

Nový lék je výrazně účinnější nežli inhibitory ACE u chronického srdečního selhání

Jiří Widimský sr

Klinika kardiologie IKEM Praha, přednosta prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.

Souhrn

Studie PARADIGM-HF porovnávala u pacientů se systolickým chronickým srdečním selháním klinické výsledky pacientů léčených novou látkou LCZ696 oproti léčbě enalapilem. Jednalo se o dvojité zaslepenou studii, ve které bylo 8 442 pacientů ve stadiu NYHA II a III a ejekční frakci levé komory 40 % a menší, randomizováno na léčbu buď látkou LCZ696 (v dávce 200 mg 2krát denně) nebo enalapilem (v dávce 10 mg 2krát denně), všechny léky byly v obou skupinách přidány k doporučené léčbě. Studie byla předčasně ukončena po mediánu sledování 27 měsíců. Primárním kombinovaným cílem studie byla kombinace kardiovaskulární mortality nebo první hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Látka LCZ696, což je inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNi), vedla ke snížení primárního kombinovaného cíle o 20 % ($p < 0,001$). Snížila však i kardiovaskulární úmrtí samotná o 20 % ($p < 0,001$) a samotné hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání o 21 % ($p < 0,001$). Ve studii PARADIGM-HF látka LCZ696 snížila i celkovou mortalitu o 16 % ($p < 0,001$). Látka LCZ696 vykazovala častější symptomatickou hypotenzi i hypotenzi se snížením systolického TK < 90 mm Hg nežli enalapril, byla však spojena méně často se zvýšením sérového kreatininu i sérového draslíku nežli enalapril. Rovněž kašel se vyskytoval po podání látky LCZ696 méně často nežli po enalaprilu. K přerušení léčby došlo u 746 pacientů (17,8 %) léčených látkou LCZ696 a u 833 pacientů (19,8 %) léčených enalapilem ($p = 0,02$). Studie PARADIGM-HF tedy ukázala superioritu látky LCZ696 oproti inhibitorům ACE u stabilních ambulantních pacientů s chronickým systolickým srdečním selháním stadia NYHA II a III. LCZ696 je podstatně účinnější nežli inhibitor ACE (a tím i blokátorů angiotenzinových receptorů). Je také dobře snášena. Látka LCZ696 by měla inhibitory ACE u uvedených pacientů nahradit. V letošním roce byla uveřejněna další data ke studii PARADIGM-HF, která uvádíme na konci článku. Autoři se také zmiňují o prvních výsledcích randomizované studie PARAMOUNT zkoumající účinnost látky LCZ696 i u pacientů s chronickým srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory.

Klíčová slova: LCZ696 – PARADIGM-HF – studie ARNi

The new drug is much more effective than ACE inhibitors in chronic heart failure

Summary

PARADIGM-HF study observed clinical outcomes after treatment by new drug LCZ696 or enalapril in patients with systolic chronic heart failure. It was randomized double-blind trial with LCZ696 (200 mg twice a day) and enalapril (10 mg twice a day). 8442 patients were enrolled with NYHA class II or III and left ventricular ejection fraction of 40% or less. Study drugs were added to other recommended medication. The trial was prematurely terminated after median follow-up of 27 months. The primary endpoint of the study was a combination of cardiovascular mortality and the first hospitalization for heart failure. LCZ696 drug, an inhibitor of angiotensin receptor and neprilysin (Arnie), has led to a reduction in the primary composite target by 20% ($p < 0.001$). The treatment has decreased cardiovascular mortality by 20%, $p < 0.001$ and hospitalization for worsening heart failure by 21%, $p < 0.001$. LCZ696 has also decreased total mortality by 16%, $p < 0.001$. The use of LCZ696 has been accompanied by frequent symptomatic hypotension and hypotension with a decrease in systolic blood pressure below 90 mm Hg, however, LCZ696 was less often associated with an increase in serum creatinine and serum potassium than enalapril. In addition, cough has occurred less frequently after LCZ696 than after enalapril. Discontinuation of therapy occurred in 746 patients (17.8%) treated with LCZ696 and in 833 patients (19.8%) treated with enalapril (19.8%) ($p = 0.02$). PARADIGM-HF study has also shown superiority of LCZ696 compared to ACE inhibitors in stable outpatients with chronic systolic heart failure NYHA stages II and III. Therefore, LCZ696 is more effective than ACE inhibitors (and angiotensin receptor blockers). Moreover, it is well tolerated. LCZ696 seems to replace the ACE inhibitors in mentioned patients. The authors also discuss the results of the first randomized study PARAMOUNT investigating LCZ696 efficacy in patients with chronic heart failure and good left ventricular ejection fraction.

