

Żelazny, Przemysław, Filipczak, Joanna, Sygacz, Oliwer, Bróz, Sebastian, Dankiewicz, Sara, Swora, Aleksandra, Borowik, Joanna, Brodowski, Wojciech, Pawłowski, Piotr, Basta-Arciszewska, Katarzyna. Angiotensin Receptor Antagonist-Nepriylisin Inhibitor (ARNI) therapy as a new hope in the population of people with heart failure with reduced ejection fraction (HF_rEF). Journal of Education, Health and Sport. 2022;12(9):583-588. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.068>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39770>
<https://zenodo.org/record/7062892>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022.
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.08.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 08.09.2022.

Angiotensin Receptor Antagonist-Nepriylisin Inhibitor (ARNI) therapy as a new hope in the population of people with heart failure with reduced ejection fraction (HF_rEF) Terapia skojarzona Antagonistą Receptora Angiotensyny oraz Inhibitorem Neprylizyny (ARNI) jako nowa nadzieja w populacji pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HF_rEF)

Authors:

Przemysław Żelazny

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-6794-9112> | przemo.zelazny@gmail.com

Joanna Filipczak

Absolwent Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-3512-8368> | joannafilipczak70@gmail.com

Oliwer Sygacz

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-3245-945X> | oliwer.sygacz@gmail.com

Sebastian Bróz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0002-6191-2535> | sebastianbroz223@gmail.com

Sara Dankiewicz

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Nr 1 imienia Fryderyka Chopina w Rzeszowie

<https://orcid.org/0000-0002-9208-8462> | saradankiewicz96@gmail.com

Aleksandra Swora

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-6171-0386> | ola.swora@gmail.com

Joanna Borowik

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-8369-6207> | joanna.borowik@gmail.com

Wojciech Brodowski
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0003-0756-387X> | brodowski.wojciech@gmail.com

Piotr Pawłowski
Student, Faculty of Medicine, Medical University of Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-1197-7218> | pawlowskipiotr56@gmail.com

Katarzyna Basta-Arciszewska
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny
Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie
<https://orcid.org/0000-0002-7759-1588> | kasiabasta01@gmail.com

Abstract

Introduction: Heart failure affects an estimated 23 million people, as many as 50% of whom suffer from a heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), in which the left ventricle ejection fraction is <40% and is accompanied by clinical symptoms. Given the high mortality rate in this group of patients and the continuous suboptimal control of the condition, novel pharmacotherapy regimens are needed to slow the progression of the disease. Preliminary studies report a positive effect of including an angiotensin receptor antagonist and neprilysin inhibitors (ARNIs) in this group of patients.

Aim of the study: The aim of the study was to summarize the benefits of ARNI in a group of patients with HFrEF.

Methods and materials: This article is based on the literature found in PubMed Database with use of keywords such as “ARNI”, “neprilysin inhibition”, HFrEF”, “heart failure”

Results: The benefits of ARNI therapy in patients with HFrEF originate from reversing myocardial remodeling and increasing left ventricular ejection fraction. ARNI therapy is associated with reduced number of hospitalizations and a lower need for intensive treatment. In addition, ARNI use reduces the risk of cardiovascular death and is responsible for lower overall mortality rate compared to pharmacotherapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin receptor antagonists (ARBs).

Conclusion: ARNIs in patients with HFrEF have a positive effect on the rate of cardiovascular hospitalization, as well as reducing cardiovascular-related mortality and total mortality. Future research studies should evaluate the predictive factors of response to treatment with this group of drugs using larger groups of patients.

Keywords: „ARNI”; „neprilysin inhibition”; „HFrEF”; „heart failure”

Abstrakt

Wprowadzenie: Problem niewydolności serca dotyczy ok. 23 milionów ludzi na świecie, z czego u aż 50% stwierdza się niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Z uwagi na wysoką śmiertelność w tej grupie pacjentów i ciągłą suboptymalną kontrolę schorzenia naukowcy poszukują nowych rozwiązań farmakologicznych, które spowolnią postęp choroby. Wstępne badania donoszą o pozytywnym wpływie włączenia antagonisty receptora angiotensyny i inhibitorów neprylizyny (ARNI) w tej grupie pacjentów.

