

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron u srdečního selhání aneb od obecného souhlasu (CONSENSUS) po vzorec myšlení (PARADIGM-HF)

Jiří Vítovec¹, Jindřich Špinar², Lenka Špinarová¹

¹ I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC

² Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednostka prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn

Podán historický přehled mortalitních studií s inhibicí systému angiotenzin-aldosteron u nemocných s chronickým srdečním selháním. Od studie CONSENSUS po studii PARADIGM-HF se ukazuje, že zlatým standardem léčby jsou inhibitory ACE/blokátory AT₁ receptorů pro angiotenzin II – sartany, spolu s blokátory mineralokortikoidních receptorů. Přímý blokátor reninu aliskiren a duální blokátor enalapril s inhibicí neprilysinu se ukázaly jako neúčinné, na druhé straně nový duální inhibitor valsartan + inhibitor neprilysinu LCZ 696 je novým nadějným léčebným přípravkem pro budoucnost léčby chronického srdečního selhání.

Klíčová slova: aliskiren – blokátory AT₁ receptorů pro angiotenzin II – blokátory mineralokortikoidních receptorů – chronické srdeční selhání – inhibitory ACE – LCZ 696 – omapatrilát

Inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure, or from CONSENSUS to PARADIGM-HF

Summary

An historical survey is presented of mortality trials on angiotensin-aldosterone system inhibition in patients with chronic heart failure. From the CONSENSUS trial up to the PARADIGM-HF trial, ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonists (AT₁-blockers, ARBs, sartans), along with mineralocorticoid receptor blockers, have been the gold standard of treatment. Both direct renin blocker aliskiren and dual blocker enalapril + neprilysin proved ineffective; on the other hand, the new dual inhibitor valsartan + neprilysin LCZ 696 is a new and promising therapeutic agent for future treatment of chronic heart failure.

Key words: ACE inhibitors – aliskiren – angiotensin receptor blockers – chronic heart failure – LCZ 696 – mineralocorticoid receptor antagonists – omapatrilát

Úvod

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) má své pevné místo v léčbě chronického srdečního selhání (ChSS), o čemž dnes nikdo nepochybuje [1]. Podívejme se ale na to, jak šel čas inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) u nemocných se srdečním selháním. Vzáli jsme pouze velké, mortalitní, randomizované, dvojité slepé studie, které byly publikovány v prestižních lékařských časopisech. Nekomentujeme studie po infarktu myokardu se sníženou ejekční frakcí, studie, které nesledovaly úmrtnost, ani studie, které měly pouze náhradní cíle – hemodynamické, echokardiografické či laboratorní ukazatele. U prvé studie jsme použili v názvu článku překlad CONSENSUS jako obecný souhlas a u poslední studie PARADIGM jako vzorec myšlení.

Inhibitory ACE

Inhibitor ACE enalapril byl použit v léčbě srdečního selhání v mortalitní studii **CONSENSUS**, která byla publikována v roce 1987. Zahrnula 253 nemocných a hodnotila vliv enalaprilu (2krát 20 mg) přidaného ke konvenční léčbě (digoxin a diuretika) u těžkého srdečního selhání NYHA IV. Studie musela být po roce předčasně ukončena pro zcela jasný pokles úmrtnosti po enalaprilu. Je zajímavé, že počet nemocných byl pouze 253, ale jasný výsledek tuto studii jednoznačně zařazuje jako první mortalitní studii s inhibitorem ACE u těžkého srdečního selhání [2].

Následovaly 2 studie, které byly publikovány ve stejném čísle The New England Journal of Medicine, a to studie SOLVD I a studie V-HEFT II. Studie **SOLVD I** (Tre-

atment Study) měla prověřit, zda léčba enalapilem snižuje mortalitu a morbiditu u chronického srdečního selhání (ChSS) funkční třídy NYHA II-III s ejekční frakcí (EF) levé komory $< 0,35$. Bylo zařazeno 2 569 pacientů, kteří museli tolerovat před zařazením dávku minimálně 2krát 2,5 mg enalaprilu s následnou titrací na dávku maximálně 2krát 10 mg vs placebo, doba sledování byla průměrně 41 měsíců. Výsledek byl opět jasně pozitivní pro enalapril, jak v poklesu mortality, tak recidiv zhoršeného ChSS. Obdobně jako ve studii CONSENSUS však nebylo ovlivněno náhlé úmrtí [3].

