



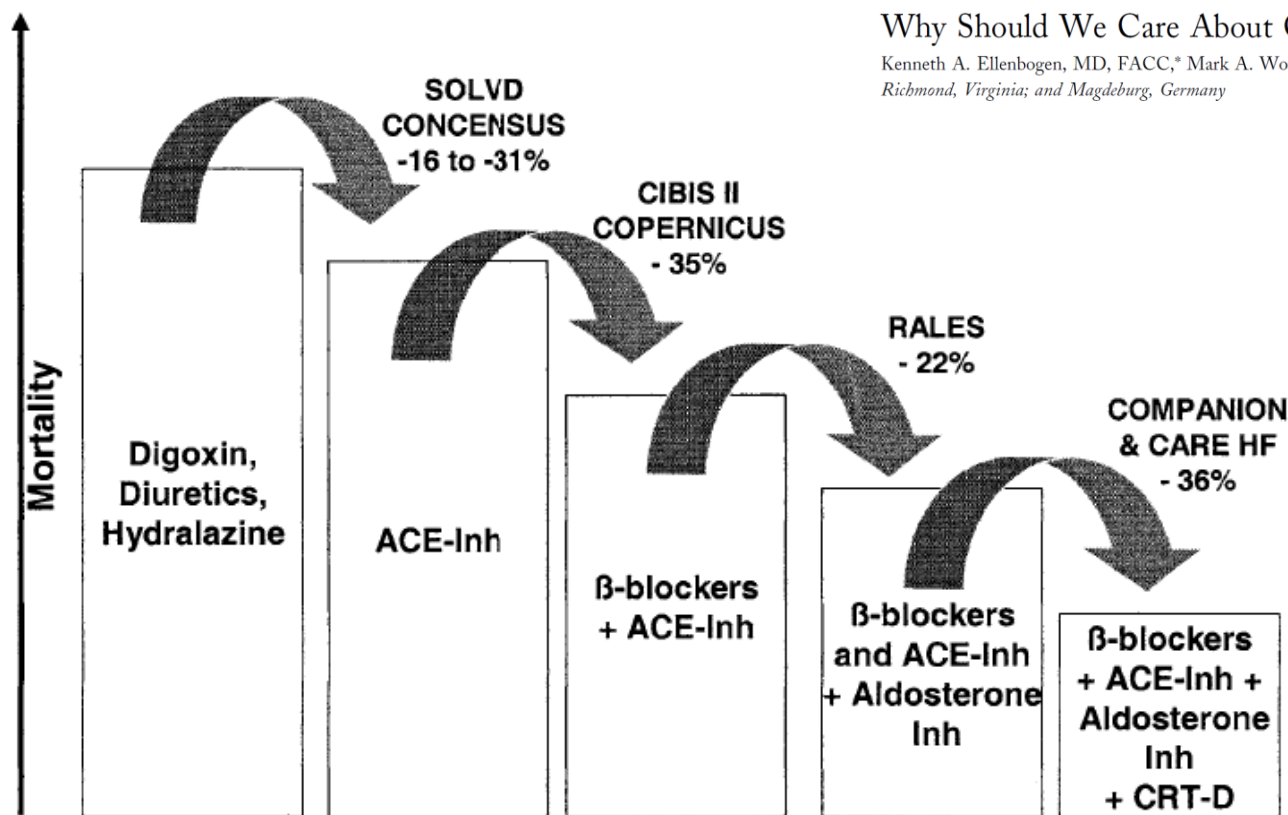
PARADIGM-HF

**Konec ACE inhibitorů u srdečního selhání? Aneb nahradí  
ARNI ACE inhibitory ?**

**Jindřich Špinar, Brno**

**NE !!!**

# Jak jsme na tom byli s léčbou srdečního selhání před pár lety?

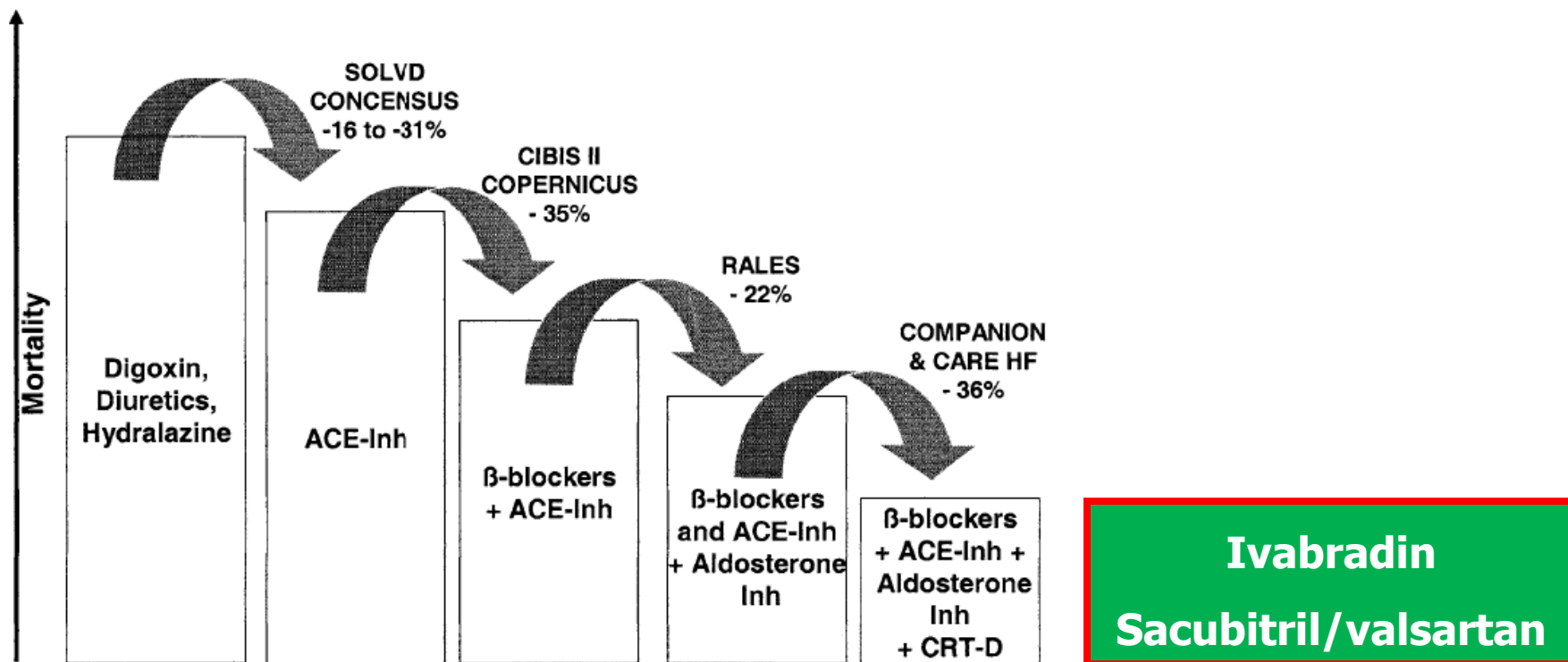


Why Should We Care About CARE-HF?

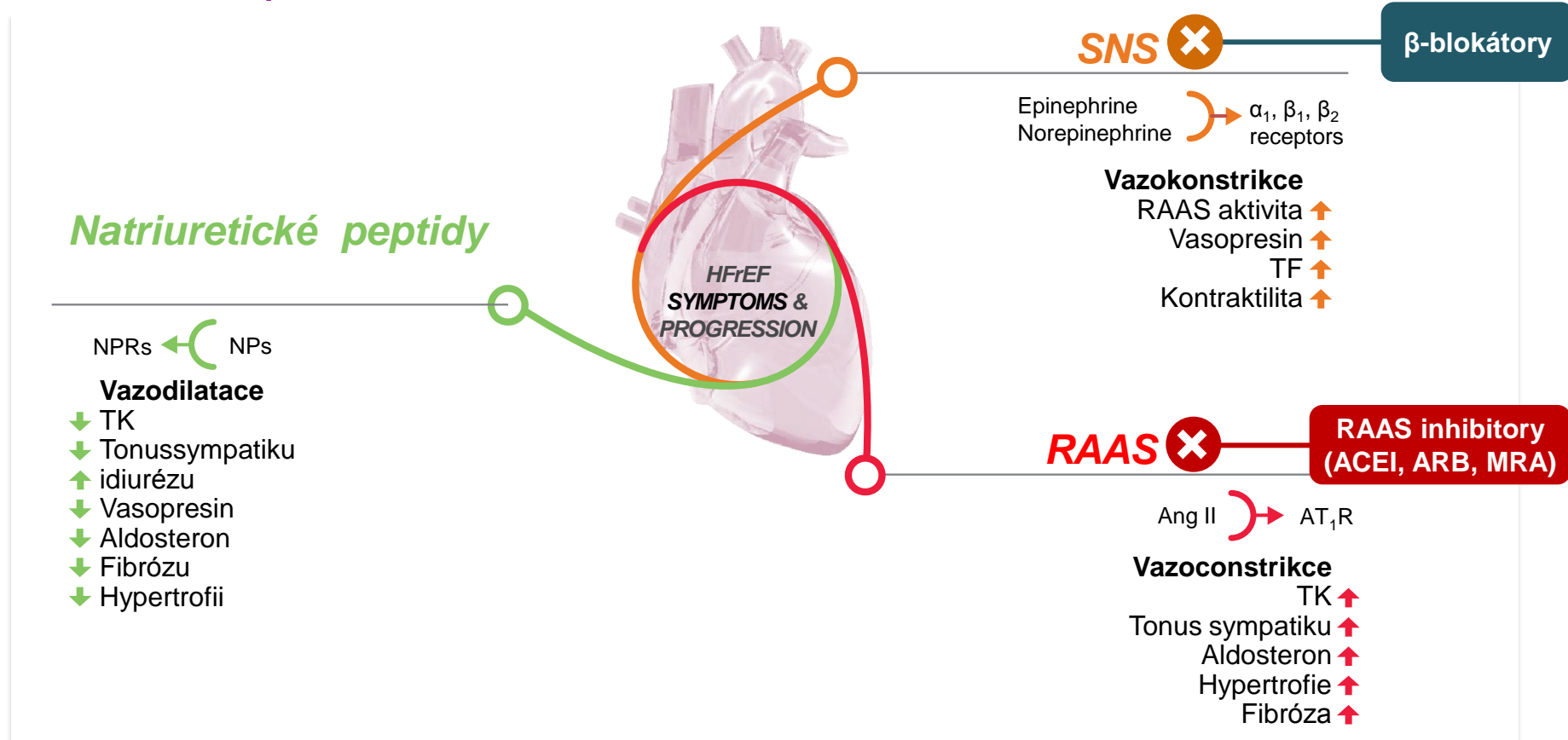
Kenneth A. Ellenbogen, MD, FACC,\* Mark A. Wood, MD, FACC,\* Helmut U. Klein, MD, FACC†  
 Richmond, Virginia; and Magdeburg, Germany

