

Jak budeme monitorovat NT-proBNP a BNP v éře LCZ696?

A. Jabor, J. Franeková

Co je LCZ696

Jde o nový léčebný prostředek, který má dvojitý účinek: inhibuje receptory angiotenzinu („starý“ efekt valsartanu, léku ze skupiny sartanů, blokátorů AT1 receptorů) a inhibici neprilysinu (enzym degradující natriuretické peptidy a další látky). LCZ696 je známý pod názvem sacubitril/valsartan, v literatuře se lze setkat ještě se zkratkou ARNI – angiotensin receptor neprilysin inhibitor (Braunwald, 2015, Jhund, 2016, Kaplinsky, 2016, von Lueder, 2013, Singh, 2015).

Sartany jsou selektivní blokátory receptoru angiotenzinu typu 1 (AT1). Tyto receptory jsou zodpovědné za sekreci aldosteronu a vazokonstrikci cév. Blokování receptoru AT1 je klasický účinek valsartanu, kdy dochází vazodilataci a redukcí extracelulárního objemu zvýšením natriurezy a diurézy. Zajímavé je, že valsartan má v LCZ696 téměř dvojnásobnou biologickou dostupnost.

Neprilysin je membránový enzym degradující natriuretické peptidy (a další substance, například bradykinin, ale také endothelin 1 a angiotenzin II) a jeho inhibice vede k prodloužení poločasu eliminace natriuretických peptidů (a bradykininu). Sacubitril je prodrug, který se v organismu aktivuje na sacubitrilát (jako molekula je označován LBQ657). Sacubitrilát inhibuje neprilysin a neutrální vazopeptidázy degradující vazoaktivní peptidy, důsledkem je prodloužení poločasu natriuretických peptidů, bradykininu a adrenomedulinu se zvýšením exkrece sodného kationtu a vody.

Pod názvem Entresto uvedla LCZ696 na trh firma Novartis, patent byl podán již v roce 2003. Jde o supramolekulární komplex 12 molekul (6 molekul sacubitrilu a 6 molekul valsartanu) s molekulovou hmotností 5748 g/mol. Po perorálním podání se poměrně rychle (za 3 hodiny) dosahuje vrcholové koncentrace valsartanu a LBQ657. Na klíčových publikacích se podílelo i 28 investigátorů z České republiky (Packer, 2015, McMurray, 2014)

Indikace LCZ696

Hlavní indikací LCZ696 je (podle ESC guideline 2016) srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF) v ambulantní péči, kde LCZ696 nahrazuje

inhibitory ACE v případech přetrvávajících symptomů i při optimální kombinované léčbě (třída doporučení I, váha důkazů B). Je k dispozici jediná „velká“ studie (PARADIGM-HF), jejíž inkluzní a exkluzní kritéria přesně definují populaci, u které lze očekávat efekt léčby srovnatelný s výsledky studie:

- Věk nad 18 let u pacientů se srdečním selháním
- Ejekční frakce levé komory 40 % a nižší (*)
- NYHA třída subjektivních obtíží srdečního selhání II až IV
- Na terapii ACE inhibitory nebo blokátory mineralokortikoidních receptorů
- Bez hypotenze, se systolickým tlakem 100 torr a více (*)
- eGFR nad 0,5 ml/s na 1,73 m²
- plazmatické kalium pod 5,2 mmol/l (*)
- bez anamnézy angioedému

(*) označuje hodnoty, které byly v průběhu studie mírně změněny

Kontraindikací podávání LCZ696 je současná aplikace podávání AT1 blokátorů nebo ACE inhibitorů.

Studie PARAMOUNT

Ve studii PARAMOUNT bylo randomizováno do dvou ramen 301 pacientů se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí, tj. HFpEF (Solomon, 2012), LCZ696 byl porovnáván se samotným valsartanem. Významné snížení NT-proBNP po LCZ696 bylo dosaženo u pacientů s HFpEF již ve 12. týdnu studie, v 36. týdnu této studie se zlepšil objem levé síně a zlepšila se NYHA klasifikace ve skupině pacientů léčených LCZ696 proti skupině pacientů léčených samotným valsartanem.

Studie PARADIGM-HF

Tato studie byla hlavní studií prokazující efekt LCZ696 pro prevenci kardiovaskulárních úmrtí a onemocnění. Jako primární endpointy byla zvolena kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání, celková mortalita a počty rehospitalizací. Studie byla uspořádána do čtyř fází - po úvodních třech fázích léčby pacientů se srdečním selháním (perioda enalaprilu, perioda LCZ696 v nižší dávce, perioda LCZ696 ve vyšší dávce) bylo 8442 pacientů randomizováno do ramene samotného LCZ696 ve vyšší dávce a ramene se samotným enalapilem. Během follow-up (až 3,5 roku) došlo v rameni s LCZ696 k vysoce signifikantnímu poklesu primárních endpointů. Efektivita použití LCZ696 se prokazatelně týká pacientů s LVEF pod 28 %, 28-33 % a nad 33 % (do 40 %, což bylo kritérium zařazení do randomizace). Bylo také prokázáno, že

efekt použití LCZ696 byl prakticky stejný u pacientů s koncentracemi NT-proBNP pod mediánem 1631 ng/l i nad tímto mediánem, u diabetiků i nediabetiků, u věku pod 65 let i nad tímto limitem, u mužů i žen, u eGFR pod 1,0 ml/s na 1,73 m² i nad touto hodnotou (Packer, 2015, McMurray, 2014).