Cel pracy: Celem naszej pracy było podsumowanie korzyści płynących ze stosowania ARNI w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Materiały i metody: Dokonano przeglądu literatury w bazie danych PubMed, używając słów kluczy: „ARNI”; „neprilysin inhibition”; „HFrEF”; „heart failure”.
Wyniki: Korzyści ze stosowania terapii ARNI u pacjentów z HFrEF wynikają z odwrócenia przebudowy mięśnia sercowego i zwiększenia frakcji wyrzutowej lewej komory. Terapia ARNI wiąże się z obniżeniem liczby hospitalizacji i mniejszą potrzebą intensyfikacji leczenia. Ponadto stosowanie ARNI redukuje ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych i odpowiada za niższą śmiertelnością całkowitą w porównaniu do farmakoterapii inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagonistami receptora angiotensyny (ARB).
Podsumowanie: ARNI u osób z HFrEF pozytywnie wpływają na częstość hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych, a także obniżają śmiertelność związaną z chorobami sercowo-naczyniowymi i śmiertelność całkowitą. Kolejne badania naukowe powinny skłonić się ku ocenie czynników prognostycznych odpowiedzi na leczenie tą grupą leków z wykorzystaniem większych grup pacjentów.
Słowa klucze: „ARNI”; „neprilysin inhibition”; „HFrEF”; „heart failure”

I. Wprowadzenie

Obecnie na świecie problem niewydolności serca dotyczy już ok. 23 mln ludzi, z czego do 50% stanowią przypadki niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF). Niewydolność serca jest zespołem klinicznym charakteryzującym się najczęściej dusznością, męczliwością wywołaną zaburzeniem napełniania i wyrzutu lewej komory (ang. left ventricle - LV) (bądź obu tych funkcji jednocześnie)[1, 2, 3]. Patofizjologia niewydolności serca obejmuje strukturalne i funkcjonalne zaburzenia czynności mięśnia sercowego oraz aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Mimo początkowo aktywnego udziału układu RAA w utrzymaniu ciśnienia tętniczego oraz prawidłowej kurczliwości mięśnia sercowego, z czasem dochodzi do związanej z jego działaniem retencji płynów, a w konsekwencji nasileniem objawów. [4] O HFrEF mówimy wówczas, gdy frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricle ejection fraction - LVEF) wynosi <40% i towarzyszą jej objawy oraz przebudowa mięśnia sercowego [1]. Dotychczasowe podstawowe leczenie HFrEF opierało się na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors - ACEI), antagonistach receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blockers - ARB), beta-blokerach, a w razie braku kontroli objawów dołączano antagonistów receptora mineralokortykoidowego. W przypadku retencji płynów stosowano diuretyki [5]. Mimo to śmiertelność pacjentów z HFrEF pozostaje na wysokim poziomie, a ich 5-letnie przeżycie po hospitalizacji wynosi ok. 25% [1]. Nadzieję na lepsze wyniki leczenia okazał się być lek LCZ696, czyli połączenie sakubitrylu i walsartanu, należący do nowej grupy antagonistów receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny - ARNI (ang. Angiotensin Receptor Antagonist-Nepriilysin Inhibitor) [6].

II. Cel pracy

Celem naszej pracy było podsumowanie korzyści płynących ze stosowania ARNI w niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Mamy nadzieję, że nasza praca będzie podręcznym poradnikiem dla profesjonalistów medycznych i skłoni ich do włączania nowych leków w leczeniu swoich pacjentów.

III. Materiał i metody

Dokonałiśmy niesystematycznego przeglądu literatury polsko- i anglojęzycznej dostępnej w bazie danych PubMed używając słów kluczy: „ARNI”; „neprilysin inhibition”; „HFrEF”; „heart failure”.