Studie **V-HEFT II** porovnávala účinek kombinace vazodilatačních léků hydralazinu (300 mg) s izosorbiddinitrátem (160 mg) oproti enalaprilu (2krát 10 mg). Bylo zařazeno 804 mužů s ChSS (vnitřní průměr levé komory v diastole $> 2,7$ cm/m² nebo EF $< 0,45$) se sníženou pracovní tolerancí, funkčně NYHA II-III, průměrná doba sledování 30 měsíců. Velmi zajímavé byly celkové výsledky. Enalapril ve srovnání s hydralazin-izosorbiddinitrátem snižoval statisticky významně pouze výskyt náhlého úmrtí, ale nesnížil mortalitu na terminální selhání. Hemodynamické ukazatele, ejekční frakce a pracovní kapacita byla více zlepšena při léčbě hydralazin-izosorbiddinitrátem [4].

Druhá studie **SOLVD II** (Prevention Study) sledovala, zda enalapril (2krát 2,5–10 mg) oproti placebo sníží mortalitu a morbiditu u asymptomatických pacientů s porušenou funkcí levé komory (NYHA I-II). Bylo zařazeno 4 228 pacientů, ejekční frakce $< 0,35$, kteří nebyli léčeni na chronické srdeční selhání. Nicméně diuretika při hypertenzi a digoxin při fibrilaci síní byly povoleny. Průměrná doba sledování byla 37 měsíců. Enalapril u pacientů s asymptomatickou poruchou funkce levé komory oddaloval vývoj srdečního selhání a snižoval počet hospitalizací. Nevýznamný pokles úmrtí byl dán lehkým stupněm srdečního selhání [5].

Další dvě studie se zabývaly otázkou velikosti dávky inhibitorů ACE u srdečního selhání. Prvá studie **NETWORK** měla zjistit vztah mezi různými dávkami enalaprilu a klinickými ukazateli srdečního selhání (úmrtí, hospitalizace ve vztahu k srdečnímu selhání a progresi onemocnění). Zařazeno bylo 1 532 pacientů se symptomatickým srdečním selháním (NYHA II-IV). Doba sledování byla 6 měsíců. Nemocní byli randomizováni do 3 skupin: enalapril 2,5 mg (skupina I), 5 mg (skupina II), 10 mg (skupina III). V studii nebylo prokázáno, že zvýšení dávky enalaprilu z 2krát 2,5 mg na 2krát 10 mg vedlo k významnému snížení úmrtnosti a zlepšení klinického nálezu [6].

Další studie **ATLAS** srovnávala účinek nízké a vysoké dávky ACE inhibitoru (lisinopril) u chronického srdečního selhání na celkovou, kardiovaskulární úmrtnost, počet hospitalizací, výskyt infarktu myokardu (IM) a hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris (AP). Zařazeno bylo 3 164 pacientů se středním až těžkým srdečním selháním. Nízkou dávkou (2,5–5 mg/den) dostávalo 1 596 a vysokou (32,5–35 mg/den) 1 568 nemocných. Doba sledování byla průměrně 48 měsíců, ostatní léčba byla standardní – diuretika, digoxin, ev. betablokátory.

Závěr studie byl, že vyšší dávka lisinoprilu v léčbě srdečního selhání neměla vliv na úmrtnost, ale byla účinnější než nižší dávka na výskyt sníženého počtu hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání [7].