Další výhodou je možnost kombinace LCZ696 s antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA, antagonisté receptorů aldosteronu), kdy je podstatně nižší riziko rozvoje závažné hyperkalémie než při kombinaci ACE inhibitorů a MRA. Při projekci výsledků na populaci Spojených států se odhaduje, že z 2 736 000 pacientů s HFrEF je 84 % (2 287 296) kandidátů pro terapii LCZ696 s odhadem možnosti předejít 28 484 úmrtím.

Je vhodné poznamenat, že studie PARADIGM-HF byla předčasně ukončena vzhledem k jasným a robustním výsledkům prokazujícím benefit pro pacienty na terapii LCZ696 již po mediánu follow-up 27 měsíců. Je ovšem potřebné sledovat efekt terapie v situacích, kdy byl lék přímo podán jako první terapie u pacientů, dosud neléčených ACE inhibitory. Ve studii PARADIGM-HF byla totiž randomizace do ramene léčby LCZ696 povolena pouze v případech, že pacienti dobře tolerovali LCZ696 v počáteční (run-in) periodě. Asi 10 % z počtu pacientů bylo vyloučeno po první, „zkoušební“ fázi podávání LCZ696.

Studie PARAGON-HF

Jde o novou studii, kdy probíhá nábor pacientů se srdečním selháním typu HFpEF s ejekční frakcí levé komory 45 % a více, s klasifikací HYHA II až IV, s anamnézou obtíží 9 měsíců nebo se zvýšenými koncentracemi natriuretických peptidů a se strukturálními změnami myokardu. Plánuje se zařazení 4300 pacientů.

Biomarkery HF a LCZ696

Během terapie LCZ696 stoupá BNP a sekundárně stoupá také cGMP v moči jako marker působení BNP na receptory NPRA. Vzestup BNP a cGMP je vyšší než při podávání samotného enalaprilu. Důsledkem zvýšení cGMP je vyšší fyziologická funkce natriuretických peptidů – kardioprotektivní, vazodilatační, natriuretický a diuretický efekt (současně s blokováním ADH a osy renin – angiotenzin – aldosteron). Současně dochází ke snížení NT-proBNP jako důsledku snížení zatížení srdečních stěn. Snížení troponinu ukazuje nižší stupeň poškození kardiomyocytů a nižší riziko progresu srdečního selhání. Koncentrace BNP tedy odráží efekt LCZ696, zatímco koncentrace NT-proBNP jsou výsledkem efektu léku na myokard (Packer, 2015).

Tyto změny se někdy interpretují tak, že monitorování efektu léčby LCZ696 je možné pouze pomocí NT-proBNP. K poklesu NT-proBNP po zahájení terapie LCZ696 dochází jak u pacientů s nejvyššími koncentracemi NT-proBNP před léčbou, tak i u pacientů s nižšími koncentracemi NT-proBNP. Změny NT-proBNP jsou prediktivní z hlediska prognózy – pokud došlo k poklesu NT-proBNP pod 1000 ng/l, významně se snížil výskyt primárních endpointů. LCZ696 významně zvyšoval počet pacientů, kteří dosáhli větších poklesů NT-proBNP než dosahovali pacienti na enalaprilu. Je ale potřebné zdůraznit, že významně lepší prognózu měli pacienti s poklesem NT-proBNP pod 1000 ng/l jak při terapii LCZ696, tak při terapii samotným enalaprilem.

Interpretace NT-proBNP a BNP při terapii LCZ696

NT-proBNP je považován za terapeutický cíl, protože s nástupem efektu léčby se NT-proBNP snižuje a v déledobém horizontu je tento efekt provázen poklesem kardiovaskulárních úmrtí, hospitalizací a rehospitalizací pro srdeční selhání. Je otázkou, jak interpretovat zvýšení BNP během počáteční fáze podávání LCZ696. Použití LCZ696 prokazatelně zvyšuje cGMP, který je druhým poslem natriuretických peptidů. Toto lze tedy považovat za efekt BNP na receptoru NPRA a spuštění (resp. vyšší aktivaci) osy myokard – cílové tkáně (natriuretický a diuretický efekt v ledvině, vazodilatační efekt v cévách, blokování ADH, blokování sekrece aldosteronu v nadledvině a další klasické periferní účinky natriuretických peptidů). Zdá se tedy, že pro posouzení dobrého efektu terapie LCZ696 by bylo vhodné mít k dispozici jak hodnoty NT-proBNP, tak hodnoty BNP, protože nejlepší efekt terapie bude u pacientů, kde po počátečním vzestupu BNP bude zaznamenán pokles koncentrací BNP i NT-proBNP.

Literatura

- Braunwald E.: The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar 17;65(10):1029-41.
- Jhund PS, McMurray JJ.: The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart.* 2016 Sep 1;102(17):1342-7.
- Kaplinsky E.: Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016 Nov;7(6):278-290.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):993-1004.

Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al (PARADIGM-HF Investigators and Coordinators): Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation*. 2015 Jan 6;131(1):54-61

Singh JS, Lang CC.: Angiotensin receptor-neprilysin inhibitors: clinical potential in heart failure and beyond. *Vasc Health Risk Manag*. 2015 Jun 1;11:283-95.

Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart

failUre with preserved ejectionN fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Oct 20;380(9851):1387-95.

von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC Jr, Krum H.: Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013 May;6(3):594-605.