

Studie PARADIGM-HF

a natriuretické peptidy

Studie PARADIGM-HF, publikovaná v *The New England Journal of Medicine* 2014, rozvířila vody světové i české kardiologie. A to hned z několika důvodů:

1. Odborníci tuto studii označují za největší **průlom ve farmakoterapii srdečního selhání** za posledních dvacet let.
2. Studie byla **předčasně přerušena**, protože přinesla velmi přesvědčivá data již před dosažením plánované délky studie.
3. Výsledky potvrdily, že u chronického srdečního selhání lze **léčebné hranice posunout dále**, nad rámec účinku současně používaných ACE inhibitorů (které v předchozích klinických studiích potvrdily zlepšení přežití těchto pacientů).
4. Studie umožnila poměrně rychlé zavedení zcela **nové třídy léčiv** pro terapii chronického srdečního selhání, označovaných zkratkou ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor).
5. Naznačila nutnost **diferenciace natriuretických peptidů** (BNP a NT-proBNP) z hlediska jejich způsobu využití a interpretace při léčbě přípravky ARNI a predikce prognózy takto léčených pacientů.

Klinická studie PARADIGM-HF také potvrdila **významnou roli českých kardiologů** v oblasti léčby chronického srdečního selhání a projektech mezinárodních klinických studií, protože v ní bylo zapojeno více než 20 kardiologických pracovišť z celé České republiky a zařazeno přes 250 pacientů.

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění

Chronické srdeční selhání je klinický syn-

drom s mnoha projevy, který je důsledkem celé řady kardiovaskulárních chorob. Podstatou onemocnění je strukturální poškození srdečního svalu (remodelace tkáně s přeměnou původně funkčních buněk na fibrózní vazivo). Hlavní patofyziologickou roli zde hraje vazokonstrikce, objemové přetížení srdce a zvýšená neurohumorální aktivita organismu. Důsledkem je stav, kdy srdce není schopno udržet srdeční výdej, který by pokrýval potřeby celého těla.

Srdeční selhání nemá jednotnou etiologii. Nejčastější příčinou (80 %) je ischemická choroba srdeční, stavy po akutním infarktu myokardu a hypertenze. Další příčinou jsou kardiomyopatie (10 %) a chlopní vady (10 %).

Výskyt chronického srdečního selhání v populaci se odhaduje na 0,5–2 %. Výskyt je závislý na věku, u starších pacientů jeho prevalence výrazně stoupá, ve věkové skupině nad 80 let se výskyt odhaduje na 10–20 %.

V ČR je ročně diagnostikováno cca 40 000 nových případů srdečního selhání.

Chronické srdeční selhání má velmi nepříznivou prognózu – i přes pokroky v diagnostice a léčbě umírá do 8 let od stanovení diagnózy až 25 % pacientů. U pacientů, kteří se dostanou do stadia pokročilého srdečního selhání, je riziko úmrtí až 50 % během jednoho roku. Každý rok je v České republice diagnostikováno přibližně 40 000 nových případů srdečního selhání. Přes 40 % z nich umírá v následujících čtyřech letech.

Základní informace o studii PARADIGM-HF

Studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) probíhala po dobu 4 let (2009–2012) jako srovnávací, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie u 8 442 pacientů s chronickým srdečním selháním NYHA klasifikace II–IV a sníženou ejekční frakcí levé komory pod 40 %. Studie hodnotila účinnost léčby kombinací valsartan/sacubitril (první fixní kombinace z nové lékové skupiny ARNI) ve srovnání s enalapilem (ACE inhibitor).