**A CO DÁLE ?**

# Novinky ve farmakoterapii srdečního selhání



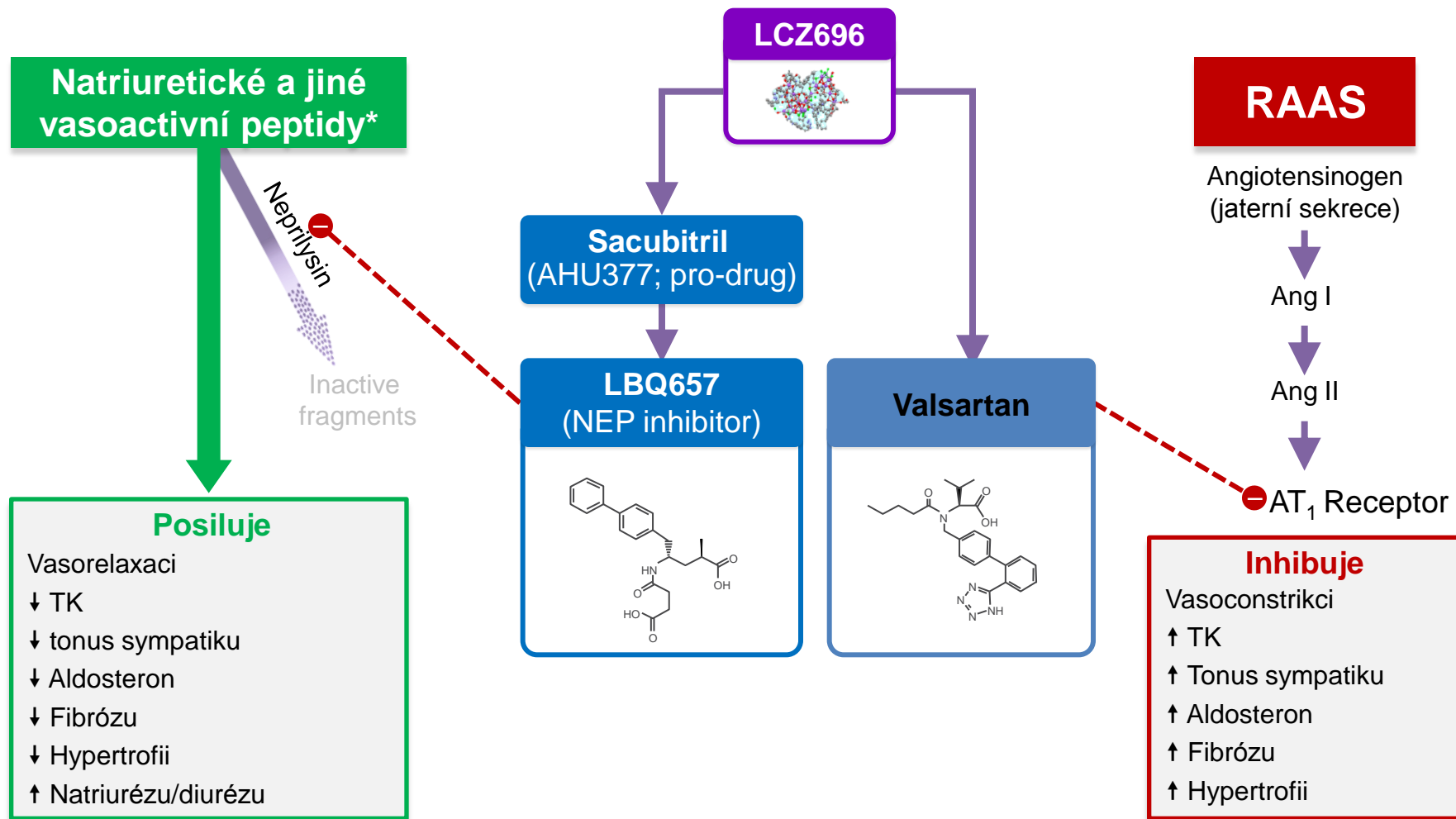
# Nadměrná RAAS a SNS je škodlivá u CHSS, její ovlivnění je základem farmakoterapie



- Základním význam RAAS je podpořen příznivým účinkem ACEIs, ARBs a MRA<sup>1</sup>
- Prospěch  $\beta$ -blokátorů ukazuje, že SNS hraje také klíčovou roli

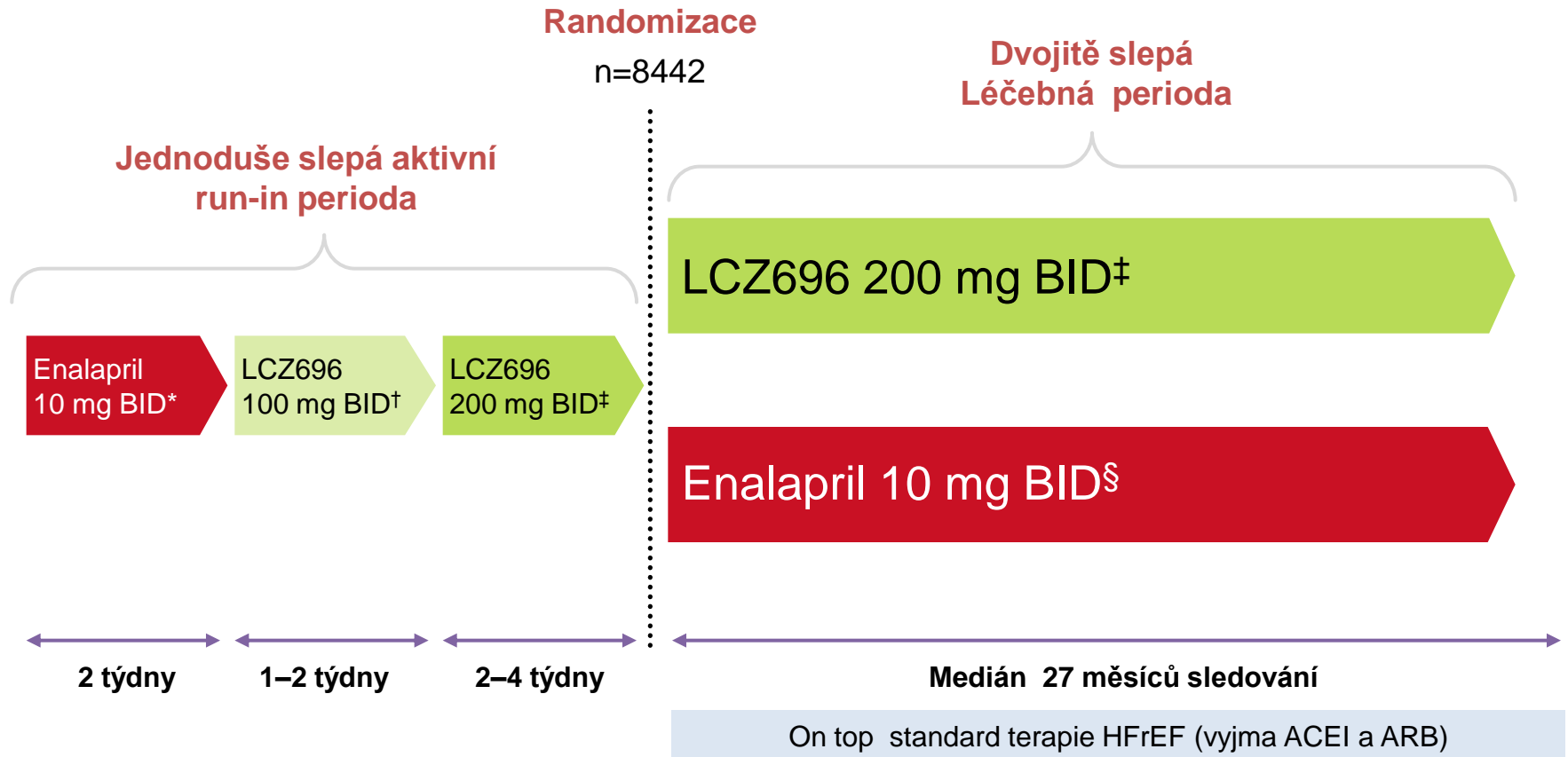
1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787–847  
 Figure references: Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42;  
 Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365–371;  
 Schrier & Abraham. N Engl J Med 2009;341:577–85;

