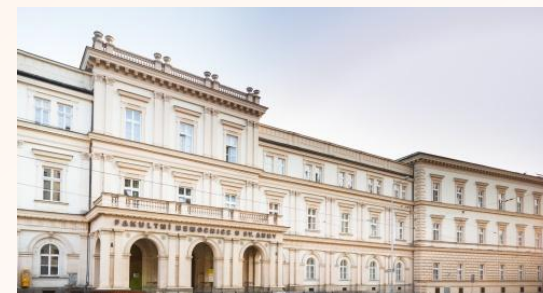


# JE „LEHČÍ“ PACIENT SKUTEČNĚ LEHČÍ?

*Efekt sacubitril/valsartanu u méně  
symptomatických pacientů*

**Jan Krejčí**

**I. interní kardiologická klinika FNUSA v Brně**



## Jací pacienti byli zařazeni do 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.

## Baseline characteristics

Characteristic	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other‡	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia–Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index§	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3
Clinical features of heart failure		
Ischemic cardiomyopathy — no. (%)	2506 (59.9)	2530 (60.1)
Left ventricular ejection fraction — %	29.6±6.1	29.4±6.3
Median B-type natriuretic peptide (IQR) — pg/ml	255 (155–474)	251 (153–465)
Median N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (IQR) — ng/ml	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)
NYHA functional class — no. (%)¶		
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6)	2921 (69.3)
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)
Missing data	7 (0.2)	6 (0.1)
Medical history — no. (%)		
Hypertension	2969 (70.9)	2971 (70.5)
Diabetes	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Atrial fibrillation	1517 (36.2)	1574 (37.4)
Hospitalization for heart failure	2607 (62.3)	2667 (63.3)
Myocardial infarction	1818 (43.4)	1816 (43.1)
Stroke	355 (8.5)	370 (8.8)
Pretrial use of ACE inhibitor	3266 (78.0)	3266 (77.5)
Pretrial use of ARB	929 (22.2)	963 (22.9)

## Jací pacienti byli zařazeni do 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.

Characteristic	LCZ696 (N=4187)	Enalapril (N=4212)
Age — yr	63.8±11.5	63.8±11.3
Female sex — no. (%)	879 (21.0)	953 (22.6)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	2763 (66.0)	2781 (66.0)
Black	213 (5.1)	215 (5.1)
Asian	759 (18.1)	750 (17.8)
Other	452 (10.8)	466 (11.1)
Region — no. (%)		
North America	310 (7.4)	292 (6.9)
Latin America	713 (17.0)	720 (17.1)
Western Europe and other‡	1026 (24.5)	1025 (24.3)
Central Europe	1393 (33.3)	1433 (34.0)
Asia–Pacific	745 (17.8)	742 (17.6)
Systolic blood pressure — mm Hg	122±15	121±15
Heart rate — beats/min	72±12	73±12
Body-mass index§	28.1±5.5	28.2±5.5
Serum creatinine — mg/dl	1.13±0.3	1.12±0.3

#### NYHA functional class — no. (%)¶

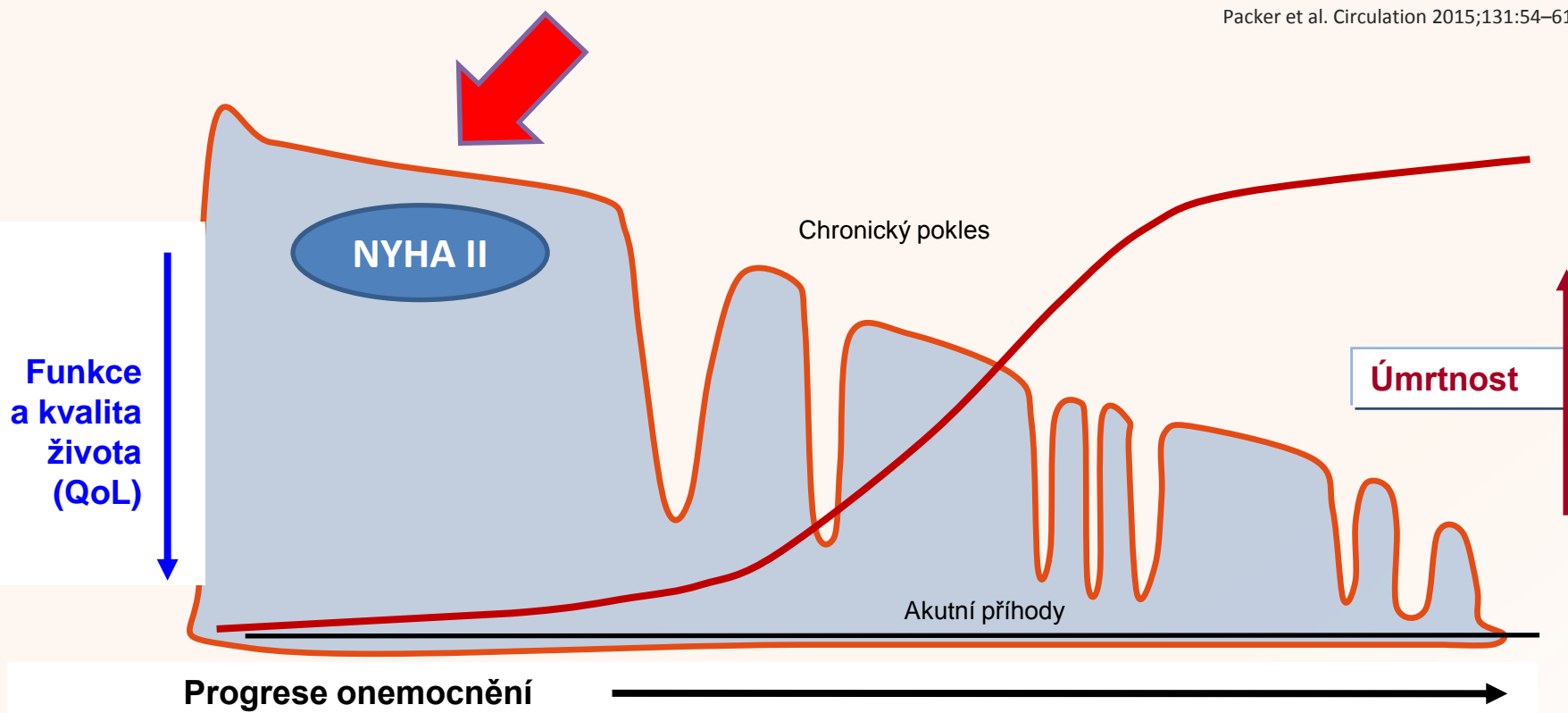
I	180 (4.3)	209 (5.0)
II	2998 (71.6) ✓	2921 (69.3) ✓
III	969 (23.1)	1049 (24.9)
IV	33 (0.8)	27 (0.6)

Medical history — no. (%)		
Hypertension	2969 (70.9)	2971 (70.5)
Diabetes	1451 (34.7)	1456 (34.6)
Atrial fibrillation	1517 (36.2)	1574 (37.4)
Hospitalization for heart failure	2607 (62.3)	2667 (63.3)
Myocardial infarction	1818 (43.4)	1816 (43.1)
Stroke	355 (8.5)	370 (8.8)
Pretrial use of ACE inhibitor	3266 (78.0)	3266 (77.5)
Pretrial use of ARB	929 (22.2)	963 (22.9)

## Kdy je optimální chvíle na nasazení sacubitril/valsartanu?

Časné nasazení S/V zpomaluje progresi srdečního selhání s opakovanými rehospitalizacemi a prodlužuje fázi s relativně dobrou kvalitou života

Packer et al. Circulation 2015;131:54–61



Gheorghiade et al. Am J Cardiol 2005;96:11G–17G;  
Gheorghiade & Pang. J Am Coll Cardiol 2009;53:557–73

**Jaké jsou největší hrozby u „lehčích“ nemocných?**

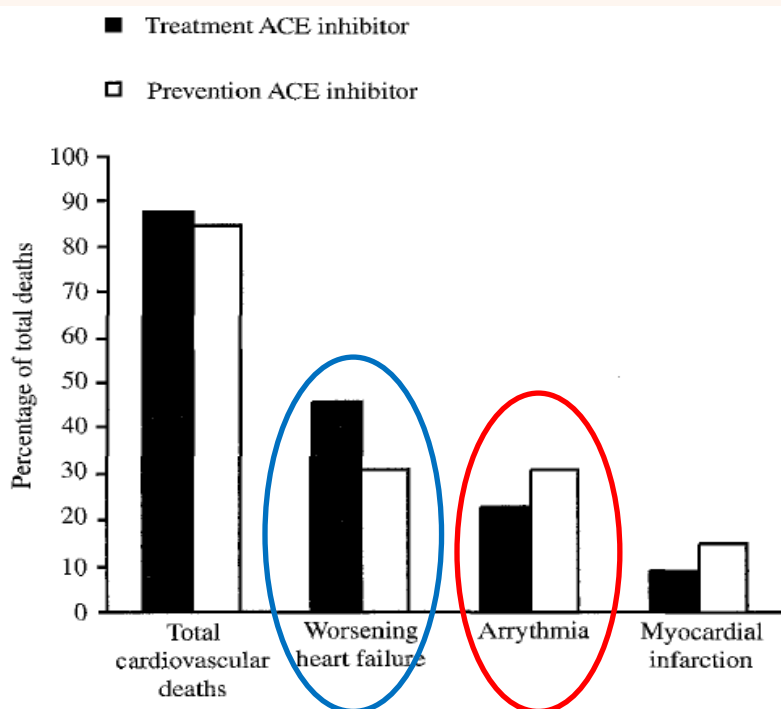
**...tedy u nemocných ve funkční třídě NYHA II?**

## How do heart failure patients die?

S. Ørn and K. Dickstein

University of Bergen and Cardiology Division, Central Hospital in Rogaland, Stavanger, Norway

### SOLVD (asymptomatic dysfunction vs symptomatic HF) při léčbě enalaprilem



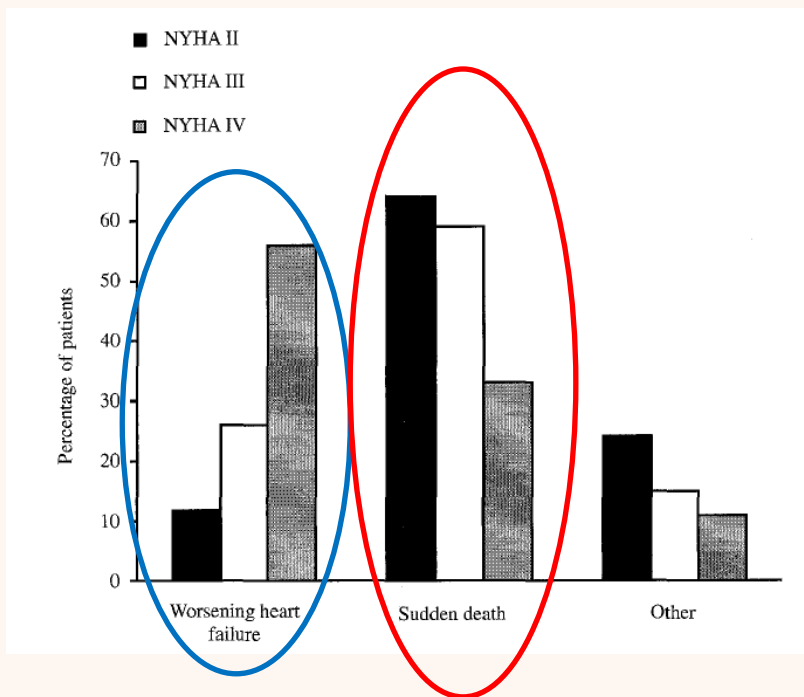
- **Asymptomatic patients die more often suddenly (arrhythmic death)**
- **Symptomatic patients die more often from „heart pump failure“**