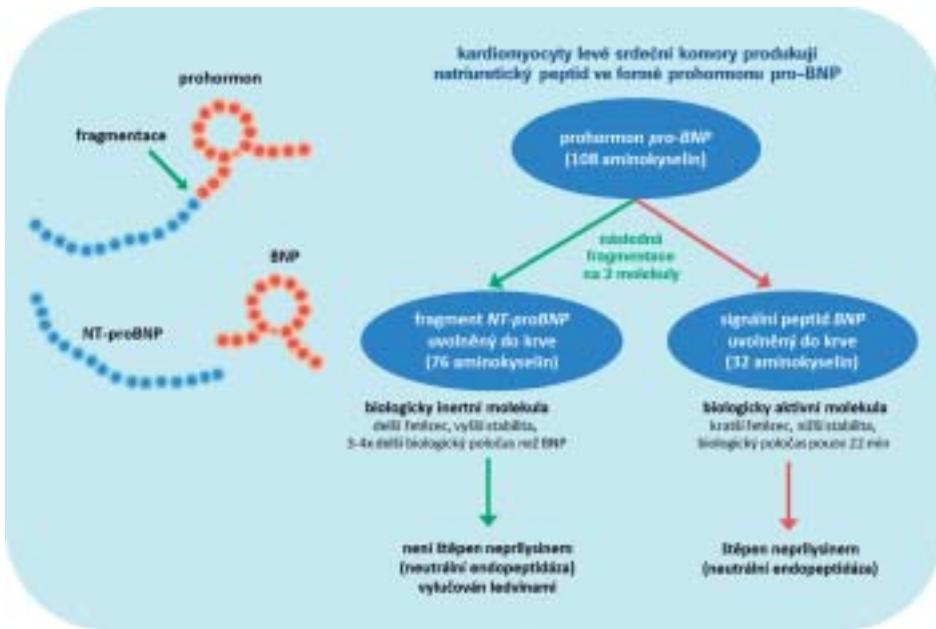
Kombinace valsartan/sacubitril snížila KV morbiditu u pacientů s chronickým srdečním selháním o 20 %.

Kombinace valsartan/sacubitril prokázala u pacientů s chronickým srdečním selháním významné léčebné účinky: snížení rizika celkové mortality o 16 % ($p < 0,001$), kardiovaskulární mortality o 20 % ($p < 0,001$) a pokles počtu hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání o 21 % ($p < 0,001$).

U pacientů léčených touto kombinací byl pozorován častější výskyt hypotenze a mírného angioedému, ale naopak nižší výskyt renální insuficience, hyperkalémie a kašle.

Kde se vzala zkratka ARNI

Pod zkratkou ARNI (Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor) se ukrývá nová



Obr. 1

skupina léčiv pro terapii chronického srdečního selhání, jejichž podstatou je kombinace dvou účinných látek: inhibitoru receptorů angiotenzinu a inhibitoru neprilysinu. Dochází tak ke kombinaci dvou účinků, kdy první vyvolává blokádu receptoru AT1 pro angiotenzin a způsobuje vazodilataci; druhý blokuje degradaci natriuretických peptidů a zabraňuje tak hromadění vody a natria v organismu. Oba účinky přirozeným způsobem snižují zátěž srdce.

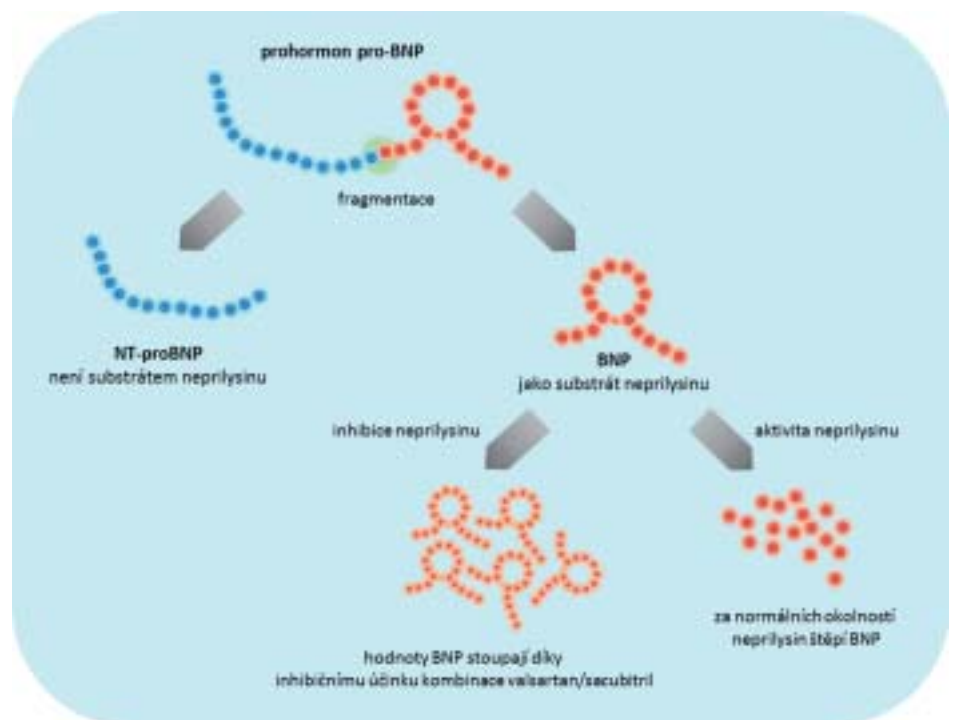
Nové přípravky ARNI snižují zátěž chronicky selhávajícího srdce.

