

initial 1363.0 ng/l, after treatment 647.0 ng/l, difference – 600.0 ng/l,  $p < 0.001$ ). The NYHA functional class has been improved by I grade in 33.3% of patients, in 63.3% the clinical condition was stationary. Systolic and diastolic blood pressure after 12 months were the same in 50.0% and in 53.3% of patients, respectively. Hospitalization for heart failure was necessary in 5 (16.6%) patients, no deaths occurred. No patient had to discontinue S/V therapy. The maximum dose of S/V 97/103 mg was achieved in 33.3% of patients, the limitation of titration was hypotension.

**Conclusion:** Sacubitril/Valsartan is an effective, safe, and affordable drug that significantly improves the prognosis of chronic heart failure patients with reduced ejection fraction, improves quality of life, reduces hospitalizations, and prolongs survival.

**Key words:** heart failure, renin, angiotensin, natriuretic peptides, dual inhibition, sacubitril/valsartan, LCZ696.

## Úvod

Srdeční selhání je klinický syndrom, jenž je charakterizován typickými symptomy a fyzikálními známkami, vyvolanými strukturálními nebo funkčními srdečními abnormalitami, které vedou ke sníženému srdečnímu výdeji, anebo ke zvýšeným srdečním tlakům v klidu nebo při zátěži. Patofyziologickým obrazem je zvýšená neurohumorální aktivita, vazokonstrikce, snížená natriuréza a diuréza a následně objemové anebo tlakové přetížení srdce. Srdeční selhání postihuje širokou škálu pacientů, podle ejekční frakce rozlišujeme srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, EF LK  $> 50\%$  (HFpEF), srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, EF LK  $< 40\%$  (HFrEF) a srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu (40–49%). Podle klinického průběhu rozlišujeme srdeční selhání na akutní a chronické, nově vzniklé, akutně dekompenzované chronické srdeční selhání a terminální fázi chronického srdečního selhání. Výskyt v dospělé populaci bývá 2–3%, u lidí starších 70 let stoupá nad 10%. Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání je ischemická choroba srdeční (80%), dále kardiomyopatie (10%), chlopenní vady (10%), hypertenze, arytmie či postižení perikardu. Prognóza srdečního selhání je nepříznivá, onemocnění progreduje častými recidivami až do terminální fáze a dochází k úmrtí nejčastěji z kardiovaskulárních příčin či k náhlé smrti. 25% pacientů umírá do 8 let od stanovení diagnózy, v pokročilé fázi onemocnění bývá mortalita 30–50% ročně (1).

Sacubitril/valsartan (S/V) současně působí na dva neurohumorální systémy: Sacubitril inhibuje neprilysin – neutrální endopeptidázu, která degraduje natriuretické peptidy (ANP, BNP, bradykinin a adrenomedulin). Inhibicí neprilysinu se tak zvyšuje hladina natriuretických peptidů, které tlumí sympatoadrenální aktivitu, redukují hypertrofii a fibrotizaci myokardu, působí vazodilataci, snižují hladinu aldosteronu a tím zvyšují diurézu a natriurézu. Hladina NT-proBNP a troponinu naopak klesá, což souvisí s reverzní remodelací myokardu.

Valsartan blokuje AT1 receptor pro angiotensin II, důsledkem je vazodilatace, zmírnění hypertrofie a fibrotizace myokardu, zvýšená diuréza a srdeční výdej. Obě látky současně snižují tlakovou a objemovou zátěž srdce, usnadňují kontraktilitu myokardu, zvyšují srdeční výdej a zlepšují hemodynamické poměry srdce (3, 4, 5, 6, 8).

Studie PARADIGM-HF prokázala, že sacubitril/valsartan v léčbě srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí ve srovnání s enalapilem významně snížil celkovou mortalitu (o 16%), kardiovaskulární mortalitu (o 20%), riziko náhlé smrti (o 22%) i počet hospitalizací na srdeční selhání a významně prodloužil přežívání pacientů (2, 3, 7, 9).

Cílem naší studie bylo posoudit u pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí levé komory změny

funkční třídy NYHA, krevního tlaku, dynamiku natriuretických peptidů, glomerulární filtrace, ejekční frakce levé komory, počet hospitalizací a úmrtí při léčbě sacubitril/valsartanem v průběhu 12měsíčního ambulantního sledování.

## Metodika

Do souboru bylo zařazeno 30 pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním, ve věku 40–80 let (28 mužů, 2 ženy), ve funkční třídě NYHA II-III, EF LK  $< 40\%$ , s hodnotou NT-proBNP ( $> 450 \mu\text{g/l}$ ). Příčinou srdečního selhání byla ischemická choroba srdeční (ICHS) (46,6%), Dilatační kardiomyopatie (DKMP) (36,6%), koincidence ICHS a DKMP (10%) a tachykardií indukovaná kardiomyopatie (6,6%). Fibrilace síní byla dokumentována v době zahájení terapie u 11 (36,6%) pacientů. Pacienti s optimální farmakoterapií srdečního selhání – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB), antagonisty mineralokortikoidního receptoru (MRA), kličkovými diuretiky a betablokátory (BB) – byli převedeni na sacubitril/valsartan záměnou za ACEi – po 36 hodinách vynechání léku, nebo za ARB – následující den bez přerušení. Léčba byla zahájena ambulantně u 28 (93,3%) pacientů, při hospitalizaci po stabilizaci stavu u 2 (6,6%) pacientů. Vstupní kritéria byla: systolický krevní tlak (STK)  $> 100 \text{ mmHg}$ , glomerulární filtrace  $> 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ , a kalemie  $< 5,4 \text{ mmol/l}$ . Při hodnotách STK  $< 110 \text{ mmHg}$  byla nasazena dávka 24/26 mg (63,3%), při STK  $> 110 \text{ mmHg}$  dávka 49/51 mg (36,6%). Ambulantní kontroly s titrací dávek léku byly prováděny poprvé za 2–4 týdny a dále po 3 měsících. Pokud se během sledování STK snížil  $< 100\text{--}110 \text{ mmHg}$ , nebyla dále navyšována dávka sacubitril/valsartanu, anebo byly sníženy dávky diuretik či jiné antihypertenzní terapie. Během ambulantních kontrol byla sledována funkční třída NYHA, krevní tlak, glomerulární filtrace, kalemie, NT-pro BNP. Následně byly porovnány hodnoty před zahájením léčby a po 12 měsících, kdy byla provedena kontrolní echokardiografie. Dále byl v tomto období sledován počet hospitalizací a úmrtí na srdeční selhání.

**Statistická analýza:** rozdíl mezi vstupními a konečnými hodnotami u sledovaných tří charakteristik – ejekční frakce (%), glomerulární filtrace (ml/s) a koncentrace fragmentu NT-proBNP (ng/l) byl stanoven pomocí párového t-testu a pomocí Wilcoxonova testu v případě non-Gaussovského rozložení dat, které bylo patrné u hodnot NT-proBNP. Výsledky jsou prezentovány jako aritmetický průměr (mean), směrodatná odchylka (sd), medián (p50), mezikvartilové rozpětí (iq), statistická významnost (p). U všech tří charakteristik došlo po 12měsíční léčbě S/V ke statisticky významnému rozdílu hodnot ( $p < 0,05$ ).