IV. Wyniki

IV.a. Mechanizm działania

ARNI (sakubitryl/walsartan) - to złożony lek, który działa poprzez jednoczesną supresję układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) wpływając na receptory dla angiotensyny II (walsartan) oraz poprzez inhibicję neprylizyny (sakubitryl) zwiększając obecność wazoaktywnych peptydów, w tym peptydów natriuretycznych, czego efektem jest zwiększenie diurezy poprzez wzrost przepływu nerkowego i filtracji kłębuszkowej, a także zahamowanie reabsorpcji sodu w cewce bliższej i dalszej nefronu co przekłada się na zwiększone wydalanie sodu z moczem [7]. Ponadto peptydy natriuretyczne w badaniach na modelach zwierzęcych wykazywały działanie przeciwzapalne, przeciwfibrotyczne oraz zapobiegały przerostowi kardiomiocytów przez co wpływały pozytywnie na remodeling mięśnia sercowego [8, 9].

IV.b. Korzyści ze stosowania ARNI u pacjentów z HFrEF

Leczenie HFrEF było dotychczas niewystarczające, przełomowe zmiany wynikły z badania PARADIGM-HF, w którym wzięło udział 8442 pacjentów z HFrEF oraz klasą NYHA II-IV, porównali ARNI (sakubitryl/walsartan) z ACEI (enalapril). Badanie zostało przeprowadzone na dwóch grupach: jedna z nich leczona była sakubitrylem/walsartanem w dawce 200mg 2 razy dziennie, druga natomiast enalaprilem w dawce 10mg 2 razy dziennie. Wykazano, że terapia ARNI (sakubitryl/walsartan) w porównaniu z leczeniem ACEI (enalapril) wiązała się z redukcją konieczności hospitalizacji pacjentów z niewydolnością serca o 21% i ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20% [10]. W 2015r. John McMurray et al. porównali na podstawie pośredniej analizy skuteczność leczenia ARNI (walsartan/sakubitryl) względem placebo u pacjentów z HFrEF używając jako odniesienia badania SOLVD-T (ACEI vs placebo) oraz CHARM-Alternative (ARB vs placebo). W badaniu stwierdzono, że ARNI zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca względem placebo o 46% (CHARM-Alternative), 49% (SOLVD-T), zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo- naczyniowych o 32% (CHARM-Alternative), 34% (SOLVD-T), a także obniża śmiertelność całkowitą o 26% (CHARM-Alternative), 28% (SOLVD-T)[11]. Badanie udowodniło, że ARNI (sakubitryl/walsartan) przewyższa pod względem działania starsze grupy leków (ACEI/ARB). Osiągnięte przez McMurray et al. wyniki znalazły potwierdzenie w badaniu Jianqing She, Bowen Lou, and Hui Liu et al. (2021), w którym na podstawie 291 pacjentów z ostrym zawałem serca pomiędzy styczniem 2016r., a grudniem 2020r. porównano leczenie ARNI, ACEI i ARB. Z badania wynika, że pacjenci przyjmujący ARNI mieli znacznie obniżone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych niż leczeni ACEI i ARB oraz charakteryzowali się mniejszym ryzykiem śmierci z powodów sercowo-naczyniowych niż leczeni ACEI i ARB. Ponadto stwierdzono, że przy LVEF <40% zyskują bardziej podczas terapii ARNI niż ACEI, a w grupie pacjentów poniżej 60 roku życia leczeni ARNI osiągnęli szybciej założone punkty końcowe niż pacjenci przyjmujący ARB [12].

Przebudowa mięśnia sercowego stanowi poważny problem u osób z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. Stanowi zespół zmian molekularnych, komórkowych i śródmiąższowych prowadzących do zaburzeń wielkości, geometrii i czynności skurczowej mięśnia sercowego [4,13,14]. De Diego C, Gonzalez-Torres L, Centurion ER, et al. (2018) na grupie 200 pacjentów z niewydolnością serca ocenili poprawę LVEF po leczeniu ARNI przez 6 miesięcy. Do badania zakwalifikowano pacjentów z LVEF < 40%, NYHA \geq II oraz dotychczasowym optymalnym leczeniem (ACEI, ARB, beta-bloker, antagonisty aldosteronu). Pacjentów oceniono po 6 miesiącach terapii ARNI stwierdzając zmniejszenie nasilenia objawów w klasyfikacji NYHA z $2,4 \pm 0,4$ na $1,5 \pm 0,7$, zwiększenie LVEF z 31 ± 6 % na $36,5 \pm 8$ % oraz spadek rozkurczowego wymiaru lewej komory (ang. left ventricular diastolic diameter - LVDD) z 62 ± 6 mm na 60 ± 6 mm. Powyższe wyniki wskazują na zatrzymanie remodelingu mięśnia sercowego, a tym samym na pozytywny wpływ na frakcję wyrzutową lewej komory ARNI (sakubitryl/walsartan) [15].