Účinek inhibitoru neprilysinu lze nejlépe pochopit na principu fungování samotné molekuly neprilysinu. Neprilysin je neutrální endopeptidáza (membránový enzym), která v těle rozkládá natriuretické peptidy. Díky účinku neprilysinu jejich koncentrace v krvi klesají. Blokádu neprilysinu dochází k prodloužení biologického poločasu natriuretických peptidů, a tím ke zvýšení jejich hladin v krvi.

Prvním představitelem skupiny ARNI je přípravek Entresto od farmaceutické společnosti Novartis, který obsahuje fixní kombinaci valsartan/sacubitril. Valsartan je účinná látka ze skupiny sartanů, která působí jako selektivní inhibitor receptoru AT1 pro angiotenzin II; sacubitril je zcela nová účinná látka, která inhibuje aktivitu neprilysinu.

Liší se BNP a NT-proBNP v kontextu studie PARADIGM-HF?

Natriuretické peptidy (NP) přirozeným způsobem zvyšují diurézu a natriurézu, čímž chrání srdce před remodelací vlastní svaloviny v důsledku přetížení. Zjednodušeně řečeno: čím více je srdce namáhané a vyčerpané, tím více natriuretických peptidů uvolňuje pro vlastní ochranu. Proto jsou NP přirozenými ukazateli srdečního přetížení a současně mají „léčebný“ účinek na srdce.



Obr. 2

Pojem „natriuretický peptid“ je souhrnné označení pro rodinu peptidických hormonů, které regulují vylučování sodíku z těla a tím ovlivňují krevní tlak, rovnováhu v oběhovém systému, ale také třeba růst kostí. U savců se hovoří o 4 natriuretických peptidech:

1. **Natriuretický peptid A (neboli atriální natriuretický peptid, zkratka ANP)**
Tento peptid je secernován kardiomyocyty *srdečních síní* ve formě prohormonu (pro-ANP), který je tvořen 126 aminokyselinami a následně je štěpen na 2 fragmenty – signální peptid (zkratka ANP, biologicky aktivní hormon) a N-terminální fragment (zkratka N-BNP, biologicky inaktivní molekula). Stimulem sekrece pro-ANP je zvýšené napětí ve stěně srdečních síní.
2. **Natriuretický peptid B (neboli mozkový natriuretický peptid, zkratka BNP, anglicky brain natriuretic peptide)**
Poprvé byl popsán v prasečím mozku (odtud jeho název). U člověka je secernován kardiomyocyty *srdečních komor* jako odpověď na zvýšené napětí ve stěně srdečních komor nebo při jejich dilataci. I tento peptid je nejdříve secernován ve formě prohormonu (pro-BNP), který má celkem 108 aminokyselin, a následně je v těle štěpen na 2 fragmenty – signální peptid (zkratka BNP, biologicky aktivní hormon) a N-terminální fragment (zkratka

NT-proBNP, biologicky inaktivní molekula).