Studie **CIBIS III** si položila otázku, čím začít v léčbě srdečního selhání, zdali inhibitorem ACE či betablokátozem, a poté přidat druhý lék. Randomizace 1 010 nemocných s EF < 35 % byla zahájena buď enalapilem do cílové dávky 2krát 10 mg nebo bisoprololem do dávky 10 mg. Po 6 měsících byl titrován druhý lék a bylo pokračováno v léčbě oběma přípravky. Primární cíl byla úmrtnost nebo hospitalizace. Závěr studie je takový, že je v podstatě jedno, kterou lékovou skupinou začneme, důležité je podávat jak inhibitor ACE, tak betablokátor současně, co nejdříve to klinický stav dovolí [8].

Studie s inhibitorem ACE – perindopilem se věnovala nemocným s poruchou diastolické funkce neboli srdečním selháním se zachovalou EF levé komory (HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction). Do studie **PEP-HF** bylo zahrnuto 850 nemocných starších 70 let. Diagnóza HFpEF byla stanovena na základě echokardiografie s EF mezi 0,4–0,5. Nemocní dostávali buď perindopril 4 mg nebo placebo. Primárním cílem byla úmrtnost či hospitalizace pro zhoršené ChSS. Po 12 měsících byla léčbou perindopilem statisticky nevýznamně ovlivněna mortalita, statisticky hraničně snížen primární cíl – mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání a statisticky významně sníženy neplánované hospitalizace pro srdeční selhání. Po dalších 24 měsících sledování však rozdíl v dosažení primárního cíle nebyl významný [9].

Blokátory receptorů 1 (AT₁) pro angiotenzin II (ARB, sartany)

Své místo v léčbě srdečního selhání si sartany postupně hledaly, studie byly převážně srovnávací s inhibitory ACE. Receptory AT₁ jsou odpovědné za většinu klinicky známých účinků angiotenzinu II, mají dle experimentálních studií výraznější farmakologický účinek než pouhá zábrana přeměny angiotenzinu I na angiotenzin II konvertujícím enzymem, ale to se klinicky zatím neprokázalo, jak ukazují následující studie.

První mortalitní studie srovnávající ACEI s ARB u chronického srdečního selhání je známa pod názvem **ELITE II**. Primárním cílem studie byla celková mortalita a hospitalizace, sekundárním cílem úmrtnost na náhlou smrt. Vstupním kritériem byl věk > 60 let, NYHA II-IV, EF $< 0,4$, digitalis nebo diuretika byla doporučena, léčba betablokátory byla součástí samostatné randomizace a celkově neměly být betablokátory u více než 25 % nemocných. Na léčbu kaptoprilem 3krát 50 mg bylo randomizováno 1 574 nemocných, na léčbu losartanem 1krát 50 mg 1 578 nemocných a průměrná doba sledování činila 555 dní. V kaptoprilové větvi zemřelo 250 (15,9 %) nemocných a v losartanové 280 (17,7 %) nemocných ($p = 0,16$). Kombinovaný primární cíl se vyskytl u 707 (45 %) nemocných léčených kaptoprilem a u 752 (48 %) léčených losartanem ($p = 0,21$). Z pohledu úmrtnosti nebo hospitalizací nebyl losartan lepší

než kaptopril. Výskyt kašle potvrzuje předchozí údaje o nižším výskytu tohoto nežádoucího účinku po losartanu než po kaptoprilu. Otázkou je, zdali by neutrální výsledek byl stejný, kdyby dávkování losartanu bylo také 150 mg jako u kaptoprilu [10].