# LCZ696 současně inhibuje NEP (via LBQ657) a blokuje AT<sub>1</sub> receptor (via valsartan)



\*Neprilysin substrates listed in order of relative affinity for NEP: ANP, CNP, Ang II, Ang I, adrenomedullin, substance P, bradykinin, endothelin-1, BNP  
 Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27-42;  
 Schrier & Abraham N Engl J Med 2009;341:577-85; Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9;  
 Feng et al. Tetrahedron Letters 2012;53:275-6

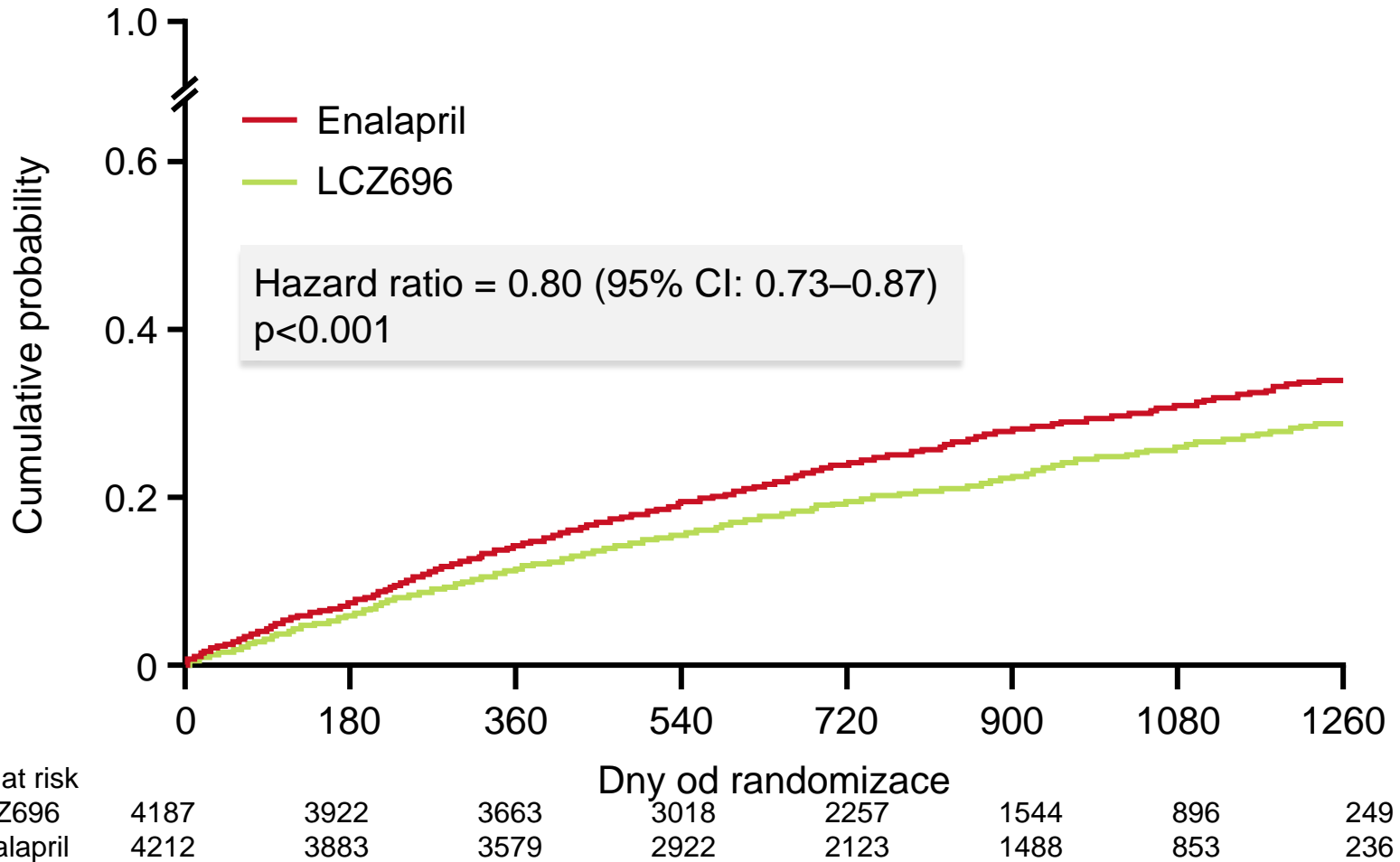
# PARADIGM-HF: Design studie



\*Enalapril 5 mg BID (10 mg TDD) for 1–2 weeks followed by enalapril 10 mg BID (20 mg TDD) as an optional starting run-in dose for those patients who are treated with ARBs or with a low dose of ACEI; †200 mg TDD; ‡400 mg TDD; §20 mg TDD. McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2013;15:1062–73; McMurray et al. Eur J Heart Fail. 2014;16:817–25; McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

Primární endpoint:

# KV úmrtí nebo první hospitalizace pro SS



# Primární výsledky studie PARADIGM-HF

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

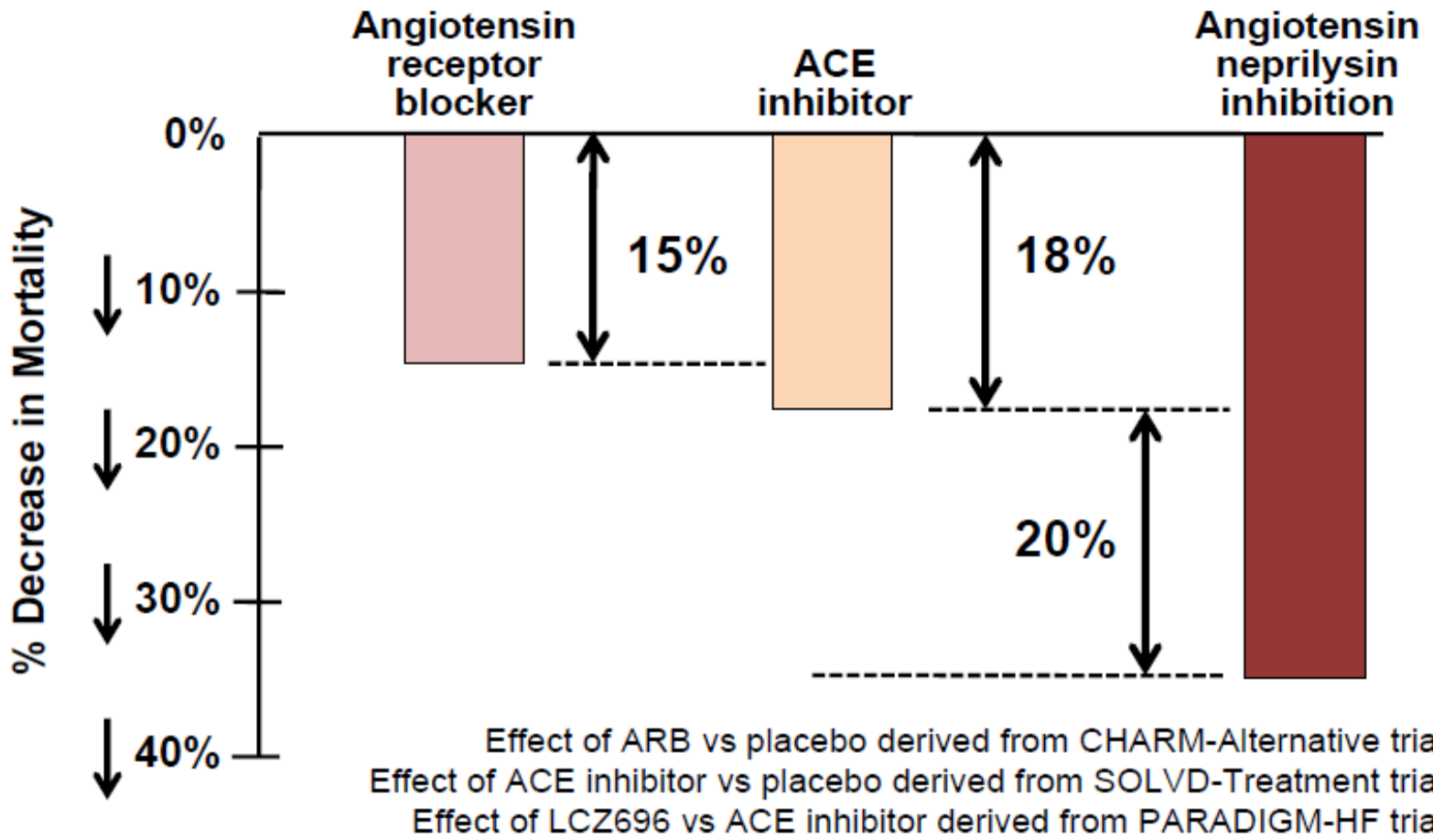
VOL. 371 NO. 11

## Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,  
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,  
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees\*

**N Engl J Med 2014;371:993-1004.**







Užívání ACEI po více než 25 let s efektem na snížení KV mortality o 18% jim dalo mandát být na prvním místě v léčbě SS

LCZ měl efekt na KV mortalitu o 20% oproti ACEI, není tedy čas uvažovat o náhradě ACEI tímto lékem?

# PARADIGM-HF: Vstupní kritéria

- Chronické SS NYHA II–IV, LVEF  $\leq 40\%$ \*
- BNP (or NT-proBNP) :
  - $\geq 150$  (or  $\geq 600$  pg/mL), nebo
  - $\geq 100$  (or  $\geq 400$  pg/mL) a hospitalizace pro HFrEF v posledních 12 měsících
- $\geq 4$  týdny stabilní léčba na ACEI nebo ARB<sup>#</sup>,  $\beta$ -blokátorech
- Antagonisté aldosteronu, pokud jsou podávány, stabilní dávka  $\geq 4$  týdny

\*EF na počátku byla snížena na  $\leq 35\%$  v dodatku protokolu

# Definice srdečního selhání s ejectioní frakcí (EF) sníženou (HFrEF), ve středním pásmu (HFmrEF) a zachovanou (HFpEF)



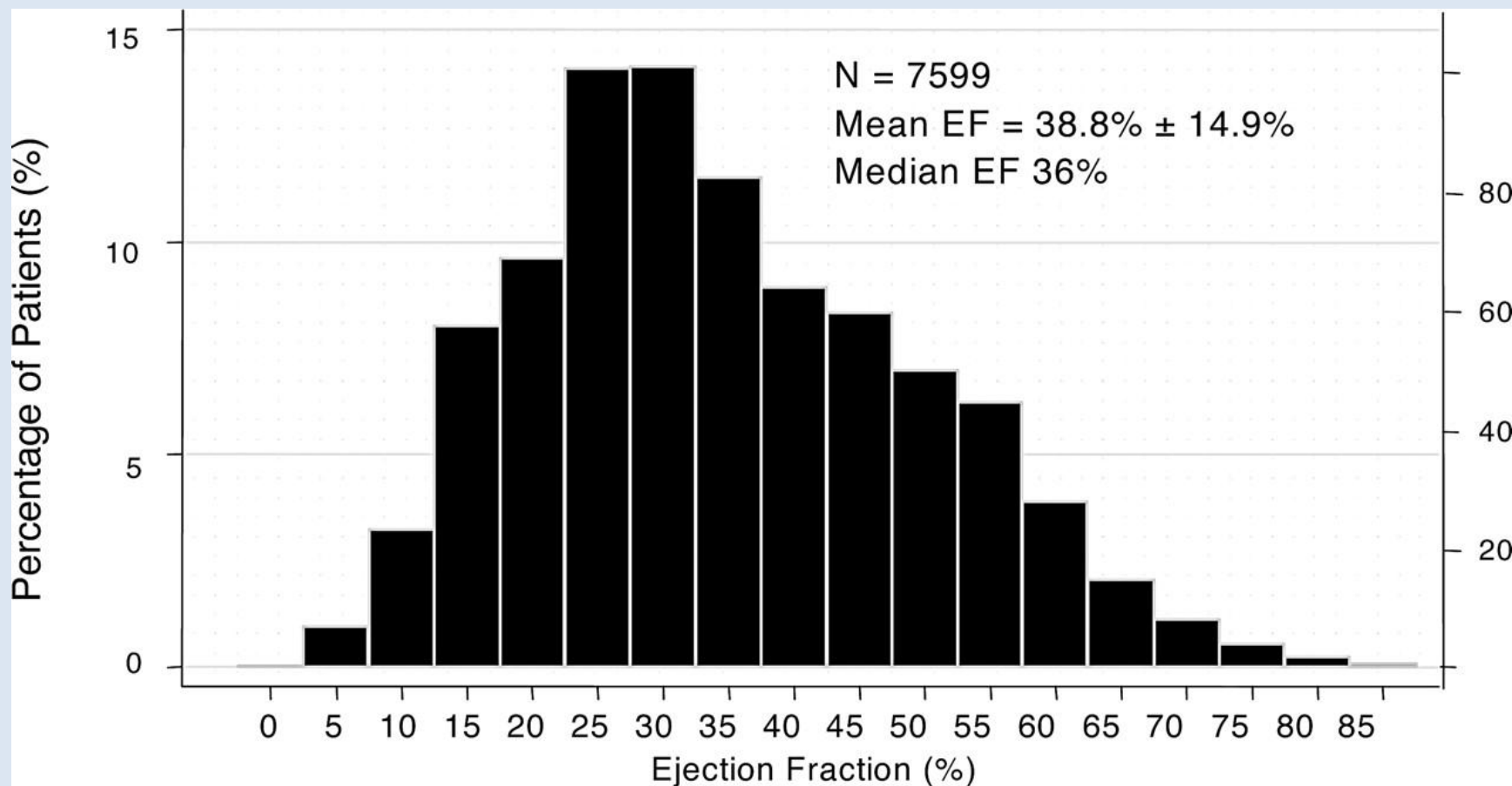
Typ srdečního selhání		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kritéria	I	Symptomy a známky <sup>a</sup>	Symptomy a známky <sup>a</sup>	Symptomy a známky <sup>a</sup>
	II	EF < 0,40	EF 0,40 – 0,49	EF ≥ 0,50
	III	-	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zvýšená koncentrace natriuretických peptidů<sup>b</sup></li> <li>2. Alespoň jedno další kritérium:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) relevantní strukturální onemocnění srdce (LVH a/nebo LAE)</li> <li>b) Diastolická dysfunkce LK</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zvýšená koncentrace natriuretických peptidů<sup>b</sup></li> <li>2. Alespoň jedno další kritérium:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) relevantní strukturální onemocnění srdce (LVH a/nebo LAE)</li> <li>b) Diastolická dysfunkce LK</li> </ol> </li> </ol>

<sup>a</sup> Známky nemusí být přítomné v časně fázi srdečního selhání (zejm. u HFpEF) a u nemocných léčených diuretiky

<sup>b</sup> BNP > 35 pg/ml a/nebo NT-proBNP > 125 pg/ml

Identifikace HFmrEF jako samostatné skupiny bude stimulovat **výzkum klinické charakteristiky, patofyziologie a léčby** této subpopulace

# Distribuce hodnot EF u nemocných se srdečním selháním v programu CHARM





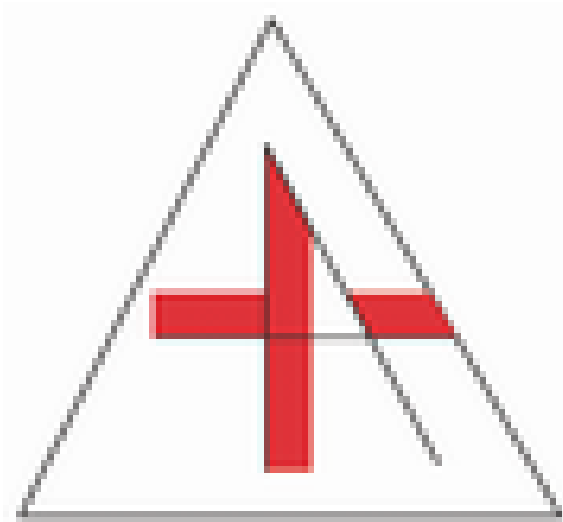
## Jakou diskriminační hodnotu EF používat pro dg. HFpEF?

- A)  $\geq 0,35$
- B)  $\geq 0,40$
- C)  $\geq 0,45$
- D)  $\geq 0,50$

**Jaké je rozložení Nt-proBNP u nemocných se SS ?**

# FAR NHL

**FARmakoterapie a NeuroHumorální  
aktivace  
u nemocných s chronickým srdečním  
selháním**

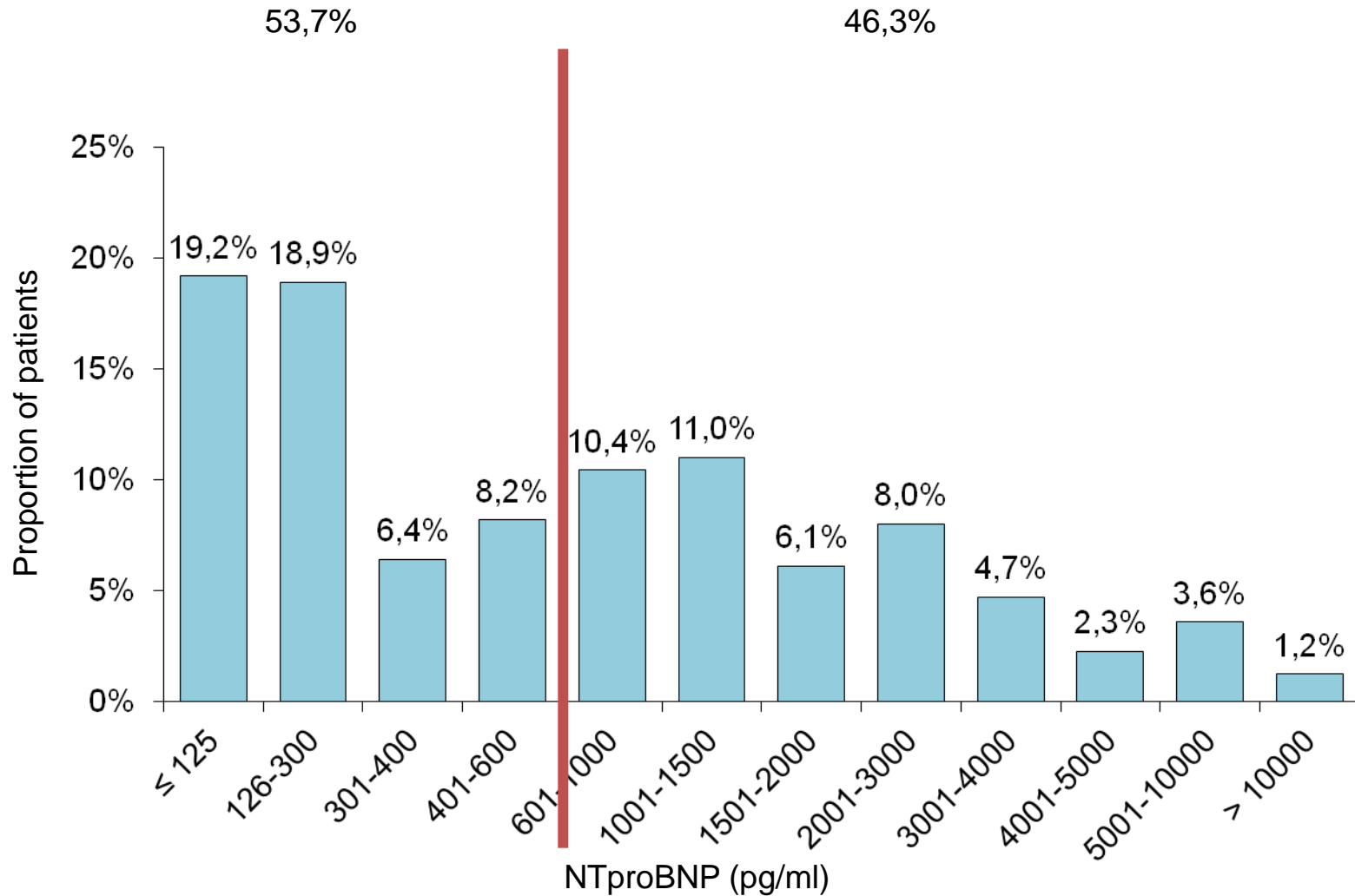


**25**  
1989-2014

Interní  
kardiologická  
klinika

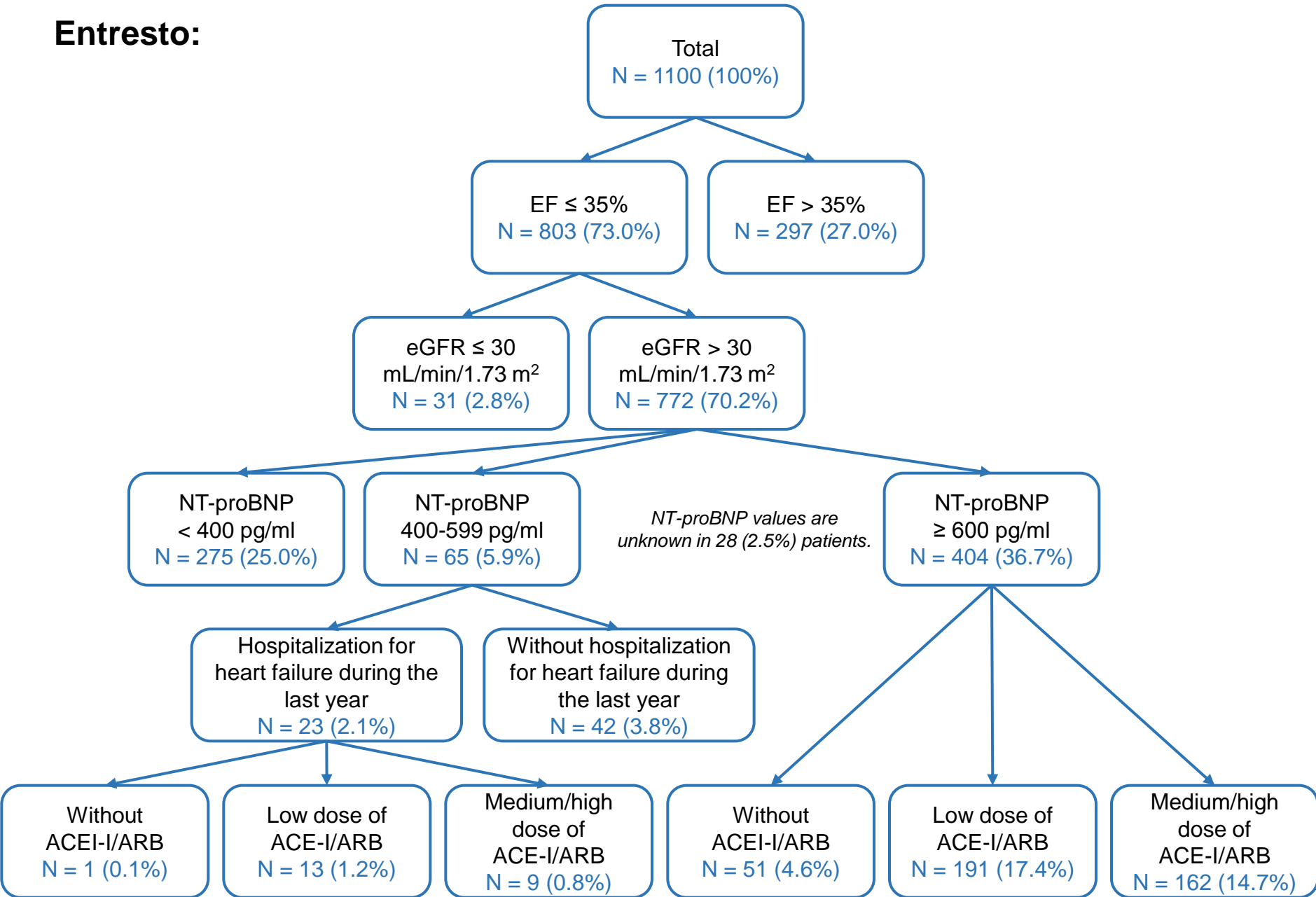
**EH** NEMOCNICE  
NA HOMOLCE

# NT-proBNP u nemocných s chronickým srdečním selháním

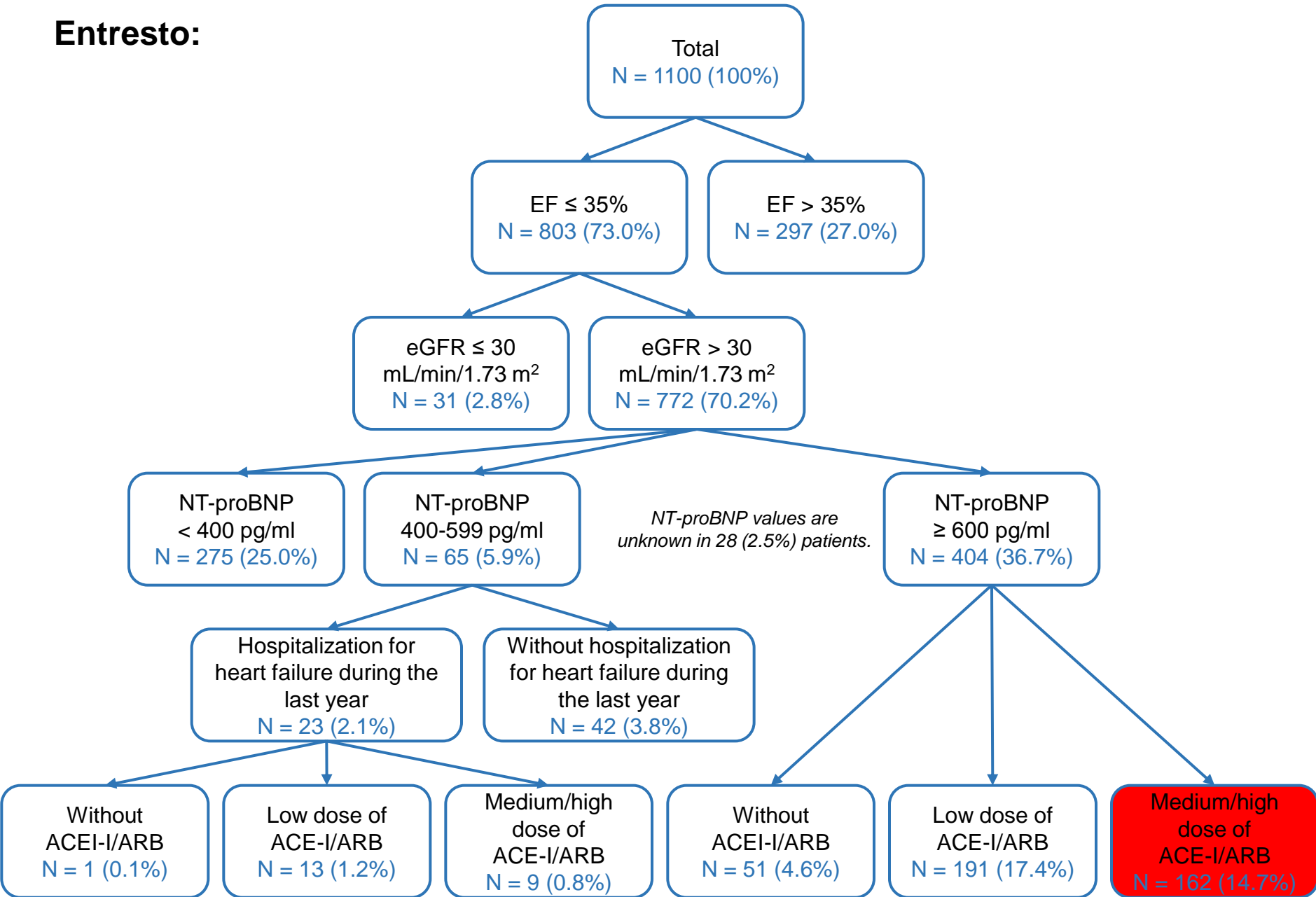




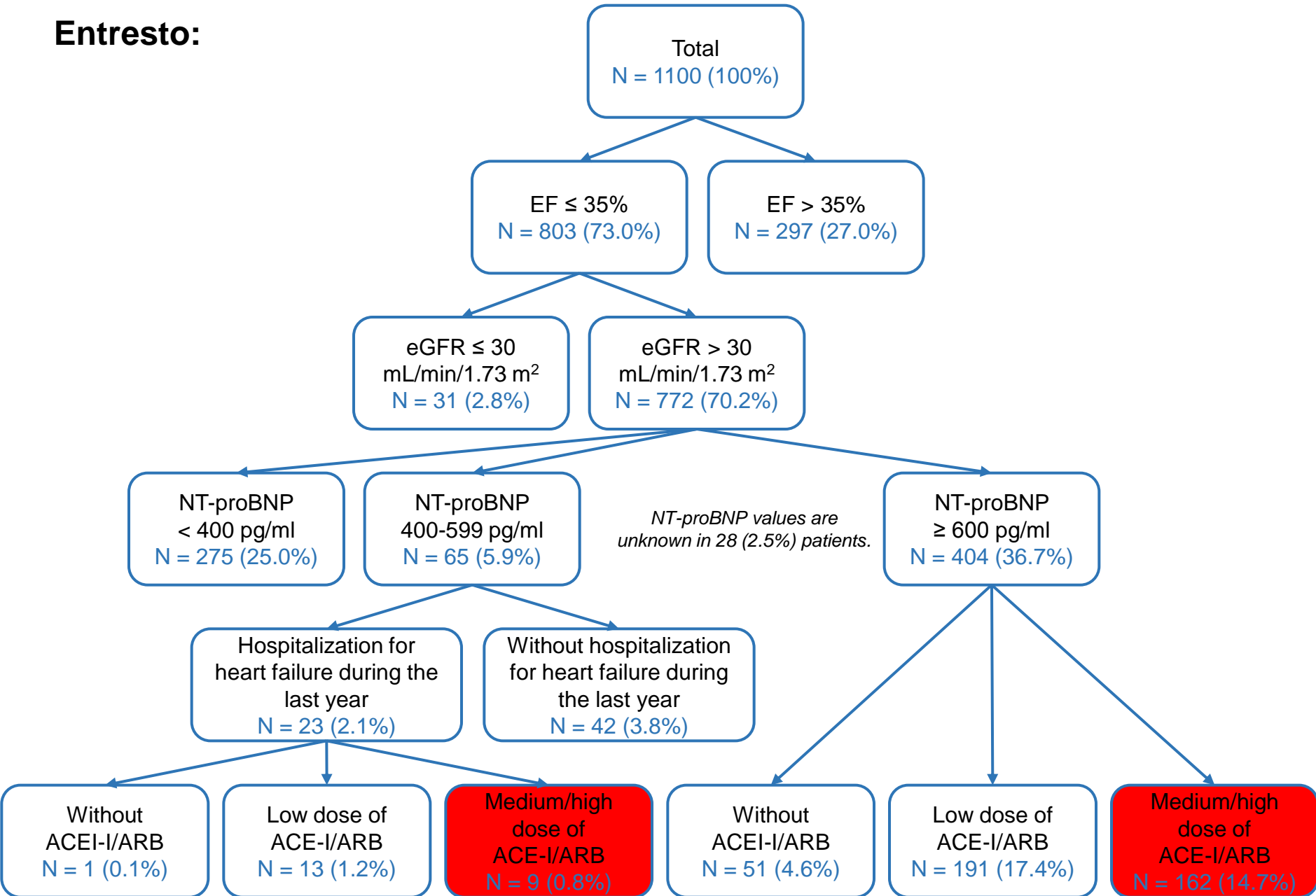
# Entresto:



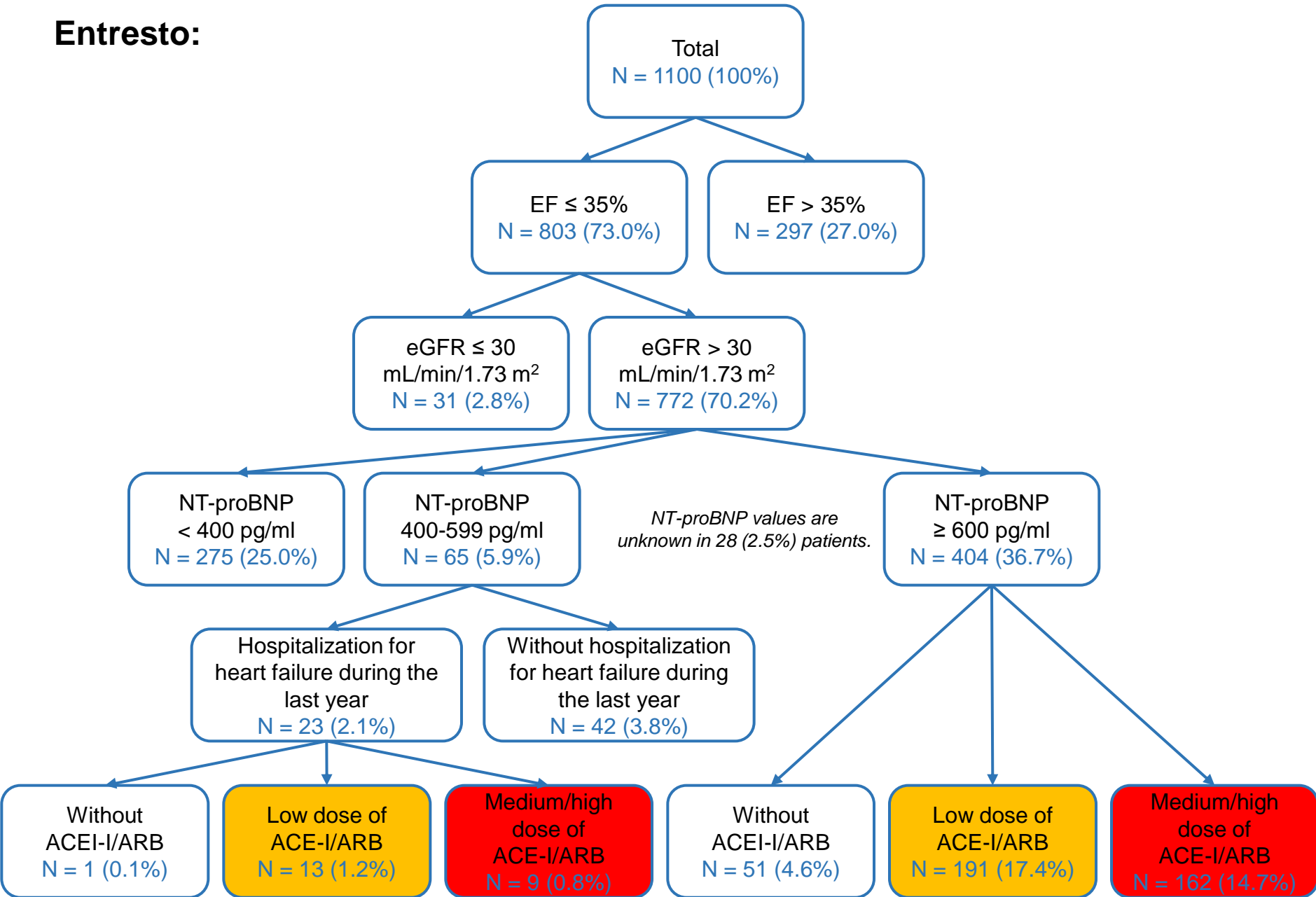
# Entresto:



# Entresto:



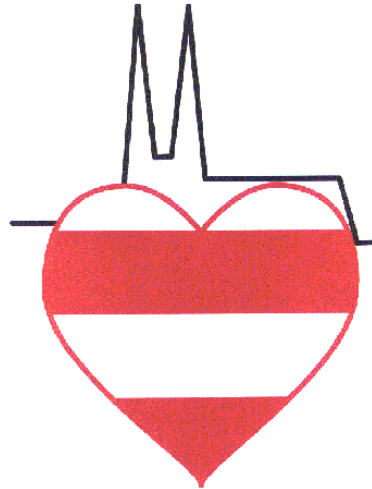
# Entresto:



# Hlavní NE

## Nt-pro BNP

## Ejekční frakce



# PARADIGM-HF: Základní charakteristika

Characteristika*	LCZ696 (n = 1127)	Enalapril (n = 1212)
Věk, roky	63.8 ± 11.5	63.8 ± 11.3
Ženy, n (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
ICHS, n (%)	2506 (59.9)	2530 (66.1)
LV ejekční frakce, %	29.6 ± 6.1	29.4 ± 6.3
NYHA, n (%)		
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
STK, mmHg	122 ± 15	121 ± 15
TF, tepy/min	72 ± 12	73 ± 12
NT pro-BNP, pg/mL	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
BNP, pg/mL	255 (155–474)	251 (153–465)
Diabetes mellitus, n (%)	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Léčba při randomizaci, n (%)		
Diuretika	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
β-blokátory	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralkortikoidní antagonisté	2271 (54.2)	2400 (57.0)
ICD	623 (14.9)	620 (14.7)
CRT	292 (7.0)	282 (6.7)

\*průměr ± standardní odchylka,

# Epidemiologické studie

EVROPA 1999 - 2001



## Primární péče (1999-2000)

- 14 zemí Evropy
- 1,363 Praktických lékařů
- 11,062 pacientů
- věk 70 let
- 45% žen
- Hospitalizace v posledním roce 41%