## How do heart failure patients die?

S. Ørn and K. Dickstein

*University of Bergen and Cardiology Division, Central Hospital in Rogaland, Stavanger, Norway*

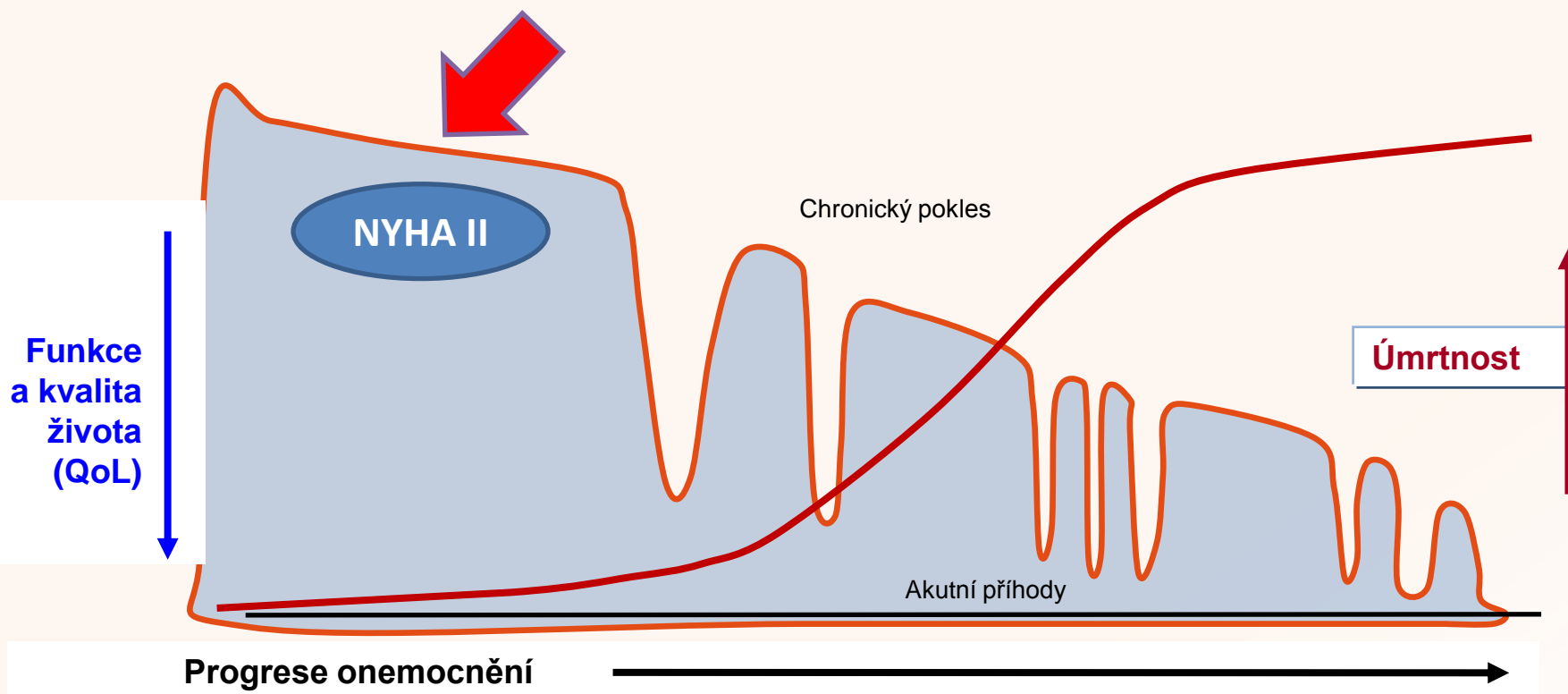
### MERIT-HF (analýza vztahu funkční limitace a způsobu úmrtí) při léčbě metoprololem



- **Nemocní s nižší třídou NYHA častěji umírají náhlou smrtí**
- **Nemocní s vyšší třídou NYHA častěji zemřou na progresi srdečního selhání**