Studie **Val HeFT** (Valsartan Heart Failure Trial) je dosud největší studií s ARB u srdečního selhání, zařazeno bylo 5 010 nemocných a sledování byli průměrně 23 měsíců. Hodnotila dlouhodobý efekt blokátoru receptoru pro angiotenzin II valsartanu přidaného ke standardní terapii srdečního selhání, včetně ACEI, nejednalo se tedy o srovnání ACEI vs ARB, ale o jejich kombinaci. Úmrtí z jakékoliv příčiny nebylo ovlivněno přidáním valsartanu. Výskyt kombinovaného cíle mortalita + morbidita byl však ve skupině léčené valsartanem o 13,2 % nižší, což bylo způsobeno především snížením počtu hospitalizací pro srdeční selhání. Léčba valsartanem ve srovnání s placebem vedla k signifikantnímu zlepšení NYHA klasifikace, ke zvýšení ejekční frakce, zmírnění symptomů srdečního selhání a ke zlepšení kvality života. Nicméně při post hoc analýze podskupin byl zjištěn nežádoucí vliv kombinace ACE inhibitoru, betablokátoru a valsartanu na výskyt kombinovaného ukazatele mortality a morbiditu a zvýšil pochybnosti o bezpečnosti této specifické trojkombinace. Pro léčbu srdečního selhání je tedy doporučena kombinace blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron (ACEI nebo ARB) + betablokátor. Pokud pacient netoleruje betablokátor a také blokátor mineralokortikoidních receptorů, může být zvážena kombinace ACEI + ARB, za pečlivého klinického a laboratorního sledování [11].

Další rozsáhlý program s ARB nazvaný **CHARM** studoval vliv kandesartanu 32 mg vs placebo u nemocných se srdečním selháním a zahrnul 3 studie s cílem zjistit, zda léčba kandesartanem u pacientů s chronickým srdečním selháním může snížit mortalitu a morbiditu. Prvá studie měla prokázat, zda u pacientů, kteří netolerují inhibitory ACE, vede léčba kandesartanem ke zlepšení klinických výsledků. Druhá studie sledovala, zdali přidání kandesartanu k ACE inhibitoru má příznivý efekt na zlepšení klinické prognózy. Poslední studie měla zjistit, zda přidání kandesartanu ke stávající léčbě u srdečního selhání se zachovalou EF (HFpEF) vede ke zlepšení klinických výsledků. Zařazeno bylo celkem 7 601 pacientů ze 3 rozdílných skupin:

- pacienti (n = 2 028) s ejekční frakcí < 40 %, kteří neužívali inhibitor ACE pro jeho nesnášenlivost
- pacienti (n = 2 548), kteří souběžně užívali inhibitor ACE
- pacienti (n = 2 028) s ejekční frakcí > 0,4

Medián sledování 37,7 měsíců, nejméně 2 roky. Závěry jednotlivých studií byly tyto:

- Kandesartan je velmi dobře tolerován u pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří netolerují ACE inhibitory, a snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.
- Přidání kandesartanu ke stávající léčbě inhibitory ACE vede k dalšímu významnému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod.

- Kandesartan má u pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí > 40 % preventivní vliv na počet hospitalizací pro srdeční selhání [12].

Studie **I PRESERVE** testovala vliv irbesartanu na prognózu nemocných se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Bylo randomizováno 4 128 nemocných starších 60 let, funkčně NYHA II-IV, s ejekční frakcí $\geq 0,45$ a vyšší. Byl jim podáván buď 300 mg irbesartanu nebo placebo. Primárním cílem bylo celkové úmrtí nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin, sekundární cíle byly úmrtí, hospitalizace na srdeční selhání, kvalita života. Doba sledování byla průměrně 50 měsíců a ve všech ukazatelích byl výsledek neutrální, tzn. že irbesartan ve srovnání s placebem u nemocných se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí nezlepšil žádný sledovaný cíl [13].

Poslední z mortalitních studií se sartany byla studie **HEAAL**, která podobně jako studie **ATLAS** s lisinapilem sledovala velikost dávky losartanu (malá 50 mg vs velká 150 mg) na klinické ukazatele u srdečního selhání. Bylo randomizováno 3 846 nemocných NYHA II-IV s $\leq$ EF 0,4, kteří netolerovali ACEI. Primární cíl bylo úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání. Výsledkem studie bylo, že vyšší dávka 150 mg losartanu byla ve všech sledovaných ukazatelích příznivější než nižší dávka 50 mg. Nežádoucí účinky hypotenze, hyperkalemie či zhoršení renálních funkcí byly pozorovány více u vyšší dávky, ale bez nutnosti přerušení studie [14].

