rizika úmrtí o 16 % [1]. Další studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly účinek na snížení mortality pro betablokátory [2] a blokátory aldosteronu, které se tak staly dalšími lékovými skupinami majícími tvrdá data [3].

Novým lékem, který byl podáván u pacientů se srdečním selháním a ukázal pozitivní výsledky v ovlivnění mortality, je LCZ696. Jedná se o látku, která se skládá ze sacubitrilu (AHU377), což je inhibitor neprilysinu a blokátoru receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) valsartanu. Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazoaktivních peptidů, zejména natriuretické peptidy, bradykinin

proLékaře.cz | 31.10.2026

Tab. 1. Charakteristika pacientů.

Charakteristika	LCZ696 (n = 4 187)	Enalapril (n = 4 212)
věk (roky)	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
pohlaví ženy – počet, %	879 (21,0)	953 (22,6)
systolický krevní tlak – mm Hg	122 ± 15	121 ± 15
tepová frekvence – tepy/min	72 ± 15	73 ± 12
ischemická choroba srdeční – počet, %	2 506 (59,9)	2 530 (60,1)
ejekční frakce levé komory – %	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
medián BNP – pg/ml	255	251
medián NT pro BNP – pg/ml	1 631	1 594
NYHA I – počet, %	180 (4,3)	209 (5,0)
NYHA II – počet, %	2 998 (71,6)	2 921 (69,3)
NYHA III – počet, %	969 (23,1)	1 049 (24,9)
NYHA IV – počet, %	33 (0,8)	27 (0,6)
hypertenze – počet, %	2 969 (70,9)	2 971 (70,5)
DM – počet, %	1 451 (34,7)	1 456 (34,6)
fibrilace síní – počet, %	1 517 (36,2)	1 574 (37,4)
hospitalizace pro SS – počet, %	2 607 (62,3)	2 667 (63,3)
infarkt myokardu – počet, %	1 818 (43,4)	1 816 (43,1)

SS – srdeční selhání, DM – diabetes mellitus

Tab. 2. Primární a sekundární cíle ve studii PARADIGM-HF.

Primární cíle n (%)	LCZ696 (n = 4 187)	Enalapril (n = 4 212)	HR	p
úmrtí z kardiovaskulárních příčin a první hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	914 (21,8)	1 117 (26,5)	0,80	< 0,001
úmrtí u kardiovaskulárních příčin	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80	< 0,001
první hospitalizace pro srdeční selhání	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79	< 0,001
Sekundární cíle n (%)				
úmrtí z jakékoliv příčiny	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84	< 0,001
nový výskyt fibrilace síní	84 (3,1)	83 (3,1)	0,97	0,83
pokles renálních funkcí	94 (2,2)	108 (2,6)	0,86	0,28

a adrenomedulin. Inhibicí neprilysinu se tak zvyšují vazodilatační látky, které jsou kontraregulační oproti negativním vazokonstrikčním látkám. Kombinovaný účinek blokády degradace natriuretických peptidů a současně inhibice renin angiotenzinového systému by tak mohly přinést další prospěch pro pacienty se srdečním selháním. Předchozí studie, které užívaly inhibitory neprilysinu s ACE inhibitorem, vykazovaly vyšší výskyt angioedému (studie s omapatrilátem OVERTURE) [4]. Kombinace inhibitoru neprilysinu s ARB má teoretický předpoklad, že výskyt angioedému nebude vyšší.

Studie PARADIGM-HF sledovala podávání LCZ696 oproti enalaprilu [5]. Zahrnula pacienty se srdečním selháním NYHA II–IV, s ejekční frakcí pod 40 %, kteří měli hladinu BNP nad 150 pg/ml nebo NT-proBNP nad 600 pg/ml. Pokud byli pacienti hospitalizováni v posledních 12 měsících, byla požadována hodnota BNP nad 100 pg/ml a NT-pro BNP nad 400 pg/ml.

Studie probíhala v letech 2009–2012 ve 47 zemích, v 1 043 centrech a u 10 521 pacientů. Celkově bylo zařazeno 4 187 pacientů na léčbu LCZ696 a 4 212 na léčbu enalaprilem. 2 079 nesplnilo kritéria pro zařazení, 43 nemocných bylo randomizováno nesprávně.

Vylučovací kritéria byla: symptomatická hypotenze, systolický tlak pod 100 mm Hg při screeningu nebo 95 mm Hg při randomizaci, glomerulární filtrace (GFR) pod 30 ml/min/1,73 m² při screeningu a randomizaci nebo pokles GFR o více než 25 %, hladina sérového draslíku nad 5,2 mmol/l při screeningu a nad 5,4 mmol/l při randomizaci nebo angioedém a jiné nežádoucí účinky při předchozím užívání ACE inhibitorů nebo ARB.