## EURO HEART SURVEY

### Nemocnice (2000-2001)

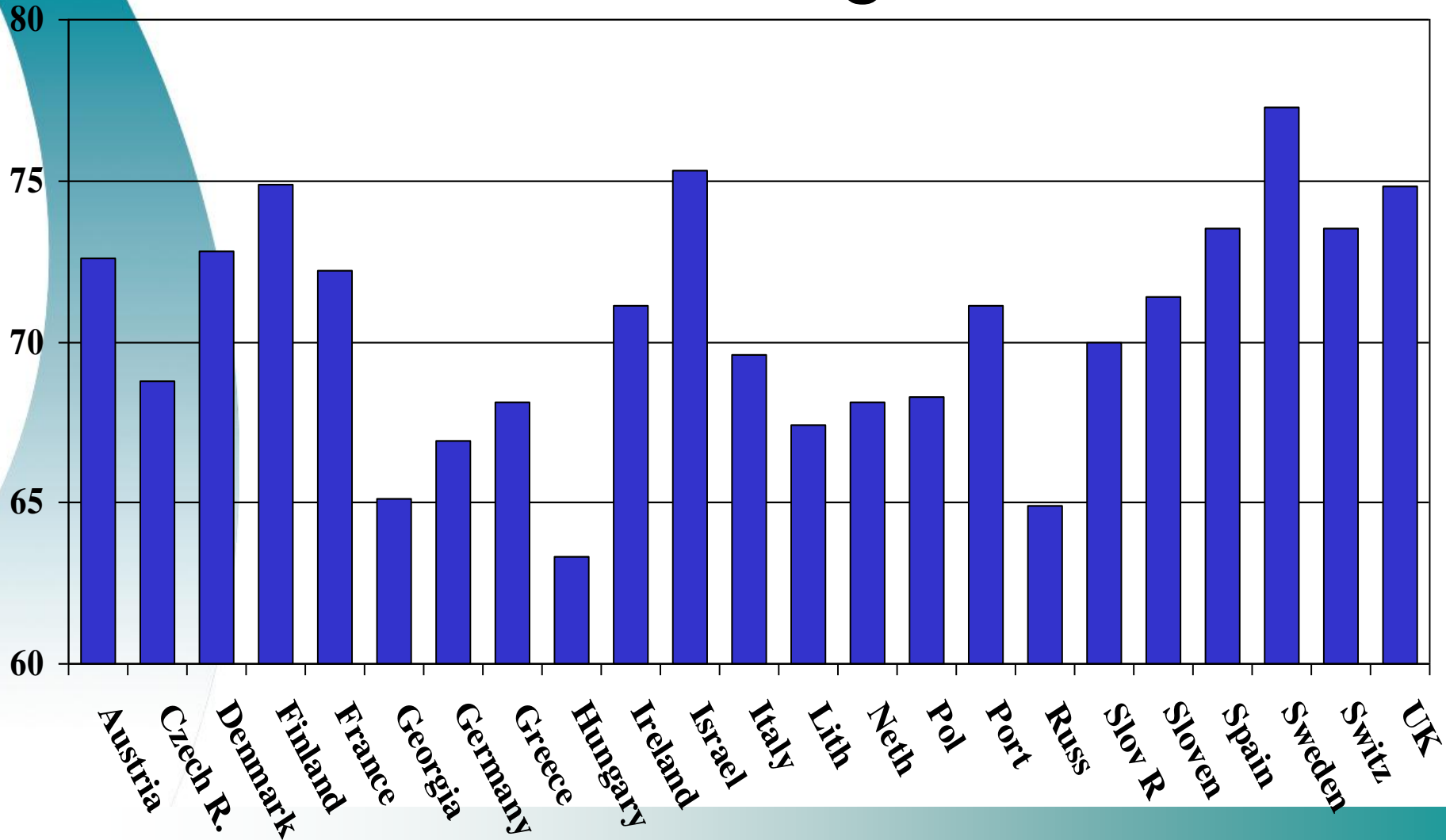
- 24 zemí Evropy
- 116 nemocnic
- 45,933 pts screenováno
- 11,016 pts zařazeno
- Věk 71 let
- 48% žen
- První přijetí 32%