Žádná z výše uvedených studií neprokázala výraznější příznivý vliv na mortalitu ARB (sartany) ve srovnání s inhibitory ACE, a tedy neodpověděla jednoznačně na otázku, které lékové skupiny (ACEI vs ARB) je příznivější pro nemocné s porušenou funkcí myokardu. Je samozřejmé, že ARB mají podobný příznivý vliv na mortalitu i morbiditu jako inhibitory ACE. Proto jsou v doporučeních pro léčbu srdečního selhání ARB (sartany) indikovány v případech, v nichž nemocný netoleruje ACEI (kašel, angioedém v anamnéze). Kombinace ACEI a ARB není doporučována hlavně pro nežádoucí účinky (pokles TK, zhoršení renálních funkcí), i když výsledky výše uvedených studií **Val-HeFT** a **Charm Added** tuto kombinaci prověřily jako prospěšnou. Dávka ARB by měla být co nejvyšší, kterou nemocný toleruje.

Blokátory mineralokortikoidních receptorů

Další sledovanou lékovou skupinou u srdečního selhání jsou blokátory mineralokortikoidních receptorů (pro aldosteron) – spironolakton a eplerenon. Aldosteron hraje má důležitou roli v patofyziologii ChSS, zvyšuje retenci sodíku, ztrátu hořčíku, draslíku, zvyšuje sympatickou a snižuje parasympatickou aktivitu, zvyší myokardiální a cévní fibrózu, dysfunkci baroreceptorů.

Prvá studie **RALES** byla publikována již v roce 1999, hodnotila účinnost spironolaktonu na morbiditu a mortalitu u těžkého srdečního selhání. Zařazeno bylo 1 663 pacientů, průměrný věk 65 let, funkčně NYHA III-IV, a EF < 0,35. Nemocní dostávali v té době standardní léčbu (ACE inhibitory, diuretika a digoxin) a byli randomizováni buď do sku-

piny se spironolaktonem 25–50 mg/den nebo s placebem. Studie byla předčasně ukončena po 2 letech, protože nemocní, kteří užívali spironolakton, měli lepší přežívání ve srovnání s placebem. Celková mortalita byla o 27 % nižší ve skupině, která užívala spironolakton. Ve skupině pacientů, kteří užívali spironolakton, byl zaznamenán rovněž nižší počet hospitalizací. Gynekomastie se objevila u 8,5 % pacientů, kteří užívali spironolakton, vs 1,5 % pacientů, kteří užívali placebo. Spironolakton přidáný k léčbě inhibitory ACE významně snižoval úmrtnost u těžkého srdečního selhání [15].

Do studie **EMPHASIS HF** bylo zařazeno 2 737 nemocných se srdečním selháním s EF < 0,35 a funkční třídy NYHA II. Nemocní byli randomizováni na léčbu eplerenonem (25–50 mg) či placebem přidáním ke standardní léčbě ChSS. Primárním cílem bylo sledování kardiovaskulárního úmrtí či hospitalizace pro srdeční selhání. Studie byla také předčasně ukončena po 21 měsících pro jasné pozitivní vliv eplerenonu a snížení primárního cíle ve srovnání s placebem (18,3 % vs 25,9 %). Studie jasně ukázala příznivý vliv blokády mineralokortikoidních receptorů eplerenonem u nemocných s mírným srdečním selháním [16].

Studie **TOPCAT** se věnovala nemocným se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí > 45 %. Bylo zařazeno 3 445 nemocných, kteří dostávali buď spironolakton (15–45 mg) či placebo. Primární cíl byl opět složený (kompozitní) z úmrtí z KV příčin, srdeční zástavy či hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání. Průměrná doba sledování byla 40 měsíců a veškeré ukazatele složeného cíle byly obdobné po intervenci spironolaktonem či po placebo, pouze hraničně významně ($p < 0,04$) byly sníženy hospitalizace pro srdeční selhání po spironolaktonu. Závěr studie byl, že spironolakton neovlivnil primární cíl, zvýšil hladinu draslíku a snížil hospitalizace pro srdeční selhání [17].