3. Natriuretický peptid C (neboli natriuretický peptid typu C, zkratka CNP)

Tento malý peptid není specifický pro srdeční tkáň a je secernován hlavně endotelem cév a renálním epitelem.

4. Urodilatin

Tento natriuretický peptid je izoformou ANP, tzn. je kódován stejným genem, ale liší se počtem aminokyselin a fyzikálně-chemickými vlastnostmi, secernován je v ledvinách.

Rozdíl mezi oběma specifickými markery BNP a NT-proBNP vyplývá z podstaty jejich vzniku, účinku a způsobu degradace, viz obr. 1.

Za fyziologických podmínek oba NP sice dosahují podobných hodnot, ale při selhávání levé srdeční komory koncentrace NT-proBNP exponenciálně stoupají a dosahují hodnot několikrát vyšších, než je BNP. Další výhodou NT-proBNP ve srovnání s BNP je dvojnásobně delší řetězec aminokyselin, eliminace z organismu nezávislá na neprilysinu, delší biologický poločas a vyšší stabilita. Odebraný vzorek proto nemusí být okamžitě analyzován nebo zamrazen, což je velmi praktické.

V kontextu výstupů studie PARADIGM-HF se oba NP liší také z hlediska interpretace změn hodnot při léčbě novými léky ARNI (přípravek Entresto), viz obr. 2.

Hodnoty NT-proBNP nejsou ovlivněny inhibicí neprilysinu.

Léčba přípravkem Entresto vede cestou inhibice neprilysinu ke zvýšení hodnot BNP, proto se u pacientů léčených tímto přípravkem nedoporučuje používat BNP jako biomarker srdečního selhání. NT-proBNP je tak jediným vhodným biomarkerem při léčbě přípravkem Entresto. Zvýšené hodnoty BNP jsou v tomto případě žádoucí, protože mají sekundární „úlevový“ účinek na srdce.

Na základě dosažených hodnot NT-proBNP lze podle výsledků studie PARADIGM-HF odhadovat prognózu dalšího vývoje onemocnění. Pokles hod-

Léčba přípravkem Entresto vede cestou inhibice neprilysinu ke zvýšení hodnot BNP.

not NT-proBNP ve studii PARADIGM-HF vedl u pacientů s chronickým srdečním selháním k významnému snížení celkové mortality, kardiovaskulární mortality a počtu hospitalizací z důvodu zhoršení klinického stavu.



Literatura:

- 1) McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004
- 2) Packer, M., et al. *Circulation*. 2015; 131(1): 54–61
- 3) Pudil, R., Tichý, M. *Klin. Biochem. Metab.*, 18 (39), 2010, No. 4, p. 190–195
- 4) Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., *Diagnostika a léčba srdečního selhání v roce 2016, Postgraduální medicína* 03/2016
- 5) Krupicka, J., et al., *Natriuretic peptides in*

- heart failure, Cor et Vasa* 55 (2013) e370–e376, online verze *Cor et Vasa* na <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865013000398>
- 6) Jabor, A., Franekova, J. *Jak budeme monitorovat NT-proBNP a BNP v éře LCZ696?* *Bulletin FONS*. 4/2016
- 7) Entresto®. *Souhrn údajů o přípravku, listopad 2015*
- 8) O'Donoghue, M., et al. (2005). *J Card Fail* 11, 9–14
- 9) Zaphiriou, A., et al. (2005). *Eur J Heart Fail* 7, 537–541
- 10) Jafri L., et al. (2013). *BMC Nephrology*

- 14, 117
- 11) Clerico, A., et al. (2006). *Clin Chem Lab Med* 44, 366–378
- 12) Thygesen, K., et al. (2012). *Eur Heart J* 33. 2001–2006
- 13) Januzzi, J. L. a Troughton, R. (2013). *Circulation* 127, 500–508
- 14) Clerico, A., et al. (2012). *Clinica Chimica Acta* 414, 112–119
- 15) Yeo, K. T., et al. (2003). *Clin Chim Acta* 338, 107–115
- 16) Van de Merwe, D. E., et al. (2004). *Clin Chem* 50(4), 779–780