

## Komentarz

**prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler**

Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Instytutu Kardiologii

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Niewydolność serca (HF, *heart failure*) stanowi poważny problem medyczny, społeczny i ekonomiczny we współczesnym świecie. Obecnie w Polsce liczba chorych z HF wynosi prawdopodobnie 600–700 tys., a w najbliższych 10 latach jest przewidywany wzrost liczby zachorowań o około 25% [1]. Dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2012 roku wskazują, że HF jest najczęstszym powodem hospitalizacji w polskiej populacji osób po 65. roku życia [2]. Wskaźniki hospitalizacji pacjentów z HF w Polsce należą do najwyższych w Europie. Wynoszą 547/100 tys. mieszkańców i w latach 2008–2013 nie

uległy istotnym zmianom, Częstość hospitalizacji w Polsce jest 2-krotnie wyższa niż w krajach Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, *Organization For Economic Co-operation And Development*) i 5-krotnie wyższa niż w Wielkiej Brytanii [3]. Hospitalizacje w przebiegu HF pochłaniają około 94% budżetu przeznaczanego na leczenie tego schorzenia [2]. Dlatego tak ważne jest skuteczne leczenie ambulatoryjne, uwzględniające najnowsze osiągnięcia współczesnej medycyny, dzięki którym możliwe będzie odwrócenie tych niekorzystnych trendów epidemiologicznych. Rekomendowany w najnowszych wytycznych nowy lek, sakubitryl/walsartan, w świetle wyników przeprowadzonych dotychczas analiz badania PARADIGM-HF (*Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure*), jest preparatem obiecującym – pierwszą od lat możliwością istotnej poprawy rokowania u pacjentów z objawową HF, którzy już zostali poddani, dotychczas optymalnemu, schematowi terapii [4]. Skuteczność kliniczną leku sakubitryl/walsartan (wcześniejsza nazwa LCZ696) w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure reduced ejection fraction*) udokumentowano we wspomnianym badaniu PARADIGM-HF – wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy, służącym ocenie długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii LCZ696 w porównaniu z enalapremem [5].

Warto podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących ARNI (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) zaobserwowano szybkie i trwałe obniżenie stężeń biomarkerów uszkodzenia miokardium – troponiny i N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal B-type natriuretic propeptide*) [6].

W najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczących postępowania w HF sakubitryl/walsartan ma bardzo wysokie rekomendacje (IB) [4] i jest kolejnym „kamieniem milowym” w farmakoterapii przewlekłej HFrEF. Mimo że w Polsce sakubitryl/walsartan nadal nie jest objęty refundacją, to pojawiają się pierwsze doniesienia na temat stosowania go u polskich pacjentów.

W niezwykle ciekawym artykule pt. „Kandydat do nowej terapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową – ARNI (*angiotensin receptor-nephrylysin inhibitor*). Przewodnik klinicysty” zostały opisane pierwsze doświadczenia z zastosowania nowego leku z grupy ARNI. Autorki przedstawiły w nim wyczerpująco informacje o sakubitrylu/walsartanie z punktu widzenia lekarza praktyka, opierając się na doświadczeniach własnych dotyczących zastosowania tej innowacyjnej terapii u 2 chorych. We wstępie artykułu omówiono mechanizm działania tej nowej cząsteczki, podkreślając jej korzystne efekty kliniczne – nasilenie diurezy i zwiększenie wydalania sodu z moczem oraz działania hemodynamiczne polegające na rozszerzeniu naczyń krwionośnych, zwiększeniu wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki. Zwrócono także uwagę na korzystne następstwa neurohormonalne – hamowanie uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenie aktywności układu współczulnego oraz wynikające z tego korzyści polegające na ograniczeniu niekorzystnego procesu przebudowy mięśnia sercowego (obniżenie aktywacji wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji przerostu i włóknienia). Trzeba podkreślić, że ten aspekt działania leku jest kluczowy dla zahamowania progresji niewydolności serca jako pompy, a więc postępu choroby. To właśnie niewydolność serca jako pompy jest najczęstszą przyczyną zaostrzenia HF wymagającą hospitalizacji i powodem ponownych hospitalizacji [7]. Uzasadnia to nadrzędną rolę leczenia modyfikującego przebieg choroby i zmniejszającego progresję HF jako pompy w rekomendowanym w wytycznych, optymalnym postępowaniu u chorych z HF.

W przedstawionym artykule zaprezentowano przypadki 2 pacjentów – z etiologią niedokrwinną i kardiomiopatią rozstrzeniową jako przyczyną HF. W obu przypadkach byli to chorzy idealnie spełniający kryteria włączenia leku, a więc z utrzymującymi się objawami HF mimo zastosowania optymalnej terapii, z zachowaną czynnością nerek i prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, co pozwoliło na rozpoczęcie terapii od rekomendowanej dawki 49/51 mg 2 razy/dobę, a następnie zwiększenie jej po 2–4 tygodniach do dawki docelowej 2 razy 97/103 mg/dobę. Nie zawsze jednak są takie możliwości. U części chorych dawka inicjująca terapię musi być mniejsza i wynosić 24/26 mg/dobę. Dotyczy to w szczególności pacjentów nieprzyjmujących poprzednio inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*)/antagonisty receptora dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin receptor blocker*) lub przyjmujących małe dawki inhibitora ACE/ARB przed rozpoczęciem leczenia, ze skurczowym ciśnieniem tętniczym niższym lub równym 100 mm Hg, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] – 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i/lub z zaburzeniami czynności wątroby (gdy wartości aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*)/aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*) mieszczą się powyżej 2-krotności górnej granicy normy). W omówieniu Autorki opisały szczegółowo sytuację dotyczącą takich chorych, przedstawiając dwie strategie postępowania, które stosowano w badaniu TITRATION (*Safety and Tolerability of Initiating LCZ696 in Heart Failure Patients*) – zachowawczą, ze stopniowym zwiększaniem dawki od 49/51 do 97/103 mg w ciągu 6 tygodni oraz strategię przyspieszoną, w której dawka jest zwiększana w ciągu 3 tygodni [8]. Schemat zachowawczy optymalizacji dawkowania rekomenduje się jako bezpieczniejszy dla pacjentów dotychczas leczonych małymi dawkami inhibitora ACE/ARB odpowiadającymi nie więcej niż 10 mg enalaprilu/dobę lub nie więcej niż 160 mg walsartanu/dobę, a także dla osób starszych. Natomiast strategię przyspieszoną zaleca się pacjentom leczonym średnimi/dużymi dawkami inhibitora ACE/ARB, tj. ponad 10 mg enalaprilu lub ponad 160 mg walsartanu.

W obu zaprezentowanych przypadkach udało się osiągnąć dawkę docelową. Należy jednak mieć świadomość, że nie u wszystkich chorych możliwe jest osiągnięcie tych dawek – 97/103 mg 2 razy/dobę, a więc rekomendowanych jako optymalne. Dane z piśmiennictwa wskazują, że nawet w takich przypadkach zamiana inhibitora ACE/ARB na sakubitryl/walsartan jest korzystna dla pacjenta. Wyniki jednej z analiz *post hoc* badania PARADIGM-HF sugerują, że stosowanie sakubitrylu/walsartanu również w dawkach mniejszych niż docelowa jest skuteczniejsze w porównaniu z odpowiednimi mniejszymi dawkami enalaprilu w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF [9].

Dzieląc się swoimi doświadczeniami, Autorki przedstawiły pacjentów, z których jeden przyjmował wcześniej inhibitor ACE, natomiast drugi ARB. Przy zamianie na sakubitryl/walsartan należy pamiętać, że w przypadku uprzednio stosowanego inhibitora ACE konieczne jest zachowanie 36-godzinnej przerwy. Zachowanie takiej przerwy między ostatnią dawką inhibitora ACE a podaniem sakubitrylu/walsartanu ogranicza ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Odstęp czasowy nie jest konieczny w przypadku stosowania ARB. W swoim artykule Autorki przedstawiły także obserwacje związane z trwającym miesiąc okresem leczenia sakubitrylem/walsartanem. U żadnego z chorych nie wystąpiły objawy niepożądane. Lek był dobrze tolerowany – nie obserwowano istotnego obniżenia ciśnienia tętniczego ani zaburzeń w czynności nerek. Zdarzenia niepożądane wiążą się z mechanizmami działania dwóch składowych preparatu – sakubitrylu i walsartanu. Należą do nich: objawowa hipotensja, pogorszenie czynności nerek, hiperkaliemia, obrzęk naczynioruchowy. Po miesięcznym okresie stosowania leku sakubitryl/walsartan stwierdzono istotną poprawę kliniczną manifestującą się poprawą wydolności czynnościowej określonej według *New York Heart Association* (NYHA) oraz znacznym wydłużeniem dystansu w teście 6-minutowego chodu. W obu przypadkach doszło do znaczącej redukcji stężenia NT-proBNP. Uwydatnia to wczesną odpowiedź na zastosowaną terapię nowym lekiem.

Wdrożenie leczenia sakubitrylem/walsartanem do praktyki klinicznej jest dla lekarzy pewnym wyzwaniem. Wynika to z konieczności zamiany dotychczas stosowanego leku – inhibitora ACE lub ARB – na nowy, jak wynika z badań, bardziej skuteczny, ale ciągle nie do końca poznany. Pewien problem może stanowić też ostrożność w zamianie dotychczasowego leczenia ze strony lekarzy i pacjentów, zwłaszcza w sytuacji stabilnego przebiegu HF. Warto jednak przytoczyć dane z PARADIGM-HF wskazujące, że nawet chorzy z HF, których większość (70%) była w II klasie według NYHA, w grupie kontrolnej leczeni enalapriemem charakteryzowali się istotnym ryzykiem zdarzeń. U 15% tych chorych obserwowano wystąpienie pierwotnego punktu końcowego, a 8% zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku. Wydaje się również, że w świetle danych ukazujących istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji w ciągu 30 dni i wczesnego

zmniejszenia częstości nagłego zgonu nie należy czekać z zamianą leków do momentu pogorszenia przebiegu HF [10]. Wobec istotnego ryzyka zdarzeń choroby z HFrEF w II i III klasie według NYHA leczeni inhibitorem ACE/ARB z przewlekłą stabilną postacią choroby powinni być rozważeni jako kandydaci do zamiany dotychczas stosowanego leku na sakubitryl/walsartan. Rozpoczęcie od małej dawki i stopniowa jej intensyfikacja, co zapewnia dobrą tolerancję, mogą być istotne u chorych stosujących małe dawki inhibitora ACE/ARB lub charakteryzujących się niższym ciśnieniem skurczowym [10].

Należy podkreślić, że sakubitryl/walsartan jest skutecznym i bezpiecznym lekiem istotnie poprawiającym rokowanie i jakość życia pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową i utrzymującymi się objawami klinicznymi mimo optymalnej terapii. Właściwa kwalifikacja, wybór odpowiedniej dawki początkowej i sposobu optymalizacji leczenia oraz odpowiednie monitorowanie terapii pozwalają na zastosowanie leczenia sakubitrylem/walsartanem u większości chorych ze wskazaniami do jego wdrożenia.

### Konflikt interesów

Konsultant firmy Novartis.

### Piśmiennictwo

- Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Pol.* 2011; 69(1): 24–31, indexed in Pubmed: [21267960](#).
- Gierczyński J, Gryglewicz J, Karczewicz E, Zalewska H. *Niewydolność serca – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych*. Uczelnia Łązarskiego, Warszawa 2013.
- Health at a Glance 2015. OECD indicators. OECD Publishing, Paris 2015. <http://www.health.gov.au/publicationsfiles/health-at-a-glance2015.pdf>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69(12): 1167, doi: [10.1016/j.rec.2016.11.005](#), indexed in Pubmed: [27894487](#).
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. 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](#), indexed in Pubmed: [25176015](#).
- Packer M, McMurray JJV, Desai AS, 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; 131(1): 54–61, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748](#), indexed in Pubmed: [25403646](#).
- Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007; 116(13): 1482–1487, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696906](#), indexed in Pubmed: [17724259](#).
- Senni M, McMurray JJV, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(9): 1193–1202, doi: [10.1002/ejhf.548](#), indexed in Pubmed: [27170530](#).
- Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18(10): 1228–1234, doi: [10.1002/ejhf.580](#), indexed in Pubmed: [27283779](#).
- Straburzyńska-Migaj E, Nessler J, Gruchała M, et al. Sacubitril/valsartan for treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction. Can all patients benefit? A position statement paper of experts of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2017; 75(3): 286–293, doi: [10.5603/KP.2017.0056](#), indexed in Pubmed: [28326531](#).