Přímý inhibitor reninu

Dalším možným léčebným krokem vycházejícím z patofyziologických podkladů aktivace systému RAA byla hypotéza blokády reninu, který štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I a inhibice reninu zamezí tvorbě angiotenzinu II.

Zkoumaným léčebným přípravkem byl aliskiren (přímý blokátor reninu) ve studii **ASTRONAUT** u nemocných se srdečním selháním s EF < 0,4 či zvýšenými hladinami natriuretických peptidů (BNP či NT-proBNP) a známkami převodnění. Randomizováno bylo 1 639 nemocných do skupin s podáváním aliskirenu (150–300 mg) či placeba přidáním ke standardní léčbě. Primární cíl byl složený z KV úmrtí či hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání po 6 a 12 měsících. Závěr studie byl takový, že aliskiren neovlivnil ve srovnání s placebem primární cíl ani další KV ukazatele a není doporučen do léčby srdečního selhání [18].

Duální inhibitory systému RAA a neprilysinu (ARNi)

Poslední sledovanou léčebnou skupinou, která ovlivňuje nejen systém RAA, ale také blokuje neprilysin – neutrální

endopeptidázu, která štěpí endogenní vazodilatační peptidy. Inhibice neprilysinu zvyšuje vazodilataci. První velká studie byla provedena v roce 2002 s omapatrilátem (enalapril s inhibicí neprilysinu) s názvem **OVER-TURE**. V této studii byl srovnáván omapatrilát (1krát 10–20 mg) s enalapilem (2krát 2,5–5 mg) u 5 770 nemocných se srdečním selháním s EF < 0,3 a funkční třídou NYHA II–IV. Doba sledování byla průměrně 14 měsíců, primární cíl byl složený z mortality z různých příčin a hospitalizace z důvodu srdečního selhání. Primární cíl byl zaznamenán u 973 pacientů léčených enalapilem a u 914 pacientů léčených omapatrilátem ($p = 0,187$). Angioedém se vyskytl u 24 (0,8 %) pacientů léčených omapatrilátem a po enalaprilu u 14 (0,5 %) pacientů. Ve srovnání s léčbou ACE inhibitory omapatrilát snižoval počet úmrtí a rehospitalizací z důvodu srdečního selhání, ale nesnížil mortalitu z různých příčin a riziko primárních klinických příhod. Pro vyšší výskyt angioedému po omapatrilátu nebyl tento zařazen do léčby ChSS [19].

Nejnovější studie, která byla prezentována v loňském roce na kongresu Evropské kardiologické společnosti, testovala nový duální inhibitor neprilysinu a valsartan, zatím označený jako **LCZ696** s enalapilem u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. Jednalo se o dvojité slepou studii **PARADIGM-HF** u 8 442 nemocných se srdečním selháním NYHA klasifikace II, III a IV a ejekční frakcí < 0,4. Nemocní dostávali LCZ696 (2krát 200 mg) nebo enalapril (2krát 10 mg) přidané ke standardní medikaci. Primární cíl byl složený – kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro první srdeční selhání. Studie byla ukončena předčasně podle předepsaných pravidel při průměrné době sledování 27 měsíců pro jasný prospěch z léčby LCZ696. V době ukončení se primární cíl vyskytl u 914 nemocných (21,8 %) ve LCZ696 skupině a u 1 117 nemocných (26,5 %) ve skupině léčené enalapilem ($p < 0,001$). LCZ696 ve srovnání s enalapilem snižoval riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 21 % ($p < 0,001$) a snižoval symptomy srdečního selhání ($p = 0,001$). Ve skupině léčené LCZ696 bylo více hypotenzí a nezávažných angioedémů, ale menší výskyt renálního selhání, hyperkalemie a kašle než ve skupině léčené enalapilem. LCZ696 byl významně účinnější než enalapril ve snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání [20].

