

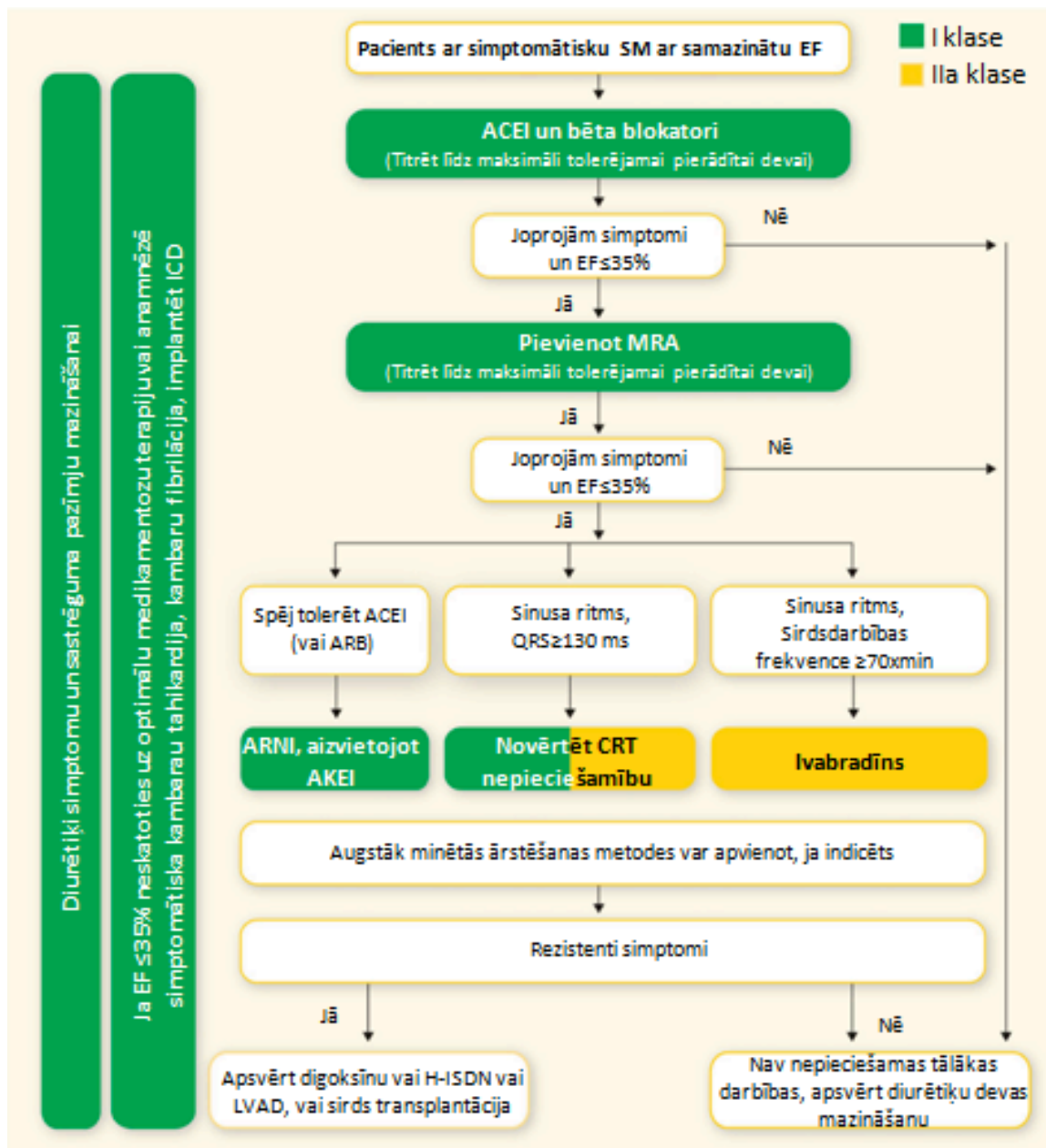
Angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitori (ARNI) hroniskas sirds mazspējas ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju ārstēšanā

Sagatavojuši darba grupa: Prof. A.Ērglis, prof. A. Kalvelis, prof. O. Kalējs, prof. P. Stradiņš, dr. med. I. Mintāle, S. Jēgere, G. Kamzola, A. Rudzītis

Hroniskas sirds mazspējas pacientiem samazināta sirds funkcija un traucēta audu, tai skaitā nieru, asinsapgāde veicina simpātiskās nervu sistēmas un renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) aktivāciju. Savukārt šo sistēmu aktivācija izraisa perifēru vazokonstrikciju, nātrija un ūdens aizturi, sirdsdarbības frekvences un kontraktilitātes pieaugumu, kas īslaicīgi mobilizē organismu pret sirds bojājumu, sirds minūtes tilpuma kritumu un hipoperfūziju, bet ilgtermiņā izraisa kardiomiocītu hipertrofiju, