

# 30 let inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron u srdečního selhání

J. Vítovec<sup>1</sup>, J. Špinar<sup>2</sup>, L. Špinarová<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

## Souhrn

Představujeme historický přehled mortalitních studií s inhibicí systému angiotenzin-aldosteron u nemocných s chronickým srdečním selháním. Od studie CONSENSUS po studii PARADIGM-HF je ukázáno, že zlatým standardem léčby jsou inhibitory ACE/blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin II – sartany, spolu s blokátory mineralokortikoidních receptorů. Přímý blokátor reninu aliskiren a duální blokátor enalapril s inhibicí neprilysinu se ukázaly neúčinnými, na druhé straně nový duální inhibitor receptoru AT1 + inhibitor neprilysinu – sakubitril-valsartan je novým léčebným přípravkem pro budoucnost léčby chronického srdečního selhání.

## Klíčová slova

chronické srdeční selhání – inhibitory ACE – blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin II – blokátory mineralokortikoidních receptorů – aliskiren – omapatrilát – sakubitril-valsartan

## Thirty years of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition in chronic heart failure

### Abstract

The paper presents a historical overview of mortality trials on angiotensin-aldosterone system inhibition in patients with chronic heart failure. From the CONSENSUS trial up to the PARADIGM-HF trial it has been shown that ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans) along with mineralocorticoid receptor blockers, have been the gold standard of treatment. Both direct renin blocker aliskiren and dual blocker enalapril + neprilysin inhibitor proved ineffective; on the other hand, the new dual angiotensin II receptor blocker + neprilysin inhibitor – sacubitril-valsartan is a new therapeutic combination for future treatment of chronic heart failure.

### Keywords

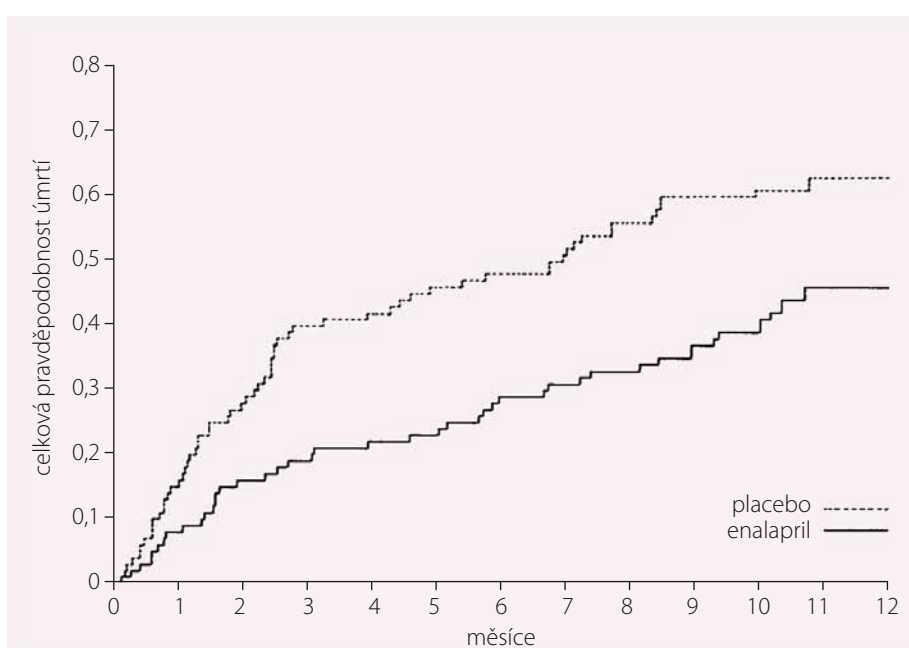
chronic heart failure – ACE inhibitors – angiotensin receptor blockers – mineralocorticoid receptor antagonists – aliskiren – omapatrilat – sacubitril/valsartan

V současnosti je jednoznačně jasné, že inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) patří mezi základní pilíře léčby srdečního selhání (SS) [1].

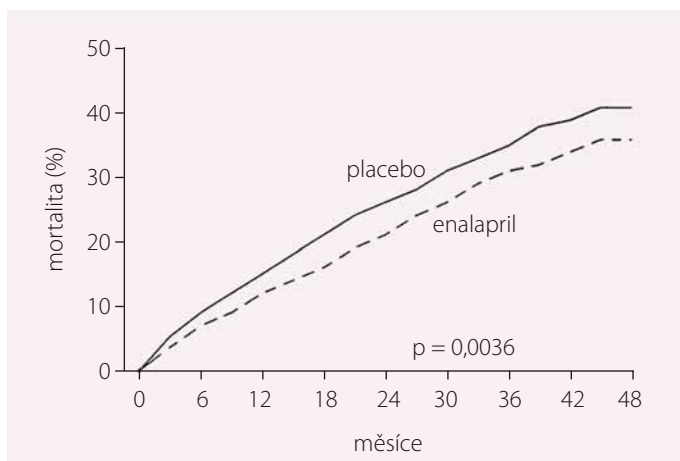
Inhibice RAAS v léčbě chronického srdečního selhání (CHSS) letos slaví 30 let od první mortalitní dvojité slepé studie u nemocných s těžkým SS [2]. Podívejme se ale na to, jak šel čas inhibice RAAS u nemocných s poruchou srdeční funkce. Provedeme vás pouze velkými, mortalitními, randomizovanými, dvojité slepými studiemi, které byly publikovány ve významných lékařských časopisech. Neuvádíme studie po infarktu myokardu (IM) se sníženou ejekční frakcí (EF), studie, které nesledovaly úmrtnost, ani studie, které měly pouze náhradní cíle hemodynamické, echokardiografické či laboratorní ukazatele.

## Inhibitory ACE

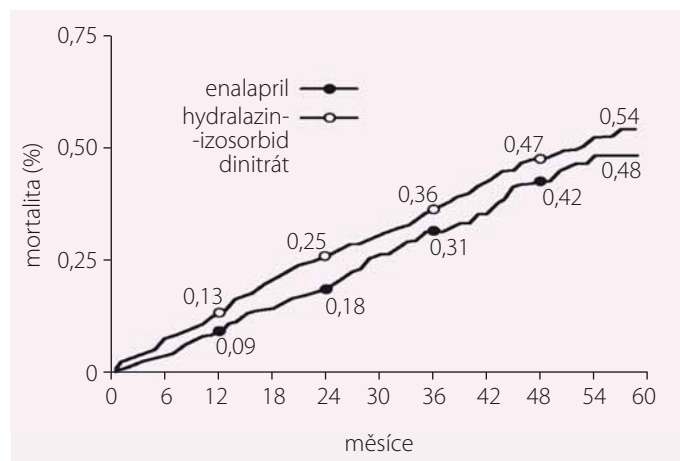
V roce 1987 byla publikována mortalitní, dvojité slepé studie **CONSENSUS** s inhibitorem



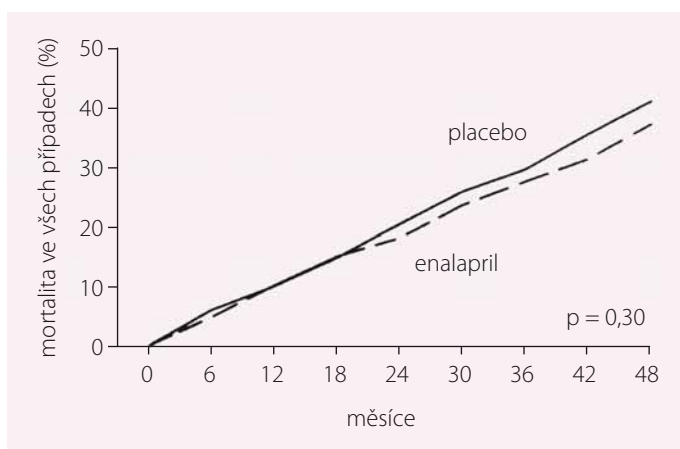
Graf 1. Studie CONSENSUS.



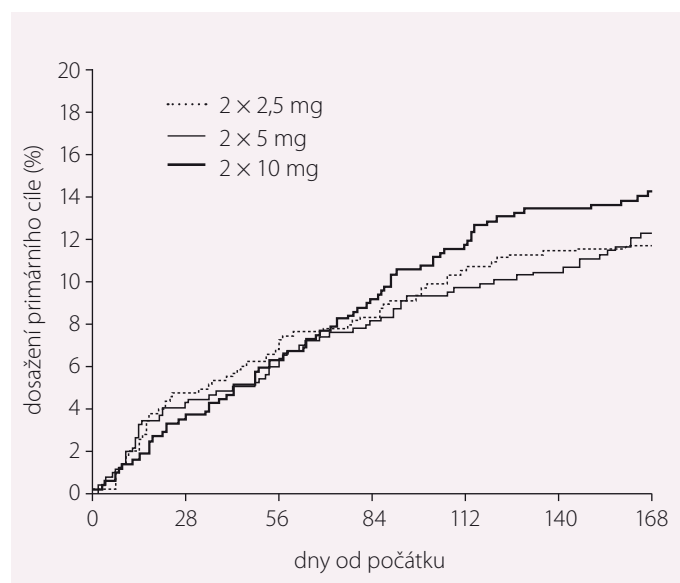
Graf 2. Studie SOLVD I.



Graf 3. Studie V-HEFT II.



Graf 4. Studie SOLVD II.



Graf 5. Studie NETWORK.

ACE enalaprilem. Zahrnula 253 nemocných a hodnotila vliv enalaprilu ( $2 \times 20$  mg) přidávaného k tehdy základní léčbě (digoxin a diuretika) u těžkého SS NYHA IV. Studie musela být po roce předčasně ukončena pro zcela jasný pokles úmrtnosti po enalaprilu (graf 1). Je zajímavé, že počet nemocných byl pouze 253, ale jasný výsledek tuto studii zařazuje jako první mortalitní studii s inhibítorem ACE u těžkého SS [2].

Následovaly dvě studie, které byly publikovány v roce 1991 ve stejném čísle NEJM, studie **SOLVD I** a studie **V-HEFT II**. Studie SOLVD I (Treatment Study) měla prověřit, zda léčba enalaprilem snižuje mortalitu a morbiditu u CHSS funkční třídy NYHA II–III s EF levé komory pod 0,35. Bylo zařazeno 2 569 pacientů, kteří museli tolerovat před zařazením dávku minimálně  $2 \times 2,5$  mg enalaprilu s následnou titrací na dávku maximálně  $2 \times 10$  mg vs. placebo, doba sledování byla průměrně 41 měsíců. Výsledek byl opět jasně pozitivní pro enalapril jak v poklesu mortality, tak recidiv zhoršeného CHSS (graf 2).

Obdobně jako ve studii CONSENSUS však nebylo ovlivněno náhlé úmrtí [3].

Studie V-HEFT II porovnávala účinek kombinace vazodilatačních léků hydralazinu (300 mg) s izosorbid dinitrátem (160 mg) oproti enalaprilu ( $2 \times 10$  mg). Bylo zařazeno 804 mužů s CHSS (vnitřní průměr levé komory v diastole nad  $2,7 \text{ cm/m}^2$  nebo EF pod 0,45) se sníženou pracovní tolerancí, funkčně NYHA II–III. Průměrná doba sledování byla 30 měsíců. Velmi zajímavé byly celkové výsledky. Enalapril ve srovnání s hydralazin-izosorbid dinitrátem snižoval statisticky významně pouze výskyt náhlého úmrtí, ale nesnížil mortalitu na terminální selhání (graf 3). Hemodynamické ukazatele, EF a pracovní kapacita byly více zlepšeny při léčbě hydralazin-izosorbid dinitrátem [4].

Druhá studie **SOLVD II** (Prevention Study) sledovala, zda enalapril ( $2 \times 2,5$ – $10$  mg) oproti placebo sníží mortalitu a morbiditu u asymptomatických pacientů s porušenou

funkcí levé komory (NYHA I–II). Bylo zařazeno 4 228 pacientů, EF pod 0,35, kteří nebyli léčeni na CHSS. Nicméně diuretika při hypertenzi a digoxin při fibrilaci síní byly povoleny. Průměrná doba sledování byla 37 měsíců. Enalapril u pacientů s asymptomatickou poruchou funkce levé komory oddaloval vývoj SS a snižoval počet hospitalizací (graf 4). Nevýznamný pokles úmrtí byl dán lehkým stupněm SS [5].

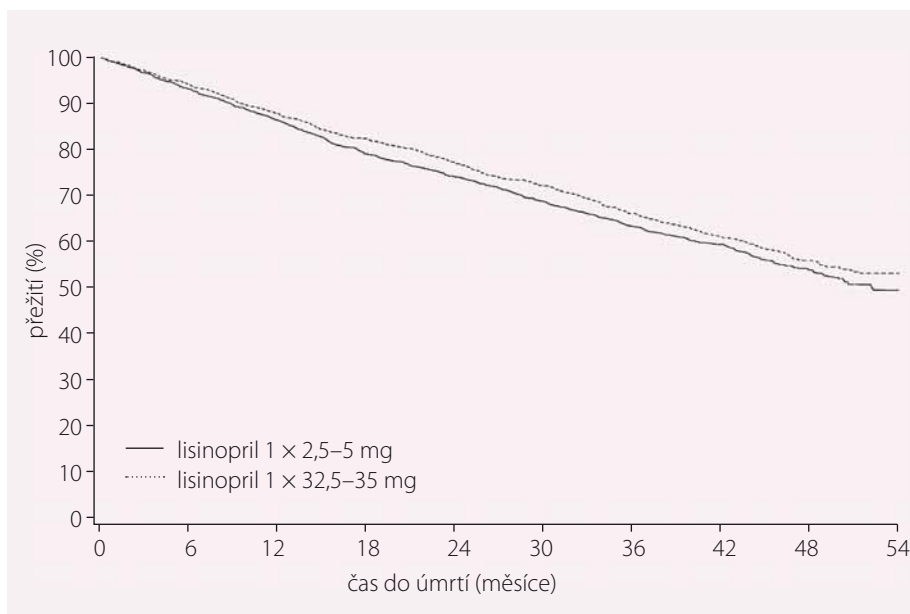
Další dvě studie se zabývaly otázkou velikosti dávky inhibitorů ACE u SS. První studie **NETWORK** měla zjistit vztah mezi různými dávkami enalaprilu a klinickými ukazateli SS (úmrtnost, hospitalizace ve vztahu k SS a progresse onemocnění). Zařazeno bylo 1 532 pacientů se symptomatickým SS (NYHA II–IV). Doba sledování byla 6 měsíců. Nemocní byli randomizováni do tří skupin: enalapril  $2 \times 2,5$  mg (skupina I),  $2 \times 5$  mg (skupina II),  $2 \times 10$  mg (sku-

pina III) (graf 5). Ve studii nebylo prokázáno, že zvýšení dávky enalaprilu z 2 × 2,5 mg na 2 × 10 mg vedlo k významnému snížení úmrtnosti a zlepšení klinického nálezu [6].

Další studie **ATLAS** srovnávala účinek nízké a vysoké dávky ACE inhibitoru (lisinopril) u CHSS na celkovou, KV úmrtnost, počet hospitalizací, výskyt IM a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris. Zařazeno bylo 3 164 pacientů se středním až těžkým SS. Nízkou dávkou (2,5–5 mg/den) dostávalo 1 596 a vysokou (32,5–35 mg/den) 1 568 nemocných. Doba sledování byla průměrně 48 měsíců, ostatní léčba byla standardní – diuretika, digoxin, event. betablokátory. Závěr studie byl, že vyšší dávka lisinoprilu v léčbě SS neměla vliv na úmrtnost (graf 6), ale byla účinnější než nižší dávka na výskyt sníženého počtu hospitalizací pro zhoršené SS [7].

Studie **CIBIS III** si položila otázku, čím začít v léčbě SS, zdali inhibitorem ACE či betablokátorem a poté přidat druhý lék. Randomizace 1 010 nemocných s EF pod 35 % byla zahájena buď enalapilem do cílové dávky 2 × 10 mg, nebo bisoprololem do dávky 1 × 10 mg. Po 6 měsících byl titrován druhý lék a bylo pokračováno v léčbě oběma přípravky. Primární cíl byla úmrtnost nebo hospitalizace (graf 7). Závěr studie je takový, že je v podstatě jedno, kterou lékovou skupinou začneme, důležité je podávat jak inhibitor ACE, tak betablokátor současně, co nejdříve to klinický stav dovolí [8].

Studie s inhibitorem ACE – perindopilem se věnovala nemocným s poruchou diastolické funkce neboli SS se zachovalou EF levé komory (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF). Do studie **PEP-HF** bylo zahrnuto 850 nemocných starších 70 let. Diagnóza HFpEF byla stanovena na základě echokar-



Graf 6. Studie ATLAS.

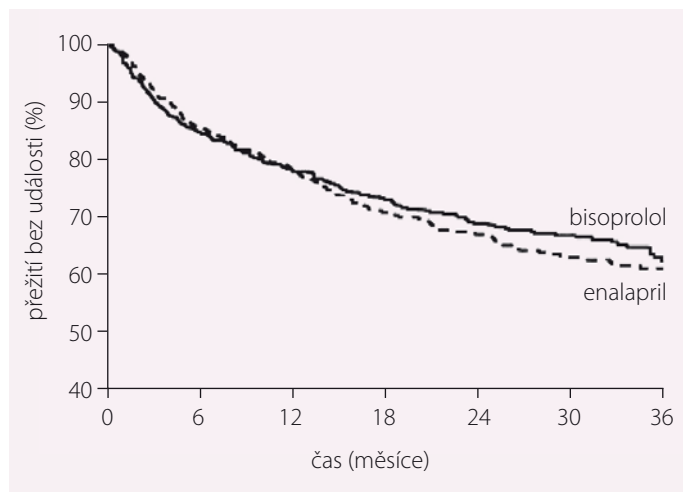
diografie s EF mezi 0,4 a 0,5. Nemocní dostávali buď perindopril 4 mg, nebo placebo. Primárním cílem byla úmrtnost či hospitalizace pro zhoršené CHSS. Po 12 měsících byla léčbou perindopilem statisticky nevýznamně ovlivněna mortalita, statisticky hraničně snížen primární cíl – mortalita a neplánovaná hospitalizace pro SS a statisticky významně sníženy neplánované hospitalizace pro SS (graf 8). Po dalších 24 měsících sledování však rozdíl v dosažení primárního cíle nebyl významný [9].

### Blokátory receptorů 1 (AT<sub>1</sub>) pro angiotenzin II (ARB, sartany)

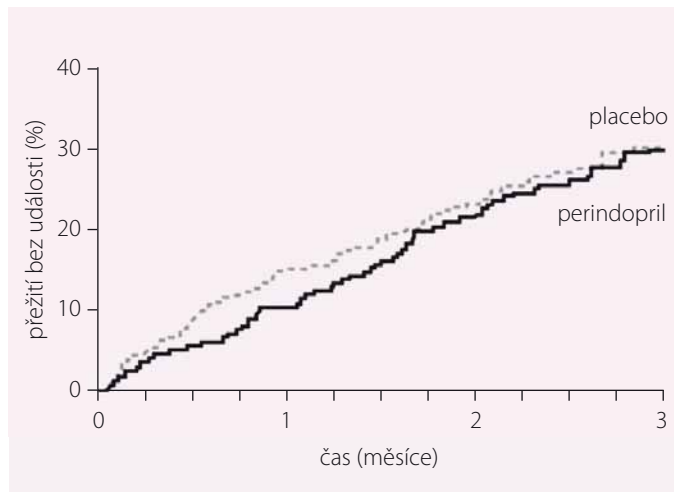
Své místo v léčbě SS si sartany postupně hledaly, studie byly převážně srovnávající s inhibitory ACE (ACEI). Receptory AT<sub>1</sub> (ARB) jsou odpovědné za většinu klinicky známých účinků

angiotenzinu II, mají dle experimentálních studií výraznější farmakologický účinek než pouhá zábrana přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II konvertujícím enzymem, ale toto se klinicky zatím neprokázalo, jak ukazují následující studie.

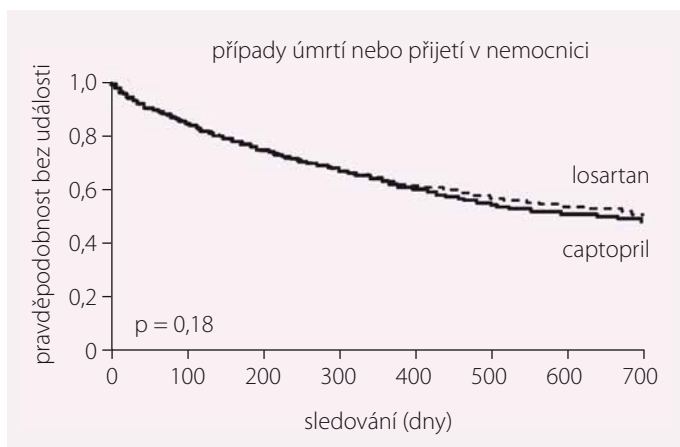
První mortalitní studie srovnávající ACEI s ARB u chronického SS je známa pod názvem **ELITE II**. Primárním cílem studie byla celková mortalita a hospitalizace, sekundárním cílem úmrtnost na náhlou smrt. Vstupním kritériem byl věk ≥ 60 let, NYHA II–IV, EF ≤ 0,4, digitální a/nebo diuretika byly doporučeny, léčba betablokátory byla součástí samostatné randomizace a celkově neměly být betablokátory u více než 25 % nemocných. Na léčbu captopilem 3 × 50 mg bylo randomizováno 1 574 nemocných, na léčbu losartanem 1 × 50 mg



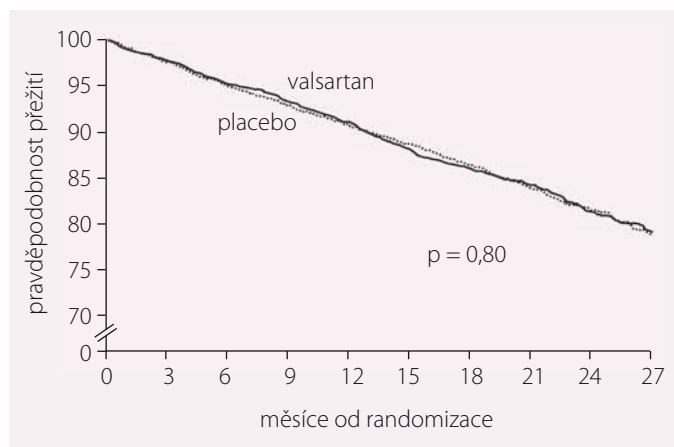
Graf 7. Studie CIBIS III.



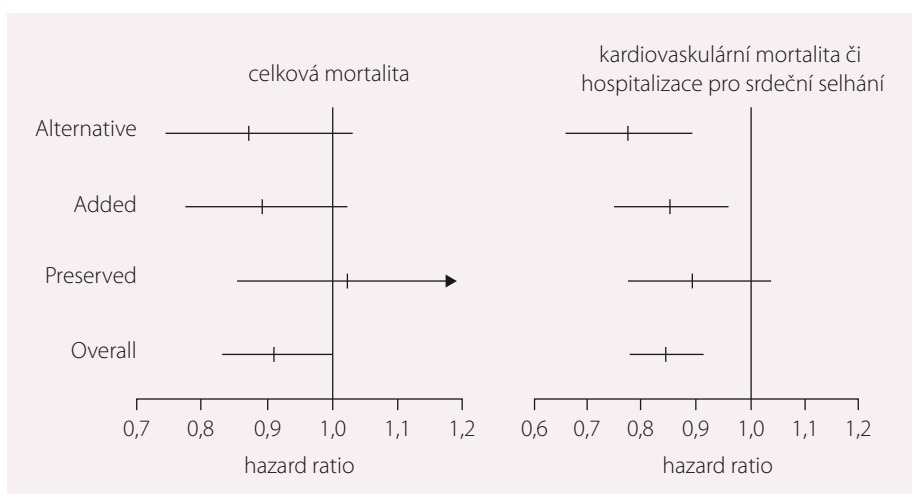
Graf 8. Studie PEP-HF.



Graf 9. Studie ELITE II.



Graf 10. Studie Val-HeFT.



Graf 11. Program CHARM.

1 578 nemocných a průměrná doba sledování činila 555 dní. V captoprilové větvi zemřelo 250 (15,9%) nemocných a v losartanové 280 (17,7%) nemocných ( $p = 0,16$ ). Kombinovaný primární cíl se vyskytl u 707 (45%) nemocných léčených captoprilem a u 752 (48%) léčených losartanem ( $p = 0,21$ ). Z pohledu úmrtnosti a/nebo hospitalizací nebyl losartan lepší než captopril (graf 9). Výskyt kašle potvrzuje předchozí údaje o nižším výskytu tohoto nežádoucího účinku po losartanu než po captoprilu. Otázkou je, zda by byl neutrální výsledek stejný, kdyby dávkování losartanu bylo také 150mg jako u captoprilu [10].

Studie **Val-HeFT** (Valsartan Heart Failure Trial) je dosud největší studií s ARB u SS. Bylo zařazeno 5 010 nemocných a sledování byli průměrně 23 měsíců. Hodnotil se dlouhodobý efekt blokátoru receptoru pro angiotenzin II valsartanu přidaného ke standardní terapii SS, vč. ACEI, nejednalo se tedy o srovnání ACEI vs. ARB, ale o jejich kombinaci. Úmrtí z jakékoli příčiny nebylo ovlivněno přidáním valsartanu.

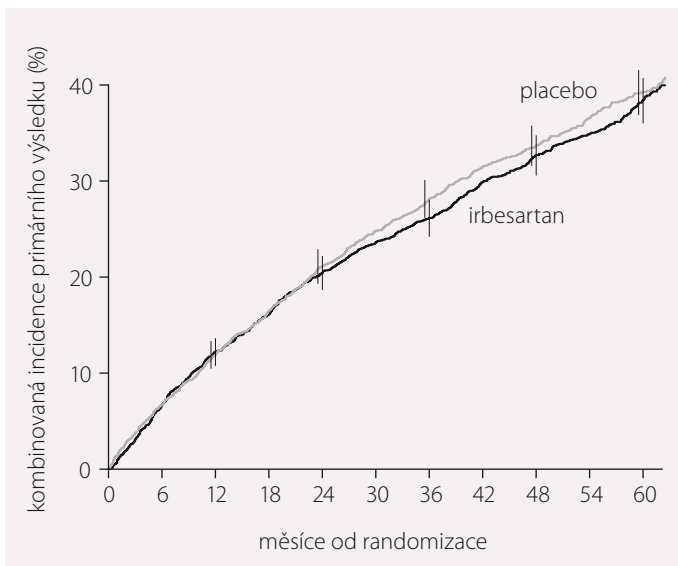
Výskyt kombinovaného cíle mortalita + morbidita byl však ve skupině léčené valsartanem o 13,2% nižší, což bylo způsobeno především snížením počtu hospitalizací pro SS (graf 10). Léčba valsartanem přidaného k ACEI ve srovnání s pouhým ACEI vedla k signifikantnímu zlepšení NYHA klasifikace, ke zvýšení EF, zmírnění symptomů SS a ke zlepšení kvality života. Nicméně při post-hoc analýze podskupin byl zjištěn nežádoucí vliv kombinace ACEI, beta-blokátoru a valsartanu na výskyt kombinovaného ukazatele mortality a morbiditu a zvýšil pochybnosti o bezpečnosti této specifické trojkombinace. Pro léčbu SS je tedy doporučena kombinace blokátor RAAS (ACEI nebo ARB) + betablokátor. Pokud pacient netoleruje betablokátor a také blokátor mineralokortikoidních receptorů, může být zvažena kombinace ACEI + ARB, za pečlivého klinického a laboratorního sledování [11].

Další rozsáhlý program s ARB nazvaný **CHARM** studoval vliv candesartanu 32mg vs. placebo u nemocných se SS a zahrnul

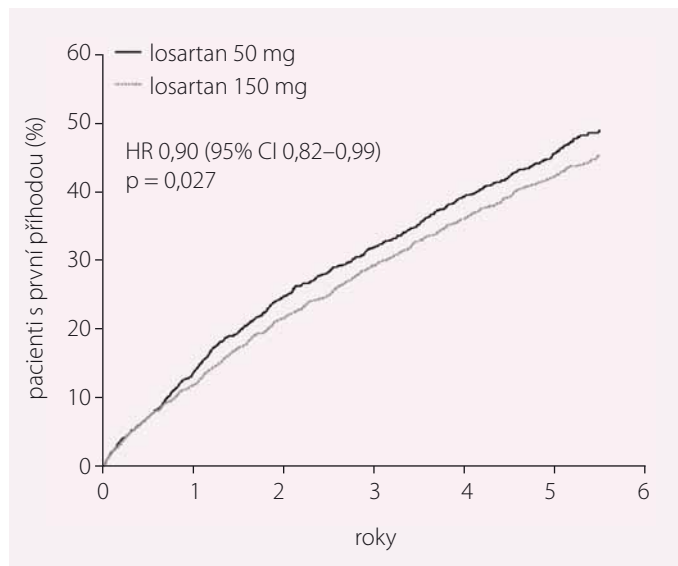
tři studie s cílem zjistit, zda léčba candesartanem u pacientů s CHSS může snížit mortalitu a morbiditu. První studie měla prokázat, zda u pacientů, kteří netolerují ACEI, vede léčba candesartanem ke zlepšení klinických výsledků. Druhá studie sledovala, zda přidání candesartanu k ACEI má příznivý efekt na zlepšení klinické prognózy. Poslední studie měla zjistit, zda přidání candesartanu ke stávající léčbě u HFpEF vede ke zlepšení klinických výsledků. Zařazeno bylo celkem 7 601 pacientů ze tří rozdílných skupin: a) pacienti ( $n = 2 028$ ) s  $EF < 40\%$ , kteří neužívali ACEI pro jeho nesnášenlivost, b) pacienti ( $n = 2 548$ ), kteří souběžně užívali ACEI, c) pacienti ( $n = 2 028$ ) s  $EF > 0,4$ . Medián sledování byl 37,7 měsíců, nejméně 2 roky. Závěry jednotlivých studií byly tyto (graf 11):

1. Candesartan je velmi dobře tolerován u CHSS, kteří netolerují ACEI, snižuje KV morbiditu a mortalitu.
2. Přidání candesartanu ke stávající léčbě ACEI vede k dalšímu významnému snížení výskytu KV příhod.
3. Candesartan má u pacientů s HFpEF nad 40% preventivní vliv na počet hospitalizací pro SS [12].

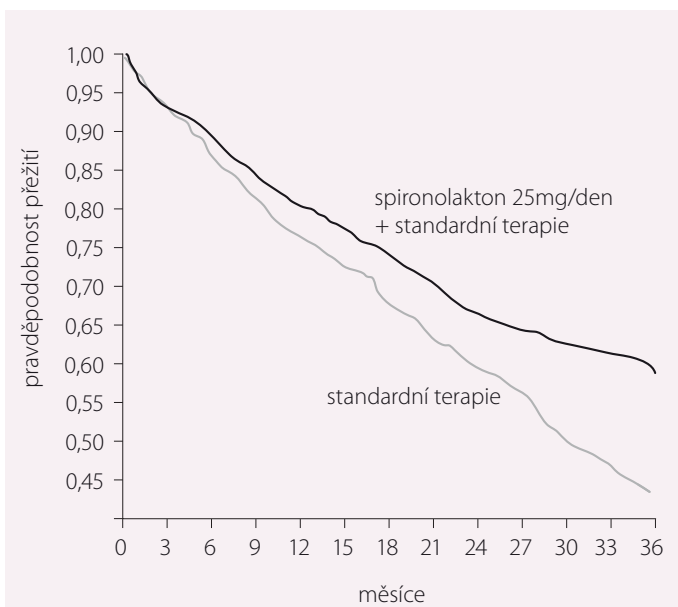
Studie **I-PRESERVE** testovala vliv irbesartanu na prognózu nemocných s HFpEF. Bylo randomizováno 4 128 nemocných starších 60 let, funkčně NYHA II–IV, s  $EF 0,45$  a vyšší. Dostali buď 300mg irbesartanu, nebo placebo. Primárním cílem bylo celkové úmrtí nebo hospitalizace z KV příčin, sekundární cíle byly úmrtí, hospitalizace na SS, kvalita života (graf 12). Doba sledování byla průměrně 50 měsíců a ve všech ukazatelích byl výsledek neutrální, tzn. že irbesartan ve srovnání s placebem u nemocných s HFpEF nezlepšil žádný sledovaný cíl [13].



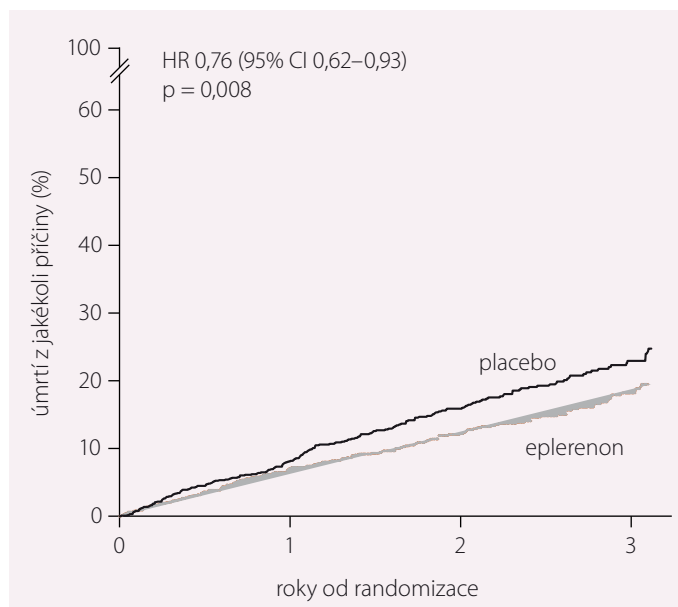
Graf 12. Studie I-PRESERVE.



Graf 13. Studie HEAAL.



Graf 14. Studie RALES.



Graf 15. Studie EMPHASIS HF.

Poslední z mortalitních studií se sartany byla studie **HEAAL**, která podobně jako studie ATLAS s lisinopilem sledovala velikost dávky losartanu (malá 50 mg vs. velká 150 mg) na klinické ukazatele u SS. Bylo randomizováno 3 846 nemocných NYHA II–IV s EF 0,4 a nižší, kteří netolerovali ACEI. Primární cíl bylo úmrtí či hospitalizace pro SS. Výsledkem studie bylo, že vyšší dávka 150 mg losartanu byla ve všech sledovaných ukazatelích příznivější než nižší dávka 50 mg (graf 13). Nežádoucí účinky hypotenze, hyperkalemie či zhoršení renálních funkcí byly více u vyšší dávky, ale bez nutnosti přerušování studie [14].

Žádná z výše uvedených studií neprokázala výraznější příznivý vliv na mortalitu ARB

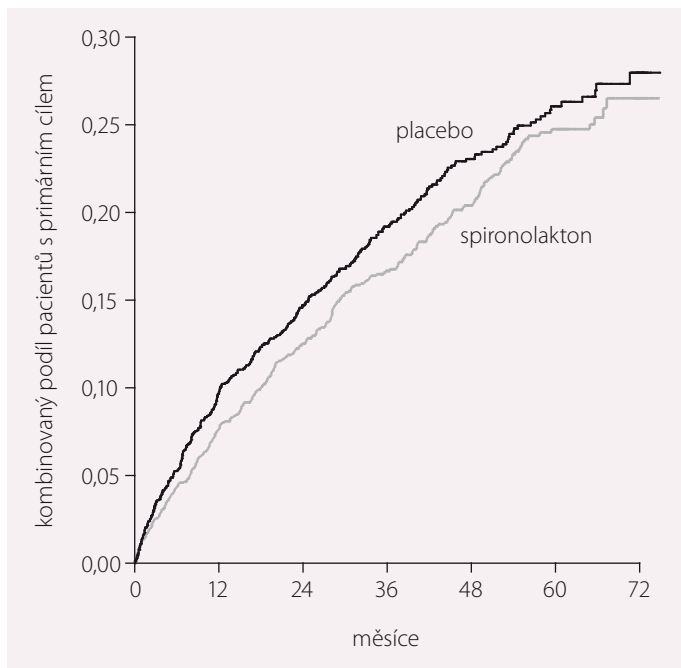
(sartany) ve srovnání s ACEI, a tedy neodpověděla jednoznačně na otázku, která léková skupina (ACEI vs. ARB) je příznivější pro nemocné s porušenou funkcí myokardu. Je samozřejmě, že ARB mají podobný příznivý vliv jako ACEI na mortalitu i morbiditu. Proto jsou v doporučeních pro léčbu SS ARB (sartany) indikovány tam, kde nemocný netoleruje ACEI (kašel, angioedém v anamnéze). Kombinace ACEI a ARB není doporučována hlavně pro nežádoucí účinky (pokles TK, zhoršení renálních funkcí), i když výsledky výše uvedených studií Val-HeFT a CHARM Added tuto kombinaci prověřily jako prospěšnou. V posledních doporučeních pro léčbu SS je tato kombinace možná u nemocných, kteří netolerují

antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) [1]. Dávka ARB by měla být co nejvyšší, kterou nemocný toleruje.

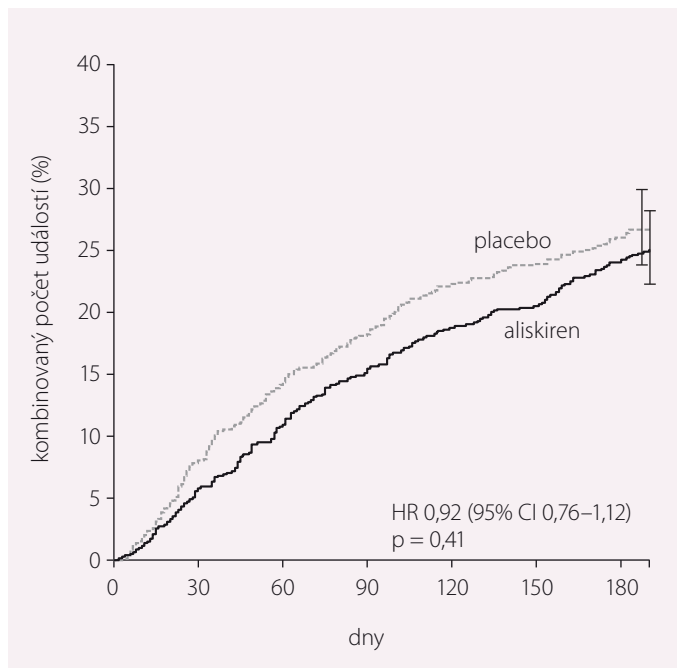
### Blokátory mineralokortikoidních receptorů

Další sledovanou lékovou skupinou u SS jsou blokátory mineralokortikoidních receptorů (pro aldosteron) – spironolakton a eplerenon. Aldosteron hraje důležitou roli v patofyziologii CHSS, zvyšuje retenci sodíku, ztrátu hořčičku, draslíku, zvýší sympatickou a sníží parasympatickou aktivitu, zvýší myokardiální a cévní fibrózu, dysfunkci baroreceptorů.

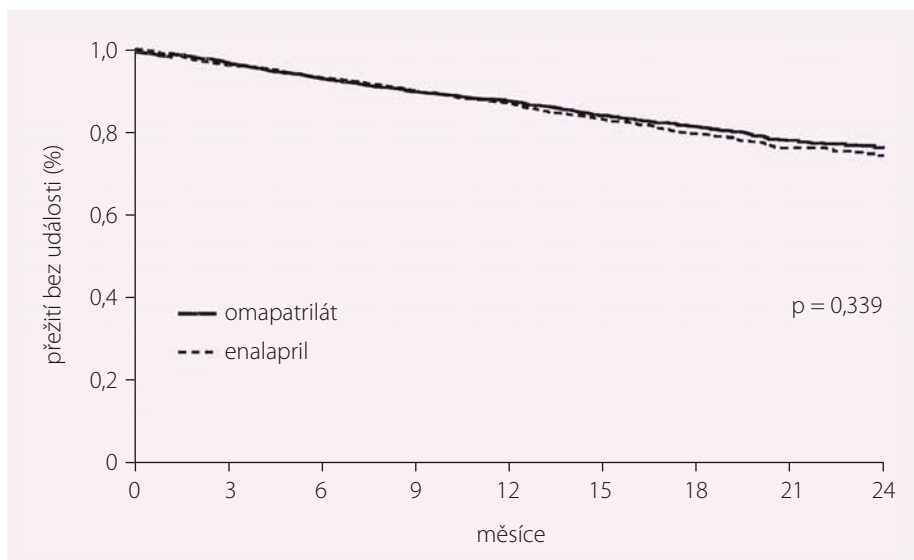
První studie **RALES** byla publikována již v roce 1999 a hodnotila účinnost spironolak-



Graf 16. Studie TOPCAT.



Graf 17. Studie ASTRONAUT.



Graf 18. Studie OVERTURE.

tonu na morbiditu a mortalitu u těžkého SS. Zařazeno bylo 1 663 pacientů, průměrný věk 65 let, funkčně NYHA III–IV a EF pod 0,35. Nemocní dostávali v té době standardní léčbu (ACEI, diuretika a digoxin) a byli randomizováni buď na spironolakton 25–50mg/denně nebo na placebo. Studie byla předčasně ukončena po 2 letech, protože nemocní, kteří užívali spironolakton, měli lepší přežívání ve srovnání s placebem. Celková mortalita byla o 27 % nižší ve skupině, která měla spironolakton (graf 14). Ve skupině pacientů, kteří užívali spironolakton, byl zaznamenán rovněž nižší počet hospitalizací. Gynekomastie se objevila u 8,5 % pacientů, kteří užívali spiro-

nolakton, vs. 1,5 % pacientů, kteří měli placebo. Spironolakton přidáný k léčbě inhibitory ACEI významně snižoval úmrtnost u těžkého SS [15].