Snažili jsme se podat stručný přehled mortalitních studií blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron, které byly v průběhu 28 let publikovány.

Závěry pro praxi

- Inhibitory ACE stále zůstávají zlatým standardem léčby chronického srdečního selhání od asymptomatické dysfunkce levé komory až po těžké srdeční selhání (NYHA I–IV) a mají se kombinovat s betablokátory.
- V případě intolerance ACEI použijeme blokátory AT1 receptorů angiotenzinu II (sartany), které mají jen o málo méně důkazů než ACEI ale jsou stejně účinné v léčbě srdečního selhání.

- Obě lékové skupiny, inhibitory ACE i sartany, by měly být titrovány do maximálně tolerovaných dávek a měly by být spolu kombinovány jen ve výjimečných situacích.
- Blokátory mineralokortikoidních receptorů jsou jasně indikovány u mírného až těžkého srdečního selhání (NYHA II-IV) spolu s inhibitory ACE či sartany a betablokátory při laboratorních kontrolách kalemie a renálních funkcí.
- Všechny studie se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) neprokázaly, že by inhibice RAAS ve srovnání s placebem byla prospěšnější pro prognózu nemocných s ChSS.
- Přímý inhibitor reninu aliskren nemá větší účinnost než placebo.
- Duální inhibitory RAAS a neutrálních peptidáz měly rozdílné výsledky. Zatímco omapatrilát (enalapril a inhibice neprilysinu) měl neutrální výsledky s vyšším výskytem angioedému a nebyl doporučen do léčby srdečního selhání, nový léčebný přípravek LCZ696 (valsartan + inhibice neprilysinu) byl významně účinnější než enalapril a nastoluje otázku, zdali do budoucna nenahradí inhibitory ACE. Ale tato cesta nebude snadná – vyžaduje další randomizované mortalitní studie a ekonomickou rozvahu.

Literatura

1. McMurray JJ. CONSENSUS to EMPHASIS: the overwhelming evidence which makes blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system the cornerstone of therapy for systolic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2011; 13(9): 929–936.
2. 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.
3. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 293–302.
4. Cohn JN, Johnson G, Zeishe 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.
5. The SOLVD investigators. Effect of 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.
6. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: A dose comparison. *Eur Heart J* 1998; 19(3): 481–489.
7. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. ATLAS Study Group. The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100(23): 2312–2318.
8. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16): 2426–2435.
9. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338–2345.
10. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355(9215): 1582–1587.
11. Cohn JN, Tognoni GA. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *New Engl J Med* 2001; 345(23): 1667–1675.
12. Pfeffer MA, Swedberger K, Granger CB et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362(9386): 759–766.
13. Massie BM, Carson PE, McMurray JJV et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23): 2456–2467.
14. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K et al. HEAAL Investigators. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374(9704): 1840–1848.
15. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of Spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–717.
16. 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.
17. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann FA et al. TOPCAT Investigators. Spirolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1383–1392.
18. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ et al. ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of Aliskiren on Postdischarge Mortality and Heart Failure Readmissions Among Patients Hospitalized for Heart Failure. *JAMA* 2013; 309(11): 1125–1135.
19. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. OVERTURE Study Group. 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.
20. 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.

Tento článek věnujeme krásnému jubileu významného českého lékaře kardiologa a našeho učitele, hlavně v oblasti srdečního selhání, profesora MUDr. Jiřího Widimského, DrSc., FESC, kterého si nesmírně vážíme. Milý pane profesore, děkujeme a přejeme dobré zdraví a vše dobré.

Vaši Jiří, Lenka a Jindra z Brna

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

✉ jvitovec@med.muni.cz

I. interní kardio-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 27. 2. 2015

Přijato po recenzi 8. 4. 2015