# EuroHeart Failure Survey



## Mean Age

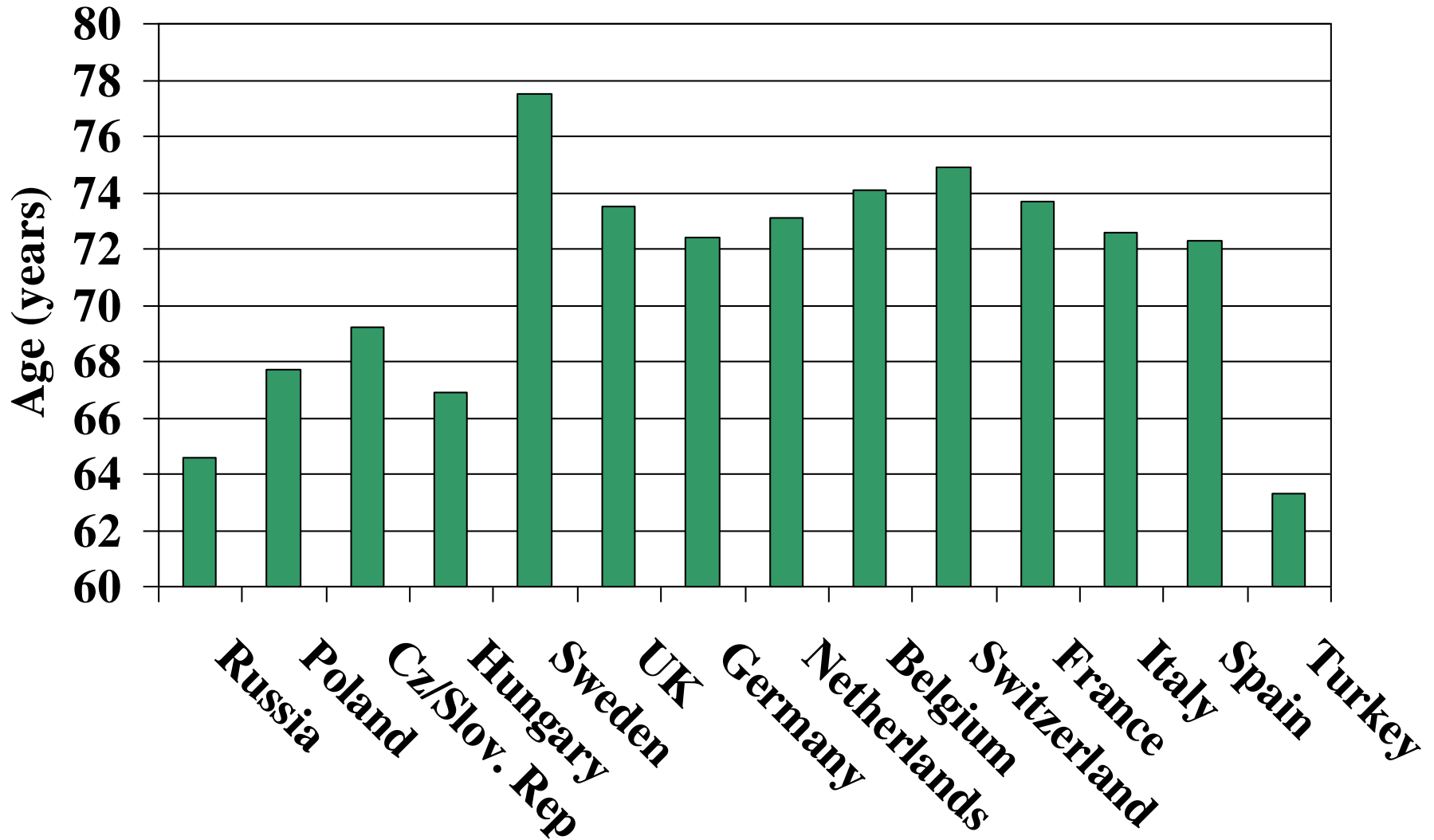
Years





# IMPROVEMENT of Heart Failure

## Věk nemocných



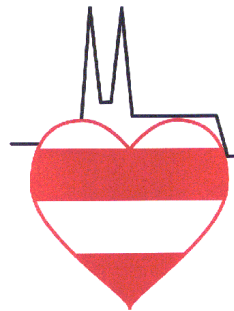
# Hlavní NE

**Věk**

**63 vs 71 let**

**Ženy**

**21% vs 48%**



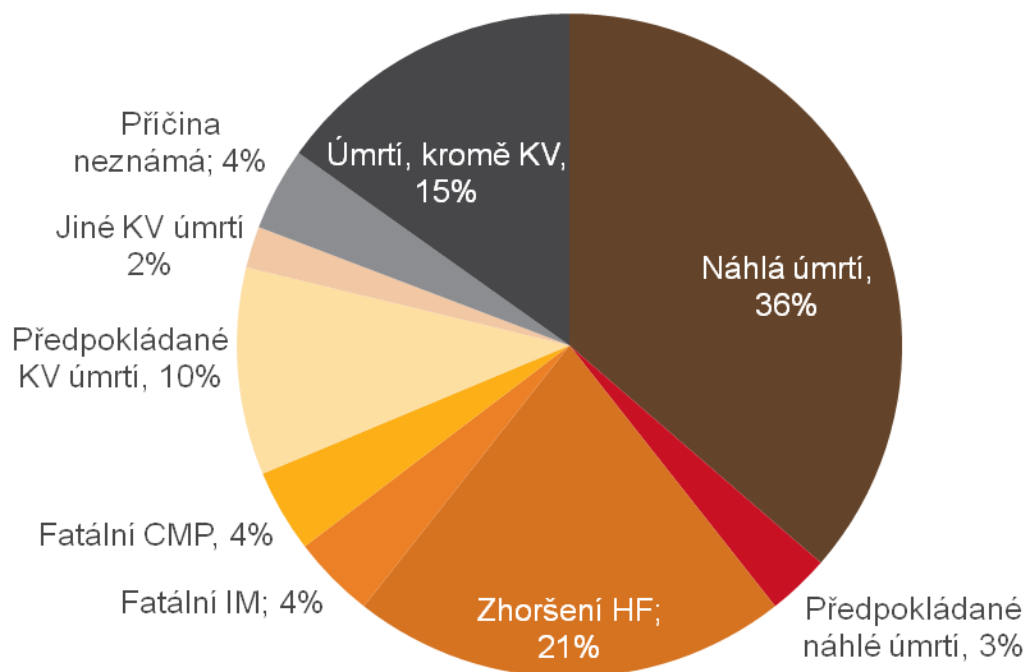
# PARADIGM-HF: Základní charakteristika

Charakteristika*	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)
Věk, roky	63.8 ± 11.5	63.8 ± 11.3
Ženy, n (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
ICHS, n (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
LV ejekční frakce, %	29.6 ± 6.1	29.4 ± 6.3
NYHA, n (%)		
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
STK, mmHg	122 ± 15	121 ± 15
TF, tepy/min	72 ± 12	73 ± 12
NT pro-BNP, pg/mL	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
BNP, pg/mL	255 (155–474)	251 (153–465)
Diabetes mellitus, n (%)	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Léčba při randomizaci, n (%)		
Diuretika	3363 (80.3)	3375 (80.1)
Digitalis	1223 (29.2)	1316 (31.2)
β-blokátory	3899 (93.1)	3912 (92.9)
Mineralkortikoidní antagonisté	271 (34.2)	280 (37.6)
ICD	623 (14.9)	620 (14.7)
CRT	292 (7.0)	282 (6.7)

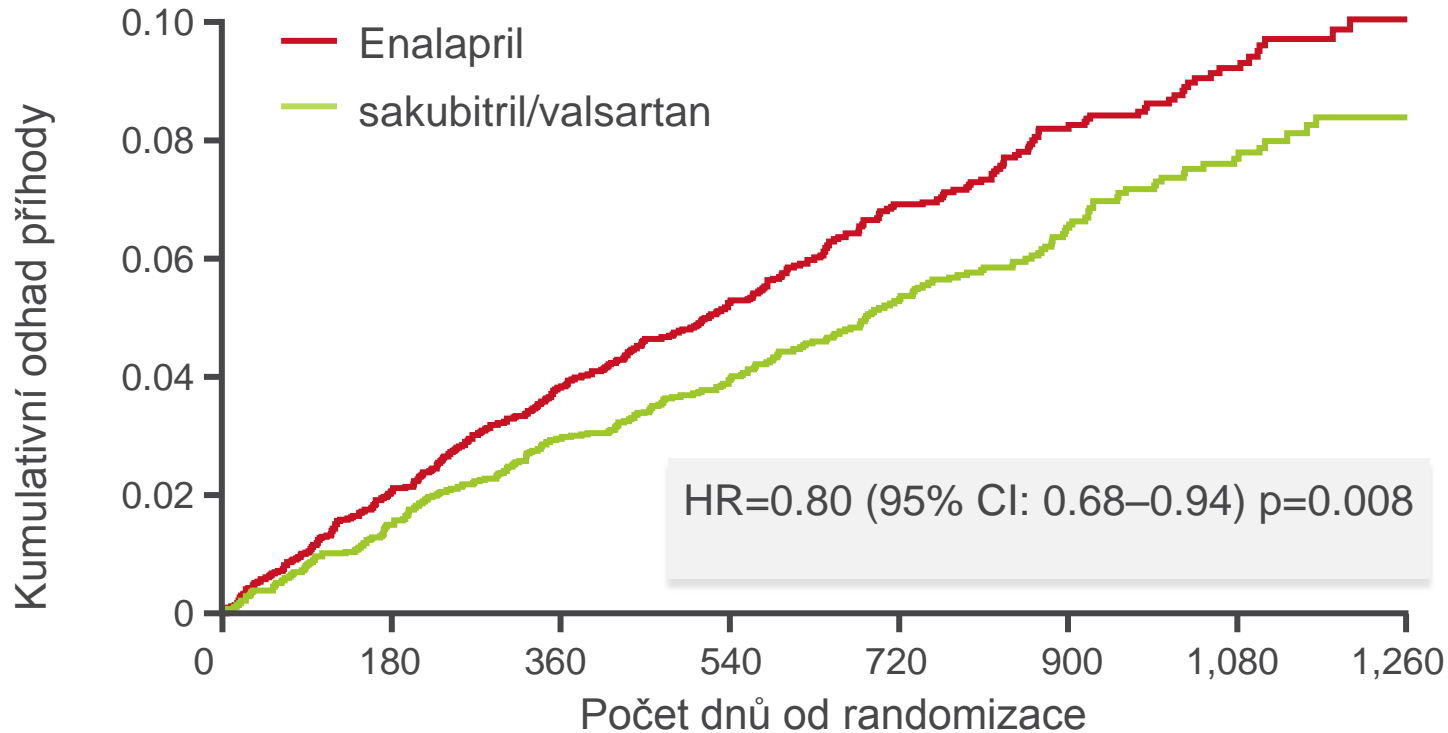
\*průměr ± standardní odchylka,

McMurray, et al. N Engl J Med 2014; ePub ahead of print: DOI: 10.1056/NEJMoa1409077.

## Ve studii PARADIGM-HF bylo ze všech úmrtí 81% z KV příčin a z toho 36% náhlá úmrtí



# Sakubitril/valsartan významně snížil počet náhlých srdečních úmrtí v porovnání s enalapilem



Počet pacientů v riziku							
sakubitril/valsartan	4,187	3,891	2,478	994	1,005		
Enalapril	4,212	3,860	2,410	994			

- Zresuscitovaná náhlá úmrtí\* se stala u 16 pacientů léčených sakubitril/valsartan vs. 28 pacientů léčených enalapilem (HR 0.57, 95% CI: 0.31–1.04, p=0.07). Dále, sakubitril/valsartan významně redukovalo riziko kombinovaných zresuscitovaných a neresuscitovaných náhlých úmrtí a to o 22% ve srovnání s enalapilem (HR 0.78, 95% CI: 0.66–0.92, p=0.002)

\*Zresuscitovaná náhlá úmrtí jsou definována jako úspěšná resuscitace zástavy srdce

# Prospektivně definované nežádoucí příhody

Příhoda, n (%)	Sakubitri/ valsartan (n=4187)	Enalapril (n=4212)	p-hodnota
<b>Hypotenze</b>			
Symptomatická	588 (14,0)	388 (9,2)	<0,001
Symptomatická se systolickým TK <90 mmHg	112 (2,7)	59 (1,4)	<0,001
<b>Zvýšený sérový kreatinin</b>			
≥2,5 mg/dl	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
≥3,0 mg/dl	63 (1,5)	83 (2,0)	0,10
<b>Zvýšený sérový draslík</b>			
>5,5 mmol/l	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
>6,0 mmol/l	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
<b>Kašel</b>	474 (11,3)	601 (14,3)	<0,001
<b>Angioedém (zaslepené hodnocení odbornou komisí)</b>			
Žádná léčba nebo použití pouze antihistaminik	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
Katecholaminy nebo glukokortikoidy bez hospitalizace	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
Hospitalizace bez ohrožení dýchacích cest	3 (0,1)	1 (<0,1)	0,31
Ohrožení dýchacích cest	0	0	---

- Hodnocenou léčbu přestalo v důsledku nežádoucí příhody (10,7 vs. 12,3%; p=0,03) užívat méně pacientů ve skupině sakubitri/valsartan než ve skupině s enalapilem



# Hlavní NE

Ejekční frakce

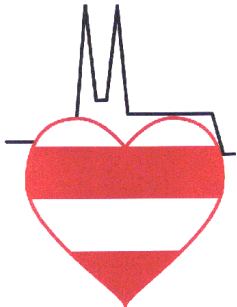
Nt-proBNP

Věk

Pohlaví

Hypotenze

ICD



# Závěrem

Should We Use  
Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor  
(ARNI)  
For All Heart Failure Patients?

*Mariell Jessup MD, FESC, FAHA, FACC*



Should We ~~Use~~ Consider  
Angiotensin Receptor Neprilysin  
Inhibitor (ARNI)  
For All ~~Heart Failure~~ Patients?  
with HFrEF ?

***Absolutely !***

Z prezentace M. Jessup na ESC 2017





# What proportion of patients with chronic heart failure are eligible for sacubitril–valsartan?

Pierpaolo Pellicori<sup>1\*</sup>, Alessia Urbinati<sup>1</sup>, Parin Shah<sup>1</sup>, Alexandra MacNamara<sup>1</sup>, Syed Kazmi<sup>1</sup>, Riet Dierckx<sup>1</sup>, Jufen Zhang<sup>1</sup>, John G.F. Cleland<sup>1,2</sup>, and Andrew L. Clark<sup>1</sup>

- **Hodnocena neselektovaná populace nemocných se srdečním selháním se sníženou systolickou funkcí levé komory ( 6131 pac., 2001-2014)**
- **Randomizační kritéria studie PARADIGM-HF splňovalo 21%**
- **Dle našich dat to bude max. 10%**



PARADIGM-HF

**Konec ACE inhibitorů u srdečního selhání? Aneb nahradí  
ARNI ACE inhibitory ?**

**NE !!!**

