

Entresto (sakubitril-valsartan) získalo prestižní mezinárodní Galénovu cenu za nejlepší farmaceutický produkt pro rok 2022

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod

Galénova nadace vyhlásila dne 13. 5. 2022 v Přírodopisném muzeu v Londýně za vítěze mezinárodní ceny za nejlepší farmaceutický přípravek lék Entresto (sakubitril-valsartan) firmy Novartis. Toto ocenění je prestižní a zcela určitě oprávněné. Sakubitril-valsartan je nyní zařazen do první linie léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), patří mezi základní léky pro terapii HFrEF podle aktuálních Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti (1). Jednoznačně svým pozitivním efektem modifikuje průběh srdečního selhání. Entresto má za sebou poměrně dlouhý preklinický a klinický výzkum s výrazně pozitivními výsledky.

Důkazy o prospěšnosti sakubitril-valsartanu

Rozsáhlý výzkum sakubitril-valsartanu, který byl původně označen kódovým názvem LCZ696, přinesl řadu významných poznatků. Sakubitril-valsartan je komplexní molekula. Skládá se ze sakubitrilu (metabolizuje se na aktivní inhibitor neprilysinu) a blokátoru AT₁ receptoru pro angiotenzin II valsartanu. Neprilysin (neutrální endopeptidáza) degraduje několik vazoaktivních peptidů, včetně natriuretických. Duální inhibice je vysoce efektivní u srdečního selhání, které je charakterizováno relativním deficitem endogenních natriuretických peptidů.

Podívejme se na klíčové klinické studie sakubitril-valsartanu. V roce 2014 byly prezentovány a publikovány výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) (2). Studie PARADIGM-HF testovala podávání sakubitril-valsartanu oproti enalaprilu u pacientů se srdečním selháním NYHA II–IV s ejekční frakcí pod 40 % a se zvýšenou koncentrací B-natriuretického peptidu. Tato studie byla předčasně ukončena. Byl prokázán efekt sakubitril-valsartanu na snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání, snížení kardiovaskulární mortality a snížení rizika

první hospitalizace pro srdeční selhání. Byla významně snížena i celková mortalita ve srovnání s enalapilem.

Další studie testovaly možnost zahájení léčby sakubitril-valsartanem po akutní dekompenzaci srdečního selhání (3, 4). Léčba sakubitril-valsartanem byla u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání dobře tolerována a přinesla i významné klinické efekty.

Pozitivní klinický efekt sakubitril-valsartanu je vysvětlován jeho schopností navodit reverzní remodelaci srdce (5, 6). Tímto efektem se částečně také vysvětluje pozitivní vliv sakubitril-valsartanu na snížení rizika závažných arytmií a rizika náhlé srdeční smrti (7, 8).

Nelze opomenout důkazy o prospěšnosti sakubitril-valsartanu na kvalitu života nemocných se srdečním selháním (9). Přehled účinků sakubitril-valsartanu ve srovnání s enalapilem ukazuje tabulka (Tab. 1).

Sakubitril-valsartan je v České republice dostupný pro léčbu srdečního selhání od roku 2017. Prodlužuje životy našich nemocných s přijatelnou kvalitou života již pět let. Ocenění tohoto léku prestižní mezinárodní Galénovou cenou za nejlepší farmaceutický přípravek je oprávněné.

Tab. 1. Přehled účinků sakubitril-valsartanu u HFrEF

Hlavní účinky:
■ Snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání
■ Snížení celkové mortality
Další efekty:
■ Zlepšení symptomů
■ Zlepšení kvality života
■ Snížení rizika diabetes mellitus vyžadujícího inzulinoterapii
■ Snížení poklesu ledvinových funkcí
■ Snížení výskytu hyperkalemie
■ Snížení potřeby klíčových diuretik
■ Snížení rizika náhlé srdeční smrti
■ Reverzní remodelace srdce

Inzerce Novartis

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
3. Wachter R, Senni M, Belohlavek J et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:998-1007.
4. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al for PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539-548.
5. Januzzi JJ, Prescott MF, Butler J et al. For PROVE-HF Investigators Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction *JAMA*. 2019 Sep 2;1-11. doi: 10.1001/jama.2019.12821
6. Desai AS, Solomon SD, Shah AM et al. for the EVALUATE-HF Investigators Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2019 Sep 2;1-10. doi: 10.1001/jama.2019.12843
7. Diego C, González-Torres L, Nunez JM et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices *Heart Rhythm* 2018;15:395-402.
8. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin. Res. Cardiol*. 2019, doi: 10.1007/s00392-019-01440-y
9. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure. A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial *JAMA Cardiology* 2018, doi:10.1001/jamacardio.2018.0398