

## Inhibitor neprilysinu – nový pomocník v léčbě hypertenze?

Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourciere Y, Gong J, Lefkowitz MP. 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;375:1255–1266.

Skupina natriuretických peptidů (NP) obsahuje látky s velmi silným natriuretickým a vazodilatačním účinkem. Kromě toho jde o silné inhibitory aktivity RAAS, které redukuje sympatickou aktivitu a mají antiproliferační a antihypertrofičtý účinek (Pandey, 2005). Zvýšení koncentrace endogenních NP tedy může mít významný terapeutický efekt na kardiální funkci, cévní systém a ledviny. Zvýšení těchto peptidů lze dosáhnout inhibicí endopeptidáz, jejichž prostřednictvím se NP degradují. Jednou z nich je neprilysin (neutrální endopeptidáza 24.11). Samotná inhibice neprilysinu ale nevede k příliš velkému poklesu krevního tlaku (TK), jelikož je do značné míry vyvážena zvýšením vazokonstriktorů, jako je angiotensin II (jehož účinek je neprilysinem rovněž inhibován).

Omapatrilat (vazopeptidázový inhibitor) má tu unikátní vlastnost, že inhibuje nejen neprilysin, ale současně i angiotensin konvertující enzym (efekt shodný s inhibitory ACE). Je velmi silným vazodilatátorem zodpovědným za snížení cévního tonu a TK (Nawarskas, 2000). Jeho vliv na snížení TK je velmi silný, nicméně terapie je často doprovázena vznikem angioedému, zřejmě v důsledku zvýšení koncentrace bradykininu (je dána blokadou tří enzymů – ACE, aminopeptidázy 3 a neprilysinu). Proto byla zkoušena kombinovaná léčba s blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (ARB), při jejichž podání je výskyt angioedému malý (v porovnání s inhibitory ACE), a omapatrilatem. LCZ696 je látka s duálním účinkem: blokuje receptor  $AT_1$  stejným mechanismem jako valsartan a současně blokuje neprilysin prostřednictvím molekuly AHU377.

V komentovaném článku autoři použili LCZ696 u nemocných s kardiovaskulárními chorobami a sledovali jeho vliv na snížení krevního tlaku. Do studie bylo zařazeno 1 328 nemocných ze 134 center a 18 států. Vybírání byli pouze nemocní s mírnou až středně těžkou hypertenzí (průměrný dTK vsedě 90–109 mm Hg u nemocných již léčených před zařazením do studie či 95–109 mm Hg u nemocných předtím neléčených). Systolický TK nesměl přesáhnout 180 mm Hg. Vylučovacím kritériem při zařazování do studie byl diabetes mellitus. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl pokles průměrného dTK vsedě po osmitýdenní periodě podávání studovaného léku. Jako sekundární parametry byly stanoveny: pokles průměrného sTK, pokles TK v jednotlivých skupinách podle dávky medikace a jejich porovnání s odpovídající větví léčby (LCZ696 vs. valsartan), pokles jak diastolického TK, tak systolického TK zároveň, a dále pokles pulsového tlaku vsedě a pokles pulsového tlaku při 24hodinové monitoraci TK. Po dvou-týdenní „vymývací“ periodě byli nemocní randomizováni do osmi větví k osmitýdenní léčbě: LCZ696 v dávkách 100, 200, 200/400 mg (první 4 týdny v dávce 200 mg, další 4 týdny v dávce 400 mg); valsartan v dávkách 80, 160, 160/320 mg (první 4 týdny v dávce 160 mg, další 4 týdny v dávce 320 mg); AHU377 v dávce 200 mg a skupina placebo. Po osmi týdnech byla léčba ukončena a nemocní byli znovu randomizováni v poměru 1 : 1 k pokračování ve stejné léčbě jako předtím, či k placebo. Tato druhá fáze trvala jeden týden. Poté byla studie ukončena. Kromě měření TK podstoupili nemocní celou řadu laboratorních odběrů, včetně vyšetření ANP (atriální natriuretický peptid), cGMP, PRA (plazmatické reninové aktivity), plazmatické koncentrace aldosteronu, hsCRP a poměru albumin/kreatinin v moči.

Studii nakonec dokončilo 1 215 pacientů, průměrný věk byl 53 let, 86 % nemocných bylo mladších než 65 let, 57 % bylo mužů a 87 % bělošského původu. Průměrná doba trvání hypertenze se pohybovala kolem 6,8 roku. Průměrná vstupní hodnota dTK byla 99,7 mm Hg (SD 4,0), sTK pak 155,7 mm Hg (SD 11,7).

Pokles krevního tlaku oproti vstupním hodnotám byl pozorován ve všech léčených skupinách, nicméně největší byl ve skupině s LCZ696 v dávce 200/400 mg. Zde došlo u 51 % nemocných k poklesu sTK o více než 20 mm Hg (což korespondovalo s průměrným poklesem o 12,5 mm Hg).

Všechny tři síly LCZ696 v porovnání s valsartanem také významně více snižovaly jak systolický, tak diastolický TK. Pokles dTK ve skupině LCZ696 (všechny síly dohromady) byl v průměru o 2,17 mm Hg větší než ve skupinách léčených valsartanem (95% IS -3,28 až -1,06;  $p < 0,0001$ ), v případě sTK byl pokles o 4,2 mm Hg větší (95% IS -5,94 až -2,46;  $p < 0,0001$ ). Největší pokles obou hodnot TK byl ve skupině léčené LCZ696 zaznamenán kolem 4.–5. týdne po zahájení léčby, pak se již dostával do fáze plateau. Ve sku-

pině s LCZ696 také významně více nemocných dosáhlo po léčbě průměrných hodnot TK, než tomu bylo ve skupině valsartanové (při porovnání adekvátních dávek). Například průměrnou hodnotu dTK dosáhlo 70 % nemocných léčených LCZ696 v dávce 200 mg a 74 % při dávce 200/400 mg, ale jen 56 % nemocných léčených valsartanem v dávce 160 mg ( $p = 0,0095$ ).