Před vlastní randomizací byli do dvojitě slepé studie nejprve pacienti převedeni ze svého stávajícího ACE inhibitoru nebo ARB na enalapril v dávce 2 × 10 mg po dobu dvou týdnů. Dále následovala fáze s podáváním LCZ696 po dalších 4–6 týdnů. Teprve po této vstupní fázi byli pacienti randomizováni do vlastní studie, která byla dvojitě slepá, randomizovaná a srovnávala LCZ696 v dávce 2 × 200 mg oproti enalaprilu 2 × 10 mg. Charakteristiku nemocných ukazuje tab. 1.

Léčba studijním lékem byla přerušena u 746 nemocných (17,8 %) a u 833 nemocných (19,8 %) léčených enalaprilem. Ztraceno bylo 11 nemocných na LCZ696 a devět nemocných na enalaprilu. Průměrná doba sledování byla 27 měsíců. Hlavní výsledky ukazuje tab. 2. Z tabulky je patrné, že primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch LCZ696, a to jak pro složený cíl kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání ($p < 0,001$), tak pro oba jednotlivé podcíle, tedy jak pro kardiovaskulární mortalitu ($p < 0,001$), tak pro první hospitalizaci pro srdeční selhání ($p < 0,001$). Statisticky byla významně nižší i celková mortalita ($p < 0,001$). Naopak pokles renálních funkcí a nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný.

Z podskupinových analýz nebyl zásadní rozdíl pro kardiovaskulární úmrtí podle věku či pohlaví a rasy. Nebyl ani rozdíl podle NYHA klasifikace či renálních funkcí. Lehce větší efekt byl pozorován u nediabetiků než u diabetiků ($p = 0,05$). Rozdíl byl podobný u nemocných s fibrilací síní i bez ní a nebyl rozdíl podle ejekční frakce.

proLékaře.cz | 31.10.2026

Čtyři nemocní (dva v každé skupině) nezahájili léčbu vůbec. Během run in periody se u 12 % objevily nežádoucí účinky. Po randomizaci nemocní léčení LCZ696 měli častěji hypotenze než nemocní léčení enalaprilem, ale toto bylo jen vzácně příčinou ukončení léčby. Nejčastější nežádoucí účinky ukazuje tab. 3.

Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léčby u 10,7 % nemocných léčených LCZ696 a u 12,3 % léčených enalaprilem (p = 0,03). Nebyl rozdíl v tepové frekvenci mezi oběma skupinami. Celkový výskyt angioedému byl 19 u nemocných léčených LCZ696 a u 10 osob léčených enalaprilem (p = 0,13). Ani jeden angioedém nebyl důvodem pro intubaci [5].

Tab. 3. Nežádoucí účinky ve studii PARADIGM-HF.

	LCZ696 (n = 4 187)	Enalapril (n = 4 212)	p
symptomatická hypotenze	588 (14,0)	388 (9,2)	< 0,001
symptomatická hypotenze s TKs < 90 mm Hg	112 (2,7)	59 (1,4)	< 0,001
kreatinin > 2,5 mg/dl	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
kašel	474 (11,3)	601 (14,3)	< 0,001
angioedém bez potřeby antihistaminik	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
angioedém s potřebou katecholaminů a glukokortikoidů, ale bez nutnosti hospitalizace	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
angioedém s hospitalizací	3 (0,1)	1 (< 0,1)	0,31

Diskuze

Ve studii PARADIGM-HF se ukázala látka LCZ696 lepší v parametrech celkové mortality, kardiovaskulární mortality i hospitalizací pro srdeční selhání oproti enalaprilu jako zavedenému ACE inhibitoru. Po dlouhé době je to studie s pozitivními výsledky u pacientů se srdečním selháním. Na rozdíl od omapatrilátu, který byl jak inhibitorem neprilysinu, tak ACE, nedošlo k výraznějšímu výskytu nežádoucích účinků. Jednalo se zejména o výskyt závažného angioedému, který u omapatrilátu rovněž přispěl k tomu, že tato látka nebyla dále používána [4]. LCZ696 měl výskyt angioedému ve srovnání s enalaprilem statisticky nevýznamný, měl však statisticky významně menší výskyt dráždivého kašle než enalapril. Tento výsledek je bezpochyby daný tím, že na rozdíl od omapatrilátu je molekula LCZ696 tvořena inhibitorem neprilysinu a ARB valsartanem. V současnosti jsou základními kameny léčby chronického srdečního selhání ACE inhibitory, při jejich intoleranci ARB, betablokátory a antagonisté aldosteronu [5]. Je otázkou, jaké místo si LCZ696 najde v léčbě srdečního selhání, zda se stane nástupcem ACE inhibitorů a blokátorů receptoru 1 pro angiotenzin II. Pozitivní výsledky ze studie PARAGON u pacientů se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí by mohly jeho používání ještě rozšířit.

Literatura

1. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293–302.

2. Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651–1658.

3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709–717.

4. Packer M, Califf RM, Kostam MA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation 2002; 106: 920–926.

5. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensinneprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.

Doručeno do redakce: 8. 9. 2014
Přijato po recenzi: 22. 9. 2014

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
jspinar@fnbrno.cz