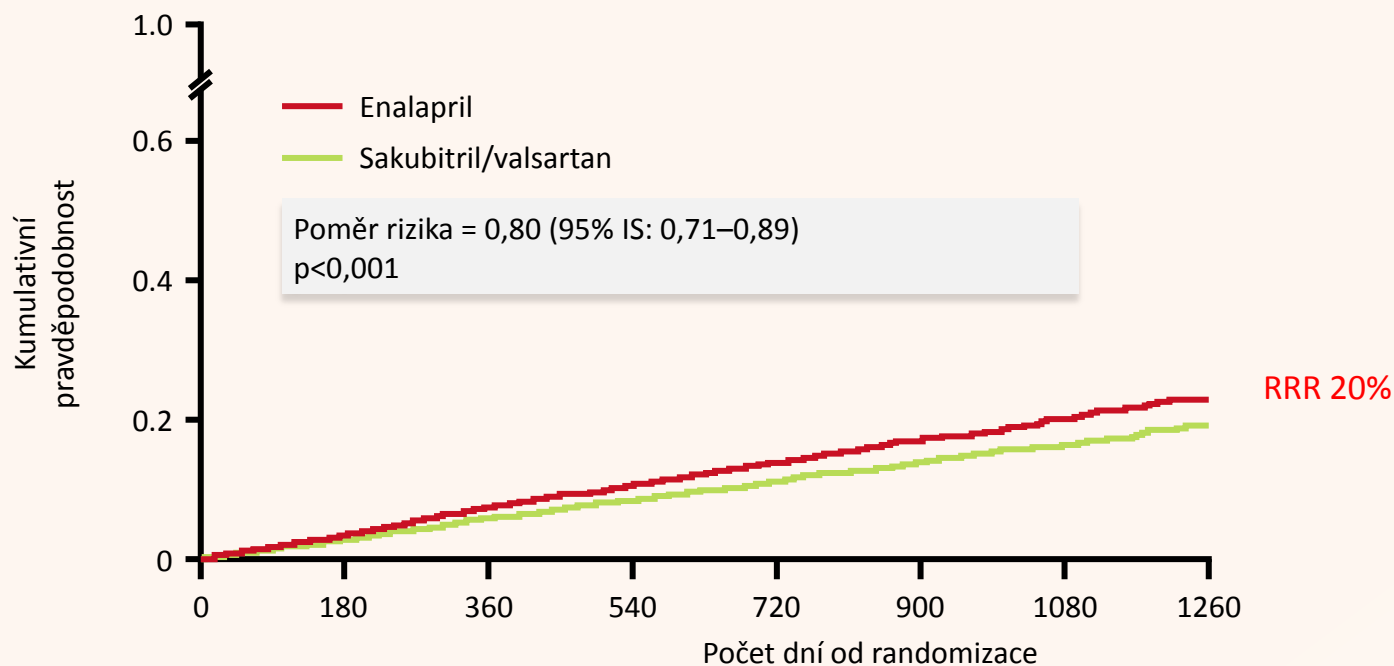
## Kdy je optimální chvíle na intervenci?

- V časných stadiích HF nemocní relativně častěji zmírají na arytmiickou smrt
- Má časně nasazení sacubitril/valsartanu potenciál ovlivnit náhlou smrt?





## Jednou ze složek primárního sledovaného parametru byla kardiovaskulární mortalita



Bez rizika

Sakubitril-valsartan 4187

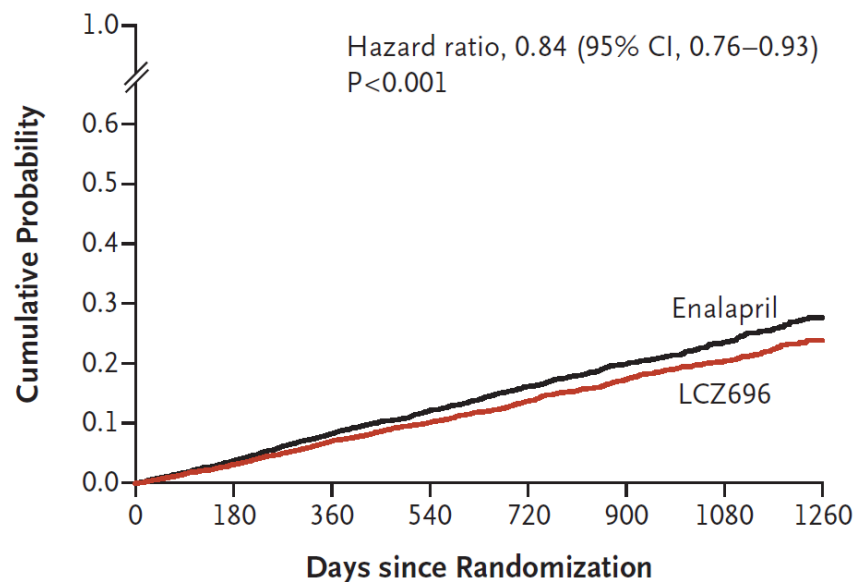
Enalapril

4056	3891	3282	2478	1716	1005	280	
4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

## Jedním ze sekundárních cílů byla celková mortalita

Cíl	Sakubitril/ valsartan (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Poměr rizika* nebo rozdíl (95% IS)	p-hodnota <sup>‡</sup>
Úmrtí z jakékoli příčiny, n (%)	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76–0,93)	<0,001
Změna v klinickém souhrnném skóre KCCQ-35 měsících, průměr ± SD	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,5	0,01 (0,00–0,02)	0,001
Výskyt nové fibrilace síní, n (%)	1,1	1,1	0,99 (0,89–1,09)	0,83
Pokles renálních funkcí, n (%)	1,3	1,3	1,00 (0,91–1,09)	0,28