U podskupiny nemocných, kteří podstoupili 24hodinovou monitoraci TK, se ukázalo, že účinek podávaného LCZ696 přetrvává po celých 24 hodin, tedy i během noci. Při tomto monitorování nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi všemi skupinami LCZ696 a skupinou valsartanu. Jestliže byla ale provedena subanalýza jednotlivých podskupin, ukázalo se, že dávka LCZ696 200 mg a 400 mg zajišťuje signifikantně větší pokles sTK oproti valsartanu v dávce 160 (resp. 320) mg během celých 24 hodin, v průběhu denního i nočního monitorování. U dTK signifikantní rozdíl pozorován nebyl. Dávky LCZ696 200 mg a 400 mg vedly také k signifikantně většímu poklesu pulsového tlaku v porovnání s korespondujícími dávkami valsartanu jak během jednotlivých měření, tak během 24hodinové monitorace TK.

Při posuzování vlivu některých biomarkerů na pokles TK byla zaznamenána pouze jediná významná korelace, a sice mezi poklesem dTK a koncentrací PRA u nemocných léčených AHU377 ( $p = 0,0064$ ).

Léčba byla obecně dobře tolerována, nejčastějším nežádoucím účinkem byla bolest hlavy u osob v placebové skupině. Léčbu nedokončilo 1 % nemocných. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny ve třech případech, a to po jednom nemocném ve skupině léčené valsartanem, AHU 377 a LCZ696.

Závěrem tedy autoři konstatovali, že léčba LCZ696, látkou s duálním účinkem, je bezpečná, účinná a zajišťuje aditivní efekt v porovnání s léčbou samotnými blokátory receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Tato studie ukázala na možnost použít v léčbě hypertenze další přípravky „duální“ inhibice, kromě již známých inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (ARB). Kombinace ARB a neprilysinového receptoru označovaná jako ARNI vedla k významnému snížení dTK i sTK u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním a mírnou až středně těžkou hypertenzí. Pokles TK byl signifikantně výraznější nejen v porovnání s placebem, ale i v porovnání s jedním z ARB, valsartanem. Původní obava z častějšího výskytu angioedému, který často doprovází léčbu omapatrilatem, se při kombinované léčbě s ARB nenaplnila a výskyt nežádoucích účinků ve studii byl poměrně malý (nejspíše proto, že LCZ696 zprostředkovává blokádu ARB namísto ACE). Podávání samotného AHU377 (neprilysinového inhibitoru) vedlo také k poklesu TK, ale ten byl poměrně malý a nevýznamný.*

*Zajímavým výstupem studie je i měření některých neurohormonálních parametrů. Podle očekávání došlo při léčbě LCZ696 i valsartanem k vzestupu PRA, který ale nekoreloval s dávkou. Naopak, hodnota ANP se při léčbě LCZ696 zvyšovala, zatímco při léčbě valsartanem docházelo spíše k jejímu snižování. Pokles TK ale nebyl u LCZ696 závislý na koncentracích ANP, na rozdíl od jiných studií (Gu et al., 2009). Důvodem může být rozdíl ve způsobu stanovení koncentrací ANP a době odběru vzorků.*

*Z pohledu kardiovaskulárních onemocnění je důležité, že LCZ696 snižuje více systolický než diastolický krevní tlak, z čehož vyplývá, že také více snižuje pulsový tlak. To je velmi důležité pro*

*snížení kardiovaskulárních komplikací, u nichž pulsový tlak funguje jako nezávislý prediktor zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod (např. AIM, městnavého srdečního selhání či náhlé smrti) (Haider, 2003).*

*Z pohledu nefrologického je jistě zajímavé, zda tato duální kombinace snižovala též poměr albuminu a kreatininu v moči. K poklesu poměru během léčby LCZ696 docházelo u všech dávek, největší byl při dávce 200/400 mg (12 %). Pokles ale nebyl statisticky signifikantní a je důležité říci, že byl nižší než při léčbě samotným valsartanem. Zdá se tedy, že v tomto ohledu duální léčba ARNI nebude příliš velkým přínosem pro naše nemocné. Je však nutné si uvědomit, že léčba trvala pouze osm týdnů a pokles absolutních hodnot TK nebyl velký, takže by nebylo moudré dělat předčasné závěry. Navíc, naprostá většina nemocných se pohybovala v pásmu normoalbuminurie, kde lze očekávat velmi malý účinek. Pokud by primárním sledovaným ukazatelem bylo snížení odpadů bílkovin u nemocných s patologickou albuminurií, je možné, že výsledky by dopadly jinak. V tomto ohledu je tedy nutné vyčkat dalších studií.*

*Mezi základní nedostatky studie lze zařadit skutečnost, že sledovaná populace byla v průměru mladá a zahrnovala velmi malé procento lidí starších 65 let, u nichž by tato léčba především měla být indikována a kteří by z ní měli největší prospěch. Do studie dále nebyli zařazeni diabetici, což mohlo snížit výskyt nežádoucích účinků.*

## Literatura

Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics of pharmacodynamics of LCZ696, a novel, dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010;50:401–414.

Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 2003;138:10–16.

Nawarskas JJ, Anderson JR. Omapatrilat: a unique new agent for the treatment of cardiovascular disease. *Heart Dis* 2000;2:266–274.

Pandey KN. Biology of natriuretic peptides and their receptors. *Peptides* 2005;26:901–932.