Key words: ARNi study – LCZ696 – PARADIGM – HF

Úvod

Na Evropském kardiologickém sjezdu v roce 2014 se největší pozornosti těšila studie **PARADIGM-HF – Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor-Nepilysin Inhibitor) with ACE-I (Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial** [1]. Právem, protože farmakoterapie chronického srdečního selhání již několik let neskýtala nové významné poznatky.

První studií evidence based medicíny o léčbě chronického srdečního selhání byla studie V-HeFT I (1986) [2] o účinku vazodilatační léčby na mortalitu, která ukázala, že léčba hydralazinem a izosorbiddinitrátem vede u pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí s porovnání s placebem nebo prazosinem ke snížení celkové mortality.

Brzy poté studie CONSENSUS (1987) [3] a SOLVD (1991) [4] ukázaly, že inhibitor ACE enalapril snížil celkovou mortalitu o 16–40 %. Studie V-HeFT II (1991) [5] pak demonstrovala superioritu enalaprilu oproti kombinaci hydralazinu a izosorbiddinitrátu.

Studie SOLVD-Prevention trial (1992) [6] ukázala, že enalapril snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání u asymptomatických pacientů se sníženou ejekční frakcí.

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory) byly páteří léčby chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí po téměř 25 let, protože tehdejší studie s ACE inhibitorem enalapilem snížily celkovou mortalitu ve 2 studiích [3,4]. Dlouhodobá léčba enalapilem snížila relativní riziko úmrtí o 16 % u pacientů s NYHA II a III [3].

Tab. 1 ukazuje přehled mortalitních studií léčby chronického srdečního selhání inhibitory ACE.

AT₁ blokátory interferují s působením angiotenzinového receptoru II typu 1 a vedou k vazodilataci. Tyto látky přerušují působení angiotenzinu II jinou cestou nežli inhibitory ACE. Ukázalo se, že léčba AT₁ blokátory není účinnější nežli léčba inhibitory ACE [7] (studie Val-HeFT z roku 2001), a proto jsou rezervovány jen pro pacienty nesnášející inhibitory ACE.

Jako velké překvapení se ukázal účinek betablokátorů. Tyto léky byly původně kontraindikovány u srdečního selhání pro své kardiodepresivní účinky. Několik studií však prokázalo, že při dlouhodobém podávání betablokátorů dochází k výraznému snížení mortality. Bylo to prokázáno pro 3 betablokátory: bisoprolol, kar-

vedilol a dlouze působící metoprolol sukcinát. Bisoprolol vedl ve studii CIBIS II [8] (1999) ke snížení celkové mortality o 34 %, dlouze působící metoprolol sukcinát ve studii MERIT-HF [9] (1999) snížil mortalitu chronického srdečního selhání o 35 %, a ve studii COPERNICUS [10], do které byli zařazeni i nejtěžší pacienti se srdečním selháním, snížil karvedilol celkovou mortalitu o 36 %.

Zatím co jak bisoprolol, tak dlouze působící metoprolol sukcinát jsou kardioselektivní betablokátory, karvedilol je neselektivní betablokátor a α₁-blokátor.

Tyto studie nám pomohly v porozumění role adrenergní aktivity v patofyziologii srdečního selhání, a betablokátory se tak staly pilířem léčby chronického srdečního selhání.

Další překvapení přinesly studie blokátorů aldosteronových receptorů. Studie RALES (1999) [11] sledovala vliv spironolaktonu na chronické srdeční selhání. Spironolakton byl podáván v této studii jen pacientům se středně těžkým a těžkým chronickým srdečním selháním (NYHA III nebo IV). Spironolakton vedl v této studii ke snížení celkové mortality o 27 %.

Další studie EPHEUS (2003) [12] prokázala u pacientů s akutním infarktem myokardu, že léčba eplerenonem, selektivním blokátorem aldosteronových receptorů, vede k významnému snížení celkové mortality o 15 % a také k významnému snížení výskytu náhlé srdeční smrti o 21 % (p = 0,03).

U nemocných, kteří byli léčeni inhibitory ACE nebo AT₁ blokátory v kombinaci s betablokátory, vedla léčba eplerenonem ke snížení celkové mortality dokonce o 27 %.

Ve studii EMPHASIS-HF (2011) [13], ve které byl studován vliv eplerenonu u pacientů se systolickým srdečním selháním a jen mírnými klinickými symptomy, vedla léčba eplerenonem ke snížení mortality o 24 %.

Nejstarší inotropickou látkou je digoxin, jehož původ sahá až do 18. století. William Withering popsal před 230 lety ve své mimořádné práci *An account of the Foxglove, and Some of its Medical Uses: With Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases*, že digitalisové glykosidy tvoří základ léčby srdečního selhání.

Teprve studie DIG (Digitalis Investigation Group, 1997) [14] dokázala, že digoxin neměl příznivý vliv na mortalitu srdečního selhání. Snižoval pouze celkové hospitalizace a specificky hospitalizace pro srdeční selhání. Nejnižší mortalitu vykazovali ve studii DIG pacienti s hladinou digoxinu < 0,5 µg/ml. Mortalita nemoc-

Tab. 1. Přehled mortalitních studií léčby chronického srdečního selhání inhibitory ACE

studie	lék	klasifikace NYHA	počet nemocných	roční mortalita placebové skupiny	snížení mortality během 12 měsíců
CONSENSUS 1987	enalapril	IV	253	52 %	31 %
SOLVD léčebná část	enalapril	II-III	2 569	15 %	23 %
SOLVD – asymptomatická systolická dysfunkce inhibitory ACE	enalapril	I, II	4 228	5 %	12 % nevýzn.
celkem		I-IV	7 050	11 %	22 %

ných ve studii DIG stoupala paralelně hladinou digoxinu a nejvyšší byla při hladině $> 1,2 \mu\text{g/ml}$. Optimální jsou koncentrace digoxinu v plazmě mezi $0,5\text{--}0,8 \mu\text{g/ml}$. Takové dávky byly dříve považovány za neúčinné. Pouze nízké dávky digoxinu vedou k nižší celkové mortalitě. Neexistuje však studie, která by sledovala vliv digoxinu s nízkými dávkami digoxinu. Stojí za zmínku, že nedávno byla zahájena multicentrická studie, která bude sledovat vliv digitoxinu u srdečního selhání.

Ale dosti již historie, vraťme se zpět ke studii PARADIGM-HF [1].

Studie PARADIGM-HF porovnávala u pacientů se systolickým chronickým srdečním selháním klinické výsledky pacientů léčených novou látkou LCZ696 (Novartis) oproti léčbě enalapilem. Nový lék je ARNi, tj. inhibitor angiotenzinových receptorů (valsartanu) a inhibitor neprilysinu.

Jednalo se o dvojité slepou studii, ve které bylo 8 442 pacientů ve stadiu NYHA II, III nebo IV a ejekční frakcí levé komory $\leq 40\%$ randomizováno na léčbu buď látkou LCZ696 (v dávce 200 mg 2krát denně) nebo enalapilem (v dávce 10 mg 2krát denně), všechny léky v obou skupinách byly přidány k doporučené léčbě. Stojí za zmínku, že jen malý počet pacientů byl ve stadiu NYHA IV.

Primárním cílem studie byla kombinace kardiovaskulárních úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Studie byla však plánována tak, aby byla schopná odhalit rozdíl v počtech jen kardiovaskulárních úmrtí.

Studie byla předčasně ukončena po mediánu sledování 27 měsíců.

Výsledky studie (primární a sekundární cíle) ukazují **tab. 2**.

Látka LCZ696 snížila také symptomy a fyzické omezení způsobené srdečním selháním o 21 % ($p < 0,001$ – hodnoceno dotazníkem Kansas City Cardiomyopathy).

Nežádoucí účinky studie PARADIGM-HF ukazuje **tab. 3**.

Z **tab. 3** je vidět, že látka LCZ696 vykazovala častější symptomatickou hypotenzi i hypotenzi se snížením systolického TK $< 90 \text{ mm Hg}$ nežli enalapril, byl však spojen méně často se zvýšením sérového kreatininu i sérového draslíku nežli enalapril. Rovněž kašel se vyskytoval po LCZ696 méně často nežli po enalaprilu.

K přerušení léčby došlo u 746 pacientů (17,8 %) léčených LCZ696 a u 833 pacientů (19,8 %) léčených enalapilem ($p = 0,02$).

Při poslední kontrole průměrná dávka LCZ696 činila $375 \pm 71 \text{ mg}$ a $18,9 \pm 3,4 \text{ mg}$ enalaprilu. Tato dávka enalaprilu je vyšší nebo podobná jako dávky použité ve dvou studiích prokazujících snížení celkové mortality enalapilem [3,4] – $16,6 \text{ mg}$ a $18,4 \text{ mg}$ resp. V klinické praxi se bohužel často používají ještě nižší dávky enalaprilu. Medián trvání sledování činil 27 měsíců.

Ve studii PARADIGM-HF [1] zahrnující pacienty s chronickým srdečním selháním a snížením ejekční frakce levé komory byla inhibice receptorů pro angiotenzin II a inhibice neprilysinu (třída ARNi) = LCZ696 účinnější

Tab. 2. Výsledky studie PARADIGM-HF. Primární a sekundární cíle

cíl	LCZ696 (n = 4 187)	enalapril (n = 4 212)	HR 95% CI	p
primární kombinovaný cíl – n (%)				
úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo prvá hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	914 (21,8)	1117 (26,5)	0,80 (0,73–0,87)	$< 0,001$
úmrtí z kardiovaskulárních příčin	558 (13,3)	693 (16,5)	0,80 (0,71–0,89)	$< 0,001$
prvá hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání	537 (12,8)	658 (15,6)	0,79 (0,71–0,89)	$< 0,001$
sekundární cíle – n (%)				
úmrtí z jakékoliv příčiny	711 (17,0)	835 (19,8)	0,84 (0,76–0,93)	$< 0,001$

Tab. 3. Nežádoucí účinky ve studii PARADIGM-HF

cíle	LCZ696 (n = 4 187)	enalapril (n = 4 212)	p
hypotenze			
symptomatická	588 (14,0 %)	388 (9,2 %)	$< 0,001$
symptomatická se systolickým TK $< 90 \text{ mm Hg}$	112 (2,7 %)	59 (1,4 %)	$< 0,001$
zvýšení sérového kreatininu			
$\geq 2,5 \text{ mg/dl}$	139 (3,3 %)	188 (4,5 %)	0,007
zvýšení sérového draslíku			
$> 6,00 \text{ mmol/l}$	181 (4,3 %)	236 (5,6 %)	$< 0,001$
kašel			
	474 (11,3 %)	601 (14,3 %)	$< 0,001$

nežli inhibitor ACE enalapril ve snižování kardiovaskulární mortality nebo hospitalizací pro srdeční selhání: látka LCZ také více snížila celkovou mortalitu a snížila symptomy a fyzické omezení srdečního selhání.

Příznivý účinek LCZ696 byl viditelný již záhy ve studii PARADIGM-HF a byl viditelný u pacientů léčených dalšími léky, které snižují celkovou mortalitu nemocných s chronickým systolickým srdečním selháním, jako jsou betablokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů.

Neprilysin, neutrální endopeptidáza, degraduje několik endogenních vazoaktivních peptidů včetně natriuretických peptidů bradykininu a adrenomedullinu. Inhibice neprilysinu zvyšuje hladinu těchto látek, a tím brání nadměrné aktivaci přispívající k vazokonstrikci, retenci sodíku a špatné remodelaci.

LCZ696 se skládá z inhibitoru neprilysinu sakubitrilu (AHU377) a inhibitoru angiotenzinových receptorů byla naplánována tak, aby minimalizovala riziko vážného angioedému.

Studie PARADIGM-HF [1] byla plánována tak, aby prokázala důkaz superioritu LCZ696 nad inhibitory ACE.

Tato studie tedy prokázala velmi přesvědčivý důkaz pro to, že kombinace inhibitoru angiotenzinového receptoru a inhibitoru neprilysinu je výrazně lepší nežli samotná inhibice RAAS.

Příznivé účinky LCZ696 kontrastují se zklamáním, které přinesla dřívější velká studie u pacientů se srdečním selháním, která neukázala významný rozdíl mezi enalapilem a omapatrilátem [15]. Studie OVERTURE [15] neukázala významné rozdíly v klinických výsledcích mezi enalapilem a omapatrilátem (lék inhibující inhibitory ACE, neprilysin a aminopeptidázu P). Ve studii léčby hypertenze OCTAVE [16] byl omapatrilát podáván 1krát denně, avšak jeho farmakologické výhody nad enalapilem nebyly u pacientů se srdečním selháním udrženy po dobu plných 24 hod [15]. Tato zkušenost vedla autory studie PARADIGM-HF k podávání LCZ696 2krát denně, přestože u pacientů s hypertenzí byla prokázána účinnost jednodenního podávání [16].

Protože LCZ696 neinhibuje ACE nebo aminopeptidázu P, nebylo jeho podávání ve studii PARADIGM-HF spojeno se zvýšeným rizikem závažnějšího angioedému.

Ke studii vyšel také editorial [18]. Podle autora edičního článku hrají důležitou úlohu v dosaženém úspěchu LCZ696 natriuretické peptidy (zahrnující atriální natriuretický peptid, B typ natriuretického peptidu a urodilatin). Ty se vylučují srdcem, cévami, ledvinami a centrálním nervovým systémem v reakci na stress srdeční stěny a jiné stimuly. Natriuretické peptidy mají mocné natriuretické a vazodilatační vlastnosti, inhibují RAAS, snižují aktivitu sympatiku a mají také antiproliferativní a antihypertrofické účinky. Inhibice neprilysinu vede ke zvýšení koncentrace natriuretických peptidů. Příznivé účinky inhibice RAAS jsou patrně zvýšeny zvětšením aktivity natriuretických peptidů. LCZ696 je fixní kombinace inhibitoru angiotenzinového receptoru a inhibitoru neprilysinu (třída ARNi) a představuje první, nejvíce rozvinutou látku v této nové skupině látek.

Průměrný systolický tlak byl v 8. měsíci studie nižší ve skupině léčené látkou LCZ696 o $3,2 \pm 0,4$ mm Hg oproti skupině léčené enalapilem. Autoři studie PARADIGM-HF se nedomnívají, že by tento rozdíl v systolickém tlaku byl zodpovědný za příznivý účinek LCZ696. Samotná inhibice neprilysinu nevede ke klinicky významným změnám krevního tlaku patrně proto, že neprilysin vede k rozpadu polypeptických vazokonstriktorů, jako je angiotenzin II [18].

Je však třeba upozornit na skutečnost, že výsledky studie PARADIGM-HF se týkají jen pacientů se srdečním selháním stadia NYHA II a III. Ve studii PARADIGM-HF bylo jen < 1 % pacientů ve stadiu NYHA IV. Bude zajímavé zjistit v příští studii, jaké výsledky by léčba LCZ696 získala u nejtěžších pacientů NYHA III a IV, tyto pacienti mohou totiž být s úspěchem léčeni inhibitory ACE.

Účinky LCZ nelze přenášet na afroamerickou populaci, protože ve studii PARADIGM-HF bylo jen 428 příslušníků negroidní rasy, a také na pacienty s ejekční frakcí > 35 %. Pouze 15 % pacientů studie mělo implantován ICD a jen 7 % pacientů studie bylo léčeno resynchronizační terapií. Je otázkou, zda by látka LCZ696 byla stejně účinná u pacientů léčených také touto léčbou. Autoři studie PARADIGM-HF však na tuto námitku uvádějí, že v době zahájení studie PARADIGM-HF nebyla resynchronizační léčba u pacientů ve třídě NYHA II indikována.

Látka LCZ696 byla schválena ke klinickému použití v USA. Některé otázky zůstávají dosud diskutovatelné. Kdy budeme možné předepsat látku LCZ696 a jaká bude její cena?

Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory

Chronické srdeční selhání se vyskytuje v populaci ve dvojí formě:

- srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory
- srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory.

Obě formy srdečního selhání se vyskytují v populaci zhruba stejně často. Nebudeme se zde zabývat rozdíly v patogenezi, ale zmíníme se jen rozdíly v léčbě obou forem srdečního selhání.

Zatímco léčba systolického srdečního selhání se opírá o inhibitory ACE, AT₁ blokátory, betablokátory a inhibitory mineralokortikoidních receptorů, v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory tyto látky selhaly.

Léčbu pacientů s chronickým srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory zkoumá studie PARAMOUNT [19]. Jedná se o randomizovanou, dvojité slepou studii porovnávající látku LCZ696 s valsartanem. Salomon et al v roce 2012 [19] zjistili, že první inhibitor angiotenzinových receptorů a neprilysinu, LCZ696, snižuje hladinu NT-proBNP, zmenšuje velikost levé síně a zlepšuje NYHA u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory.

Jhund et al v roce 2014 [20] pak zjistili, že účinek LCZ696 u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory na snížení hladiny NT-proBNP, zmenšení levé síně a zlepšení NYHA nezávisel na snížení systolického tlaku.

V léčbě chronického systolického srdečního selhání budeme v budoucnosti očekávat odpověď na tyto otázky:

- Kdy se LCZ696 objeví na trhu?
- Za jakou cenu?
- Prokáže další studie jeho účinnost také u pacientů s těžším chronickým systolickým srdečním selháním (stadium NYHA III a IV)?
- Bude látka LCZ696 účinná i v léčbě chronického srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory?

V letošním roce byla v časopise *Circulation* [21] uveřejněna další data ke studii PARADIGM-HF. Podle těchto dat látka LCZ696 snižuje nutnost intenzifikace léčby, zlepšuje životní kvalitu a brání i recidivujícím hospitalizacím, zpomaluje progresi srdečního selhání. Otázkou zůstává, jak často se po schválení tohoto nového léku bude pozorovat hypotenze, zejména u pacientů s výchozím hraničním TK před počátkem léčby LCZ696. To zjistí až postmarketingové studie, pokud bude lék schválen ke klinickému použití.

Amyloid β je také substrátem pro neprilyzin a inhibice neprilyzinu může blokovat rozpad tohoto klíčového peptidu účastnícího se patrně v patogenезe a progresi Alzheimerovy choroby. Je třeba doufat, že studie PARAMOUNT a PARAGON-HF (Prospective Comparison of ARNi with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) přinesou data o změnách testování kognitivních funkcí, a tím naše obavy z negativního působení LCZ696 na rozvoj Alzheimerovy choroby vyvrátí nebo potvrdí.

Literatura

1. 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.
2. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1547–1552.
3. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23): 1429–1435.
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 293–302.
5. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 303–310.
6. The SOLVD Investigators. Effect on enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 685–691. Erratum in *N Engl J Med* 1992; 327(24):1768.
7. Cohn JN, and Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Val-HeFT. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1667–1675.
8. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9–13.
9. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001–2007.
10. Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344(22): 1651–1658.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.
12. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1309–1321.
13. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21.
14. Digitalis Investigation Group. Effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336(8): 525–533.
15. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002; 106(8): 920–926.
16. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 103–111.
17. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M et al. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375(9722): 1255–1266.
18. Jessup M. Neprilysin inhibition—a novel therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 1062–1064.
19. Salomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9851): 1387–1395.
20. Jhund PS, Claggett B, Packer M et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(6): 671–677.
21. Packer M, McMurray JJV, Desai AS et al (on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Coordinators). Angiotensin-neprilysin inhibition and clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131(1): 54–61.

prof. MUDr. Jiří Widimský sr, DrSc., FESC, FCMA

✉ widimsky@seznam.cz

Klinika kardiologie IKEM, Praha

www.ikem-kardiologie.cz

Doručeno do redakce 15. 12. 2014

Přijato po recenzi 16. 12. 2014