Death from Any Cause

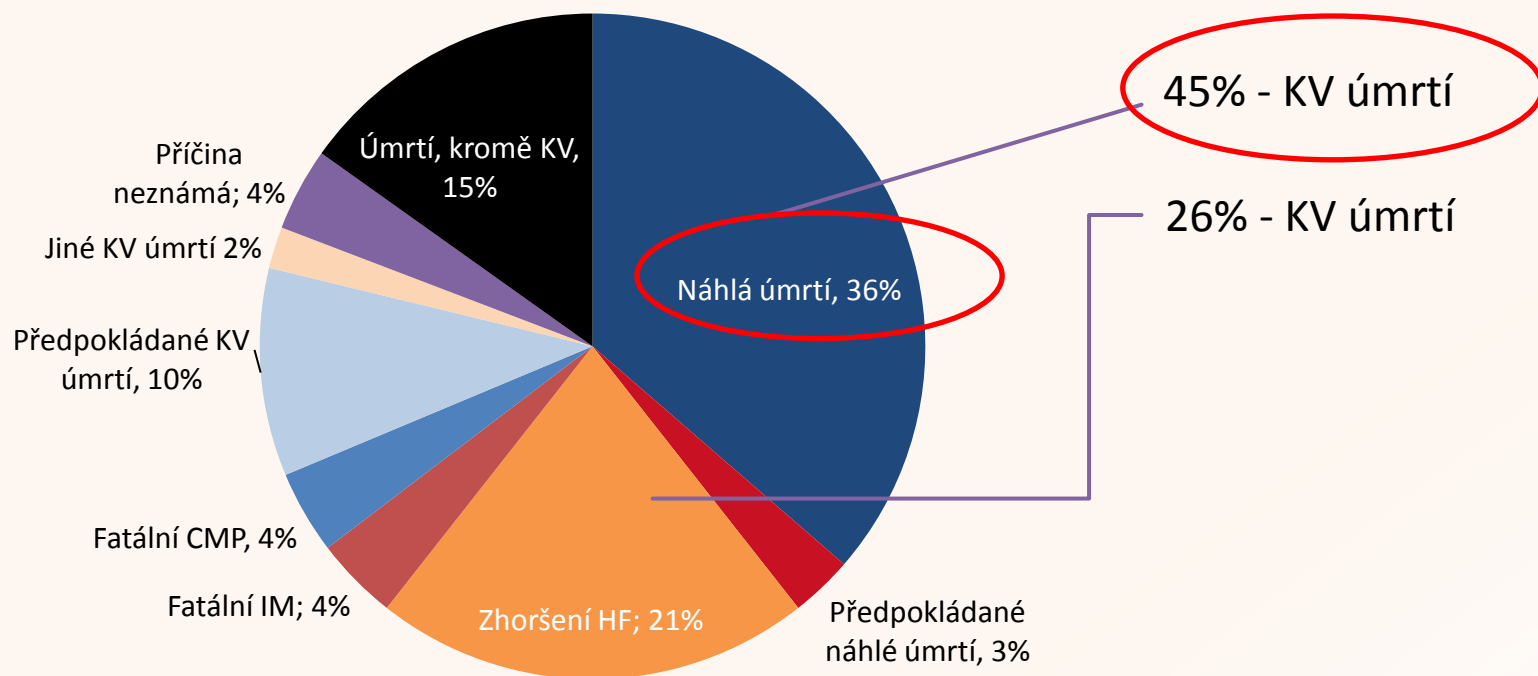


### Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

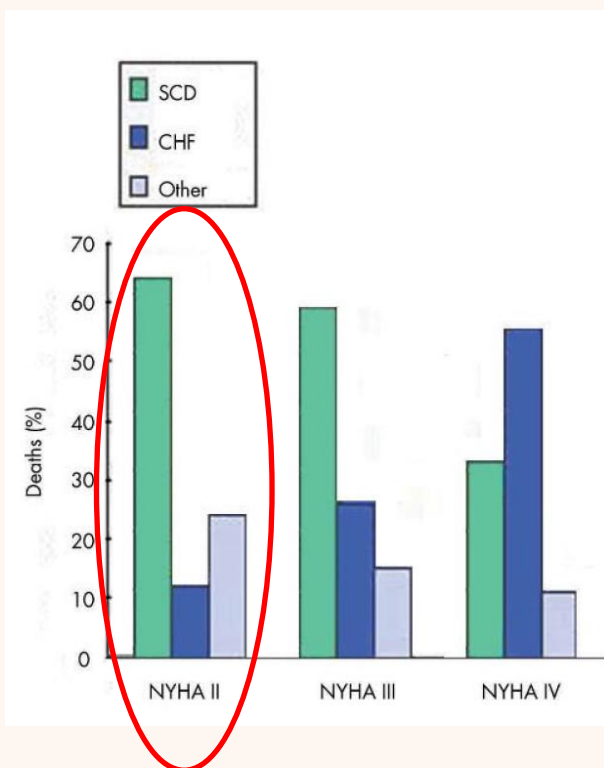
John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,  
Martin P. Leffkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,  
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,  
for the PARADIGM-HF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

## Příčiny úmrtí ve studii PARADIGM-HF

Ve studii PARADIGM-HF bylo ze všech úmrtí 81% z KV příčin



## Příčiny úmrtí dle funkčního stavu



- **Nemocní ve funkční třídě NYHA II relativně nejčastěji zmirají náhlou smrtí**
- **Se zvyšující se třídou NYHA klesá relativní zastoupení náhlé smrti**

## Jaký byl vliv NYHA třídy na efekt léčby ICD ve studii SCD-HeFT?

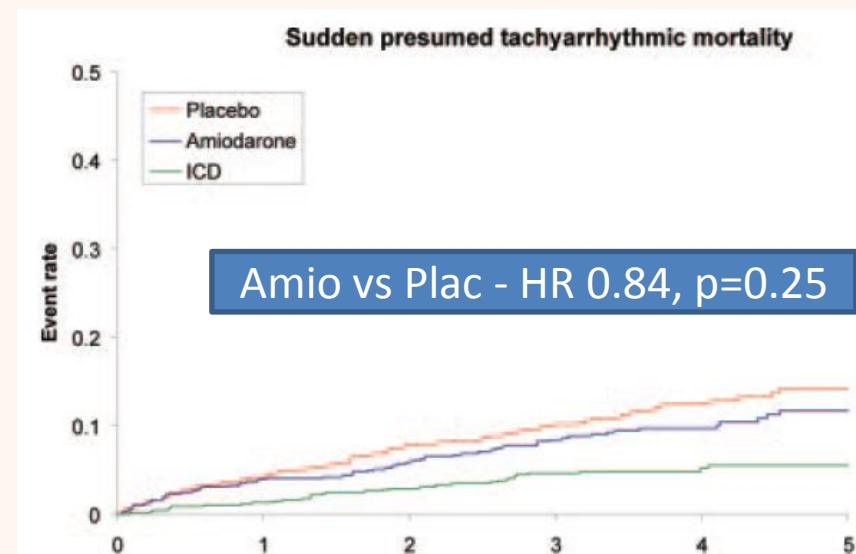
### Impact of Implantable Cardioverter-Defibrillator, Amiodarone, and Placebo on the Mode of Death in Stable Patients With Heart Failure

Analysis From the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

- 2521 pts, NYHA II / III
- EF LK  $\leq$  35%

Z implantace ICD profitovali nemocní NYHA II

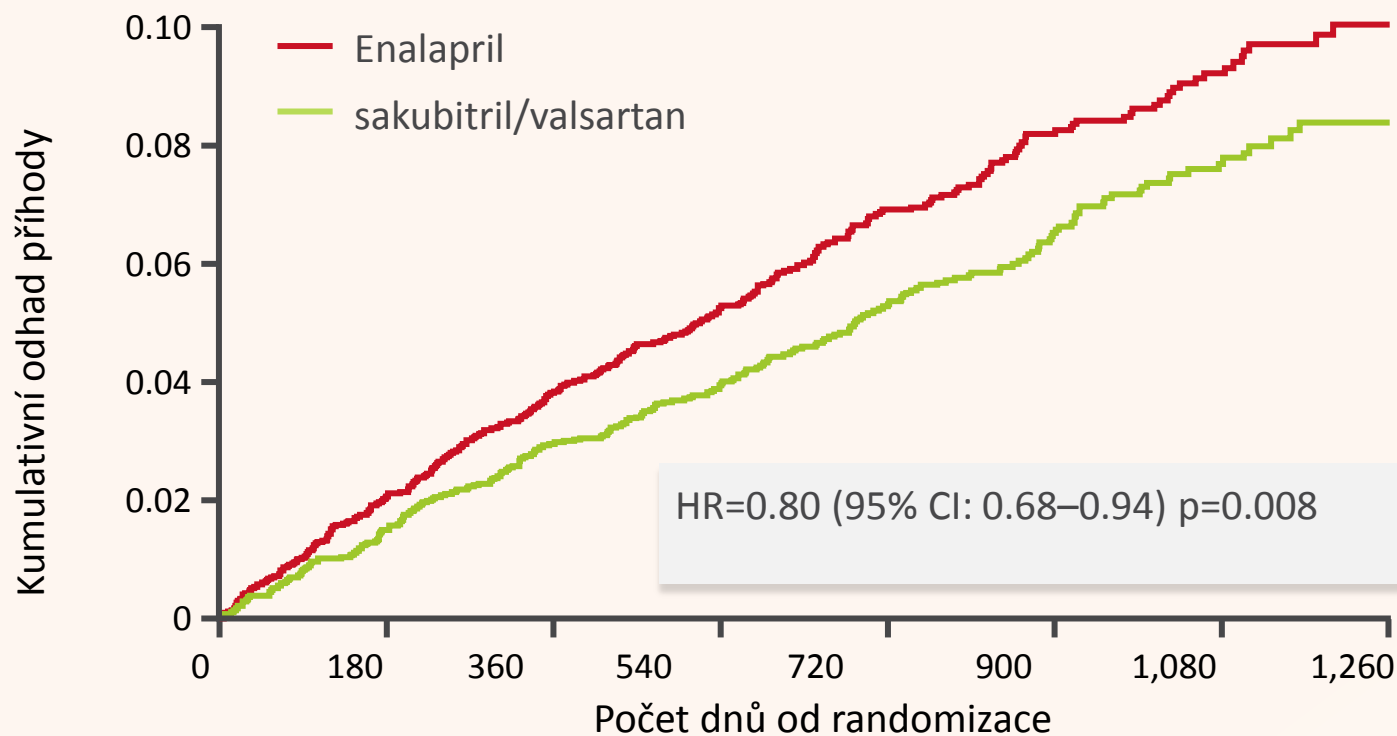
- snížení srdeční mortality (HR 0,50)
- tachykardické mortality (HR 0,26)
- ale bez ovlivnění HF mortality (HR 0,93)
- NYHA III žádný benefit ICD terapie !





**Co nám ukázala studie PARADIGM-HF?**

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



Počet pacientů v riziku  
sakubitril/valsartan 4,187  
Enalapril 4,212

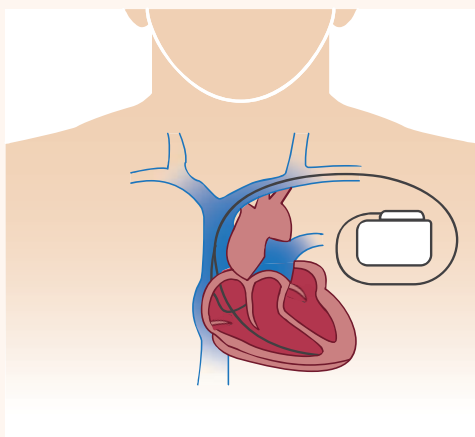
3,891  
3,860

2,478  
2,410

1,005  
994

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

## Účinek léčby se sakubitril/valsartanem na náhlá srdeční úmrtí nebyl ovlivněn přítomností implantabilních kardioverter-defibrilátorů (ICD)



	Náhlá srdeční úmrtí n (%)	Hazard ratio, sakubitril/valsartan vs enalapril (95% CI)	p-hodnota pro interakci
-ICD	525 (93.6%)	0.82 (0.69–0.98)	0.17
+ICD	36 (6.4%)	0.49 (0.25–0.98)	