V. Podsumowanie

ARNI (sakubitryl/walsartan) jest nową nadzieją dla pacjentów z HFrEF. Przytoczone badania i analizy prezentują dowody skuteczności działania leku. ARNI w znaczący sposób zmniejsza ryzyko progresji zmian sercowo-naczyniowych, ryzyko hospitalizacji, a także śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do stosowanych dotychczas ACEI i ARB [10]. U pacjentów po ostrym zawale serca z niewydolnością serca ARNI okazuje się być lepszym wyborem terapeutycznym od ACEI i ARB [12]. Wpływając hamująco na remodeling serca pozwala na obniżenie objawów w klasie NYHA oraz zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory [15]. Niezbędne są kolejne badania mające na celu ocenę wskazań do leczenia tym preparatem innych grup niewydolności serca, a także określenie czynników wskazujących na skuteczność terapii.

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):488-504. doi: 10.1001/jama.2020.10262. Erratum in: *JAMA*. 2020 Nov 24;324(20):2107. PMID: 32749493.
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitr Lek*. 2018 Fall;64(9):834-838. English. PMID: 30441995.
3. Orso F, Fabbri G, Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:15-33. doi: 10.1007/164_2016_74. PMID: 27718059.
4. Kuchulakanti PK. ARNI in cardiovascular disease: current evidence and future perspectives. *Future Cardiol*. 2020 Sep;16(5):505-515. doi: 10.2217/fca-2019-0089. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32319309.
5. Edelmann F, Knosalla C, Mörike K et al., Chronic Heart Failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Feb 23;115(8):124-130. doi: 10.3238/arztebl.2018.0124. PMID: 29526184; PMCID: PMC5852309.

6. Khalil P, Kabbach G, Said S et al., Entresto, a New Panacea for Heart Failure? *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2018;16(1):5-11. doi: 10.2174/1871525716666180313121954. PMID: 29532764.
7. Hubers SA, Brown NJ. Combined Angiotensin Receptor Antagonism and Nephilysin Inhibition. *Circulation.* 2016 Mar 15;133(11):1115-24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622. PMID: 26976916; PMCID: PMC4800749.
8. Hayashi D, Kudoh S, Shiojima I et al., Atrial natriuretic peptide inhibits cardiomyocyte hypertrophy through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Sep 10;322(1):310-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.119. PMID: 15313208.
9. Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY et al., Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol.* 2015 Sep;89(9):1401-38. doi: 10.1007/s00204-015-1477-x. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25708889.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS 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. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
11. McMurray J, Packer M, Desai A et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J.* 2015 Feb 14;36(7):434-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu455. PMID: 25416329; PMCID: PMC4328198.
12. Jianqing She, Bowen Lou, Hui Liu et al. ARNI versus ACEI/ARB in Reducing Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction, 19 October 2021, doi: 10.1002/ehf2.13644
13. Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018 Aug;15(8):457-470. doi: 10.1038/s41569-018-0044-6. PMID: 29915254.
14. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Ther.* 2009 Aug;123(2):255-78. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.002. Epub 2009 May 19. PMID: 19460403.
15. De Diego C, Gonzalez-Torres L, Centurion ER et al. P787 Angiotensin-neprilysin inhibition further reverses cardiac remodeling as compared to angiotensin inhibition in reduced heart failure patients. *Europace.* 2018;20:i139. doi: 10.1093/europace/euy015.391.