Do studie **EMPHASIS HF** bylo zařazeno 2 737 nemocných se SS s EF < 0,35 a funkční třídy NYHA II. Nemocní byli randomizováni na léčbu eplerenonem (25–50 mg) či placebem přidáným ke standardní léčbě CHSS. Primárním cílem bylo sledování KV úmrtí či hospitalizace pro SS (graf 15). Studie byla opět předčasně ukončena po 21 měsících pro jasně pozitivní vliv eplerenonu, snížení primárního cíle ve srovnání s placebem (18,3 vs. 25,9 %). Studie jasně ukázala příznivý vliv blokády mi-

neralokortikoidních receptorů eplerenonem u nemocných s mírným SS [16].

Studie **TOPCAT** se věnovala nemocným se HFrEF > 45 %. Bylo zařazeno 3 445 nemocných, kteří dostávali buď spironolakton (15–45 mg) či placebo. Primární cíl byl opět složený (kompozitní) z úmrtí z KV příčin, srdeční zástavy či hospitalizací pro zhoršené SS. Průměrná doba sledování byla 40 měsíců a veškeré ukazatele složeného cíle byly obdobné po intervenci spironolaktonem či po placebu, pouze hraničně významně ( $p < 0,04$ ) byly sníženy hospitalizace pro SS po spironolaktonu. Závěr studie byl, že spironolakton neovlivnil primární cíl, zvýšil hladinu draslíku a snížil hospitalizace pro SS (graf 16) [17].

### Přímý inhibitor reninu

Dalším možným léčebným krokem vycházejícím z patofyziologických podkladů aktivace RAAS byla hypotéza blokády reninu, který štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I a inhibice reninu zamezí tvorbě angiotenzinu II.

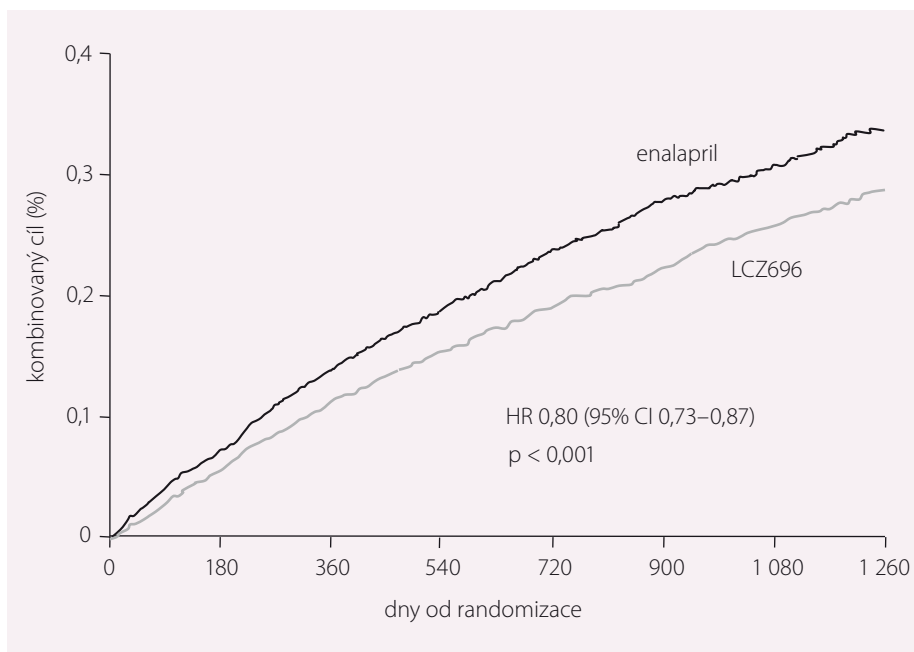
Zkoumaným léčebným přípravkem byl aliskiren (přímý blokátor reninu) ve studii **ASTRONAUT** u nemocných se SS s EF pod 0,4 či zvýšenými hladinami natriuretických peptidů (BNP či NT-proBNP) a známkami převodnění. Randomizováno bylo 1 639 nemocných na podávání aliskiren (150–300 mg) či placebo přidáných ke standardní léčbě. Primární cíl byl složený z KV úmrtí či hospitalizací pro zhoršené SS po 6 a 12 měsících (graf 17). Závěr studie byl takový, že aliskiren neovlivnil ve srovnání

s placebem primární cíl ani další KV ukazatele a není doporučen do léčby SS [18].

### Duální inhibitory RAAS a neprilysinu (ARNI)

Jsou poslední sledovanou léčebnou skupinou (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor – ARNI), která ovlivňuje nejen RAAS, ale také blokuje neprilysin – neutrální endopeptidázu, která štěpí endogenní vazodilatační peptidy. Inhibice neprilysinu zvyšuje vazodilataci. První velká studie byla provedena v roce 2002 s omapatrilátem (enalapril s inhibicí neprilysinu) s názvem **OVERTURE**. V této studii byl srovnáván omapatrilát (1 × 10–20 mg) s enalapilem (2 × 2,5–5 mg) u 5 770 nemocných se SS s EF pod 0,3 a funkční třídou NYHA II–IV. Doba sledování byla průměrně 14 měsíců, primární cíl byl složen z mortality z různých příčin a hospitalizace z důvodu SS. Primární cíl byl zaznamenán u 973 pacientů léčených enalapilem a u 914 pacientů léčených omapatrilátem (p = 0,187). Angioedém se vyskytl u 24 (0,8 %) pacientů léčených omapatrilátem a po enalaprilu u 14 (0,5 %) pacientů. Ve srovnání s léčbou ACEI snižoval omapatrilát počet úmrtí a rehospitalizací z důvodu SS, ale nesnížil mortalitu z různých příčin a riziko primárních klinických příhod (graf 18). Pro vyšší výskyt angioedému po omapatrilátu nebyl tento zařazen do léčby CHSS [19].