## Snížení náhlých úmrtí – máme nějaké vysvětlení?

**U pacientů s HF může inhibice neprilysinu pomoci zvrátit nepříznivé účinky RAAS a SNS**

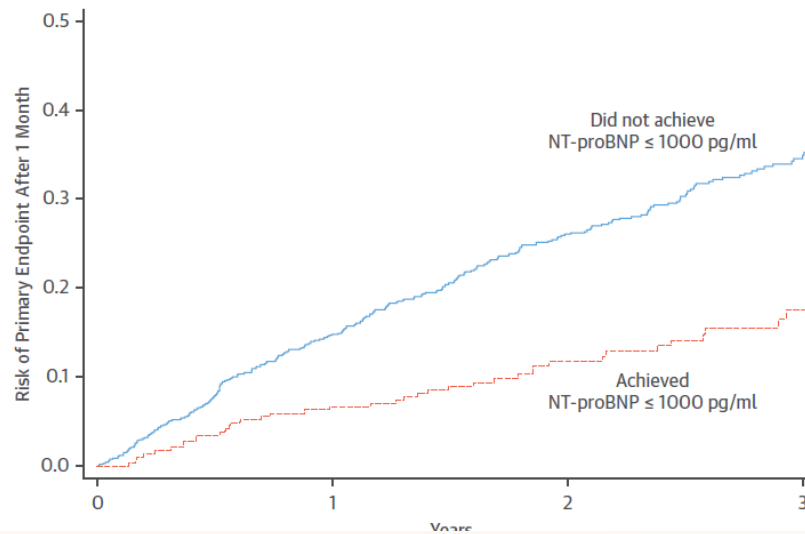
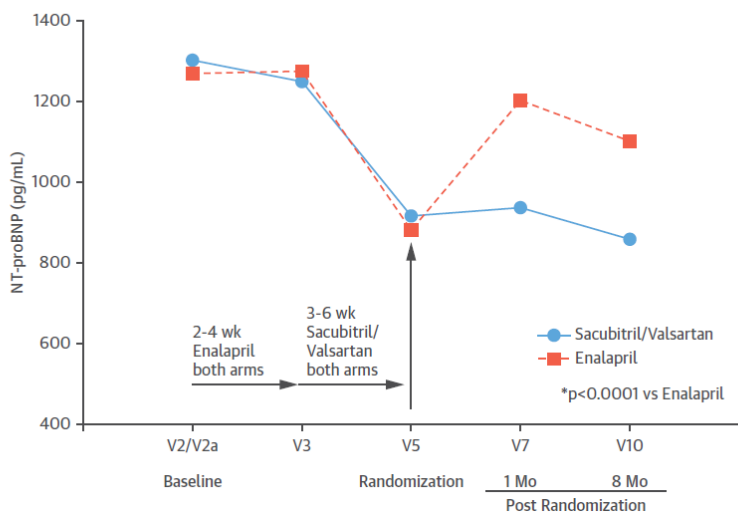
**Přesný mechanismus redukce náhlé smrti u sakubitril/valsartan není v současnosti znám. Může ale souviset s:**

- Poklesem napětí srdeční stěny v důsledku zvýšeného účinku natriuretických peptidů
- Zlepšením ventrikulárních funkcí, vedoucí ke snížení elektromechanické disociace
- Redukcí fibrózy myokardu nebo hypertrofie komory, nebo inhibicí progresivní komorové remodelace, podstatné pro fatální komorové arytmie
- Sympatolytickým nebo vagotonickým efektem hormonu umocněné inhibice neprilysinu
- Zlepšením regionální myokardiální perfúze a to v důsledku anti-aterosklerotických a anti-trombotických účinků díky zvýšené expresi natriuretického peptidu

## Jakým způsobem ovlivňuje S/V SCD?

### Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure

FIGURE 4 NT-proBNP Values in Patients Treated With Sacubitril/Valsartan Versus Enalapril at Each Study Time Point



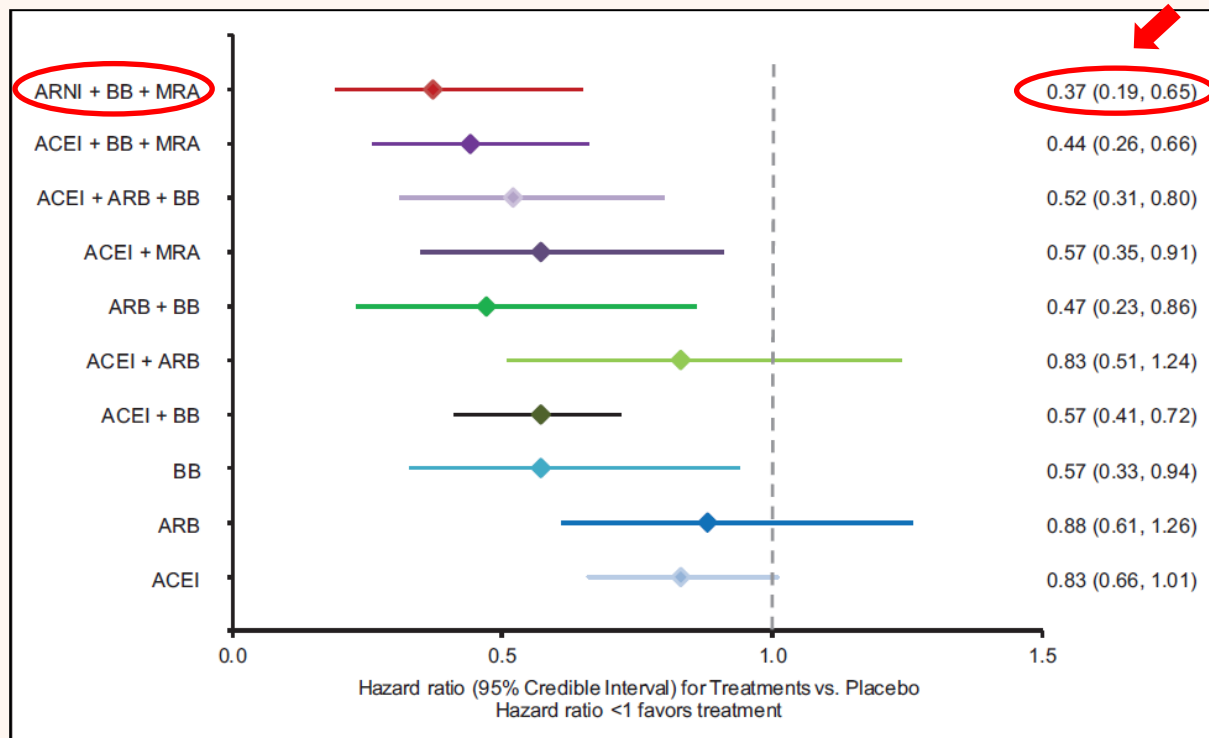
Zlepšení srdečního selhání jako příčina redukce SCD?

## Kam jsme se v léčbě srdečního selhání dostali dnes?

### Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

#### A Network Meta-Analysis

Heather Burnett, MSc; Amy Earley, BSc; Adriaan A. Voors, MD, PhD; Michele Senni, MD; John J.V. McMurray, MD; Celine Deschaseaux, MSc; Shannon Cope, MSc

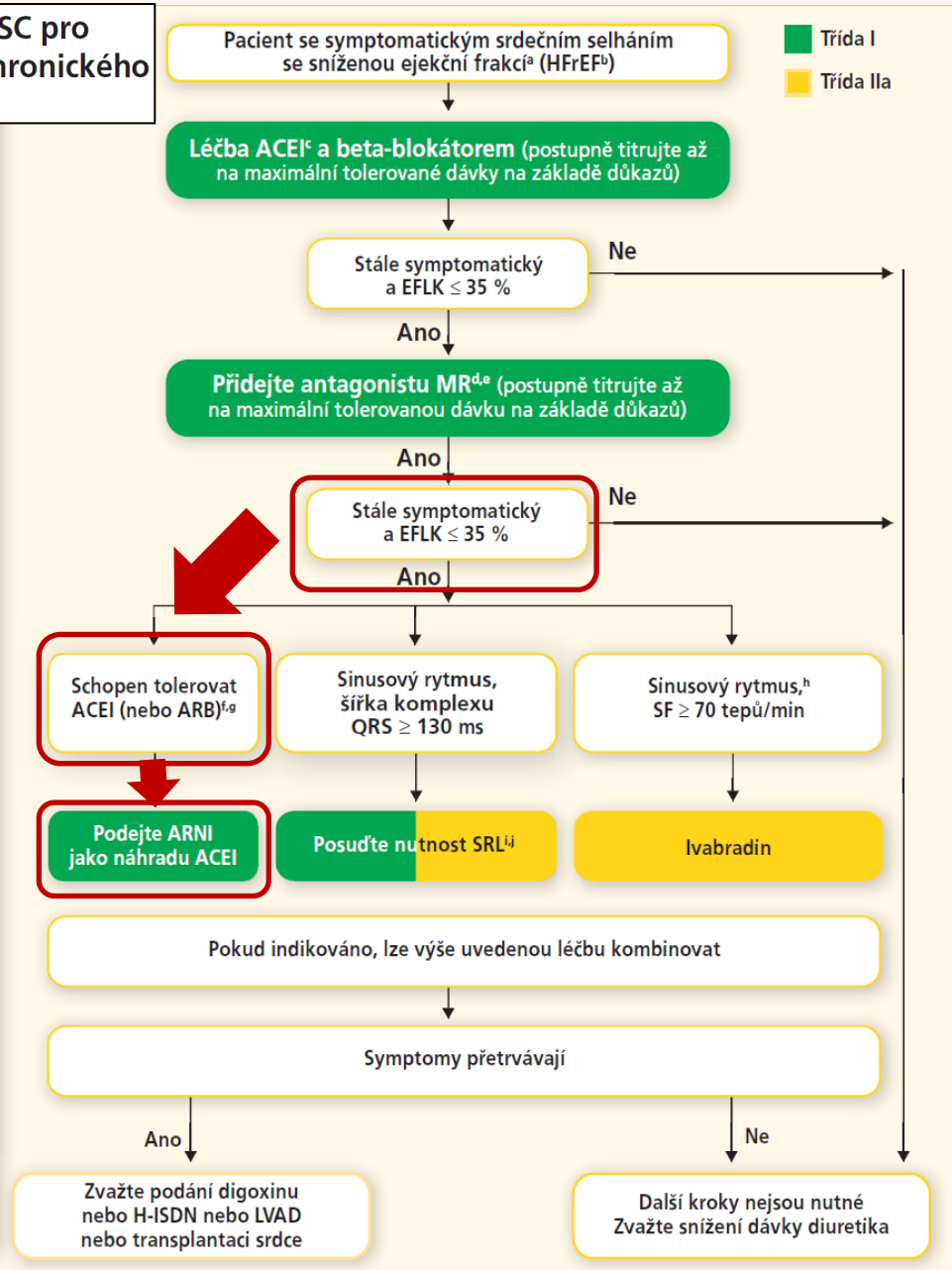


- 63% redukce mortality při kombinaci ARNI + BB + MRA v porovnání s placebem
- Na této redukci mortality se nepochybně podílí snížení rizika náhlé srdeční smrti

**Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016.**

Diuretika ke zmírnění symptomů a známek městnání

Pokud je EFLK  $\leq 35\%$  i přes OMT nebo při anamnéze symptomatických KT/FK, implantujte ICD



## ZÁVĚREM...

- Časné nasazení sacubitril valsartanu nejen zpomaluje progresi srdečního selhání, ale také snižuje výskyt náhlé srdeční smrti, která je nejčastější příčinou úmrtí u nemocných ve funkční třídě NYHA II.
- Nejvíce důkazů pro příznivý efekt sacubitril valsartanu je právě u nemocných ve funkční třídě NYHA II.
- Riziko hypotenze a s ní souvisejících nežádoucích účinků sacubitril valsartanu je menší u nemocných v nižších třídách NYHA klasifikace.



**Zahajujeme proto léčbu včas!**



**Děkuji za pozornost!**