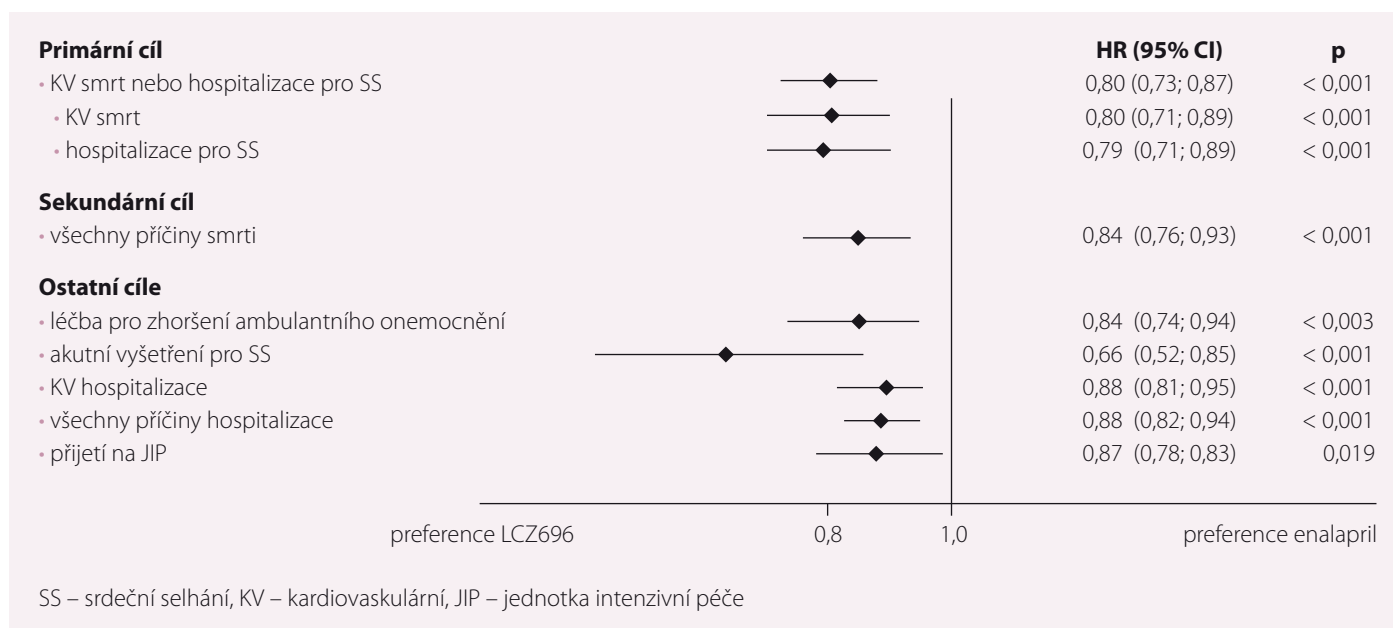
Poslední studie, která byla prezentována na kongresu Evropské kardiologické společnosti v roce 2014 a současně publikována v NEJM, testovala nový duální inhibitor nep-



Graf 19. Studie PARADIGM-HF.

rilysinu a blokátor AT1 receptoru pro angiotenzin II – valsartan, označený jako sakubitril-valsartan (ARNI) s enalapilem u nemocných se SS se sníženou EF (HFrEF). Jednalo se o dvojité slepou studii **PARADIGM-HF** u 8 442 nemocných se SS NYHA klasifikace II, III a IV a EF < 0,4. Nemocní dostávali ARNI (2 × 200 mg) nebo enalapril (2 × 10 mg) přidané ke standardní medikaci. Primární cíl byl složený – KV úmrtí a hospitalizace pro první SS (graf 19). Studie byla ukončena předčasně podle předepsaných pravidel při průměrné době sledování 27 měsíců pro jasný prospěch z léčby sakubitril-

-valsartanem. V době ukončení se primární cíl vyskytl u 914 nemocných (21,8 %) v ARNI skupině a u 1 117 nemocných (26,5 %) ve skupině léčené enalapilem (p < 0,001). Nový duální inhibitor ARNI ve srovnání s enalapilem snižoval riziko hospitalizace pro SS o 21 % (p < 0,001) a snižoval symptomy SS (p = 0,001) (graf 20). Ve skupině léčené ARNI bylo více hypotenzí a nezávažných angioedémů, ale menší výskyt renálního selhání, hyperkalemie a kašle než ve skupině léčené enalapilem. Sakubitril-valsartan byl významně účinnější než enalapril ve snížení rizika KV úmrtí a hospitalizací pro SS [20].



Graf 20. Klíčové klinické výsledky studie PARADIGM-HF.

Výsledky studie PARADIGM-HF nastolují otázku, kdy sakubitril-valsartan nahradí v léčbě SS ACEI či sartany [21].

Snažili jsme se k 30. výročí prezentace studie CONSENSUS podat stručný přehled mortalitních studií blokády RAAS v léčbě SS, které byly v průběhu posledních let publikovány.

## A jaké závěry si po 30 letech můžeme odnést?

1. ACEI stále zůstávají standardem léčby chronického SS od asymptomatické dysfunkce levé komory až po těžké SS (NYHA I–IV) a mají se kombinovat s betablokátry.
2. V případě intolerance ACEI použijeme blokátry AT1 receptorů angiotenzinu 2 (sartany), které mají jen o málo méně důkazů než ACEI, ale jsou stejně účinné v léčbě SS.
3. Obě lékové skupiny ACEI i sartany by měly být titrovány do maximálně tolerovaných dávek a měly by být spolu kombinovány jen ve výjimečných situacích.
4. Blokátry mineralokortikoidních receptorů jsou jasně indikovány u mírného až těžkého SS (NYHA II–IV) spolu s ACEI či sartany a betablokátry při laboratorních kontrolách kalemie a renálních funkcí.
5. Studie s HFpEF zatím neprokázaly, že by inhibice RAAS byla ve srovnání s placebem prospěšnější pro prognózu nemocných s CHSS.
6. Přímý inhibitor reninu aliskren nemá větší účinnost než placebo a není v léčbě SS indikován.
7. Duální inhibitory RAAS a neutrálních peptidáz měly rozdílné výsledky. Zatímco omapatrilát (enalapril a inhibice neprilysinu) měl neutrální výsledky s vyšším výskytem angioedému a nebyl doporučen do léčby SS, nový léčebný přípravek sakubitril-valsartan byl významně účinnější než enalapril a nastoluje otázku, kdy tento lék nahradí ACEI/sartany v léčbě SS.

## Literatura

1. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of cardiology. *Cor Vasa* 2016; 58(5): e530–e568.

2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23): 1429–1435. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
3. Yusuf S, Pitt B, Davis CE et al. 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(5): 293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
4. Cohn JN, Johnson G, Zeische S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 303–310. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
5. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr et al. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 685–691. doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
6. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: A dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19(3): 481–489.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. The ATLAS Study Group. The assessment of treatment with lisinopril and survival. comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100(23): 2312–2318.
8. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16): 2426–2435. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.582320.
9. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338–2345. doi: 10.1093/eurheartj/ehl250.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. The ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215): 1582–1587.
11. Cohn JN, Tognoni GA. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345(23): 1667–1675. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
12. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. The CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients

with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386): 759–766.

13. Massie BM, Carson PE, McMurray J et al. The I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2456–2467. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
14. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. The HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): HEAAL study. *Lancet* 2009; 374(9704): 1840–1848. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61913-9.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spirolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
16. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. The EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
17. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann FA et al. The TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
18. Gheorghiadu M, Böhm M, Greene SJ et al. The ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure. *JAMA* 2013; 309(11): 1125–1135. doi: 10.1001/jama.2013.1954.
19. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. The OVERTURE Study Group. 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(8): 920–926.
20. McMurray JV, Packer M, Desai AS et al. The PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
21. Packer M. Angiotensin neprilysin inhibition for patients with heart failure. what if sacubitril/valsartan were a treatment for cancer? *JAMA Cardiol* 2016; 1(9): 971–972. doi: 10.1001/jamacardio.2016.3053.

Doručeno do redakce: 14. 8. 2017

Přijato po recenzi: 23. 8. 2017

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

www.med.muni.cz

jvitovec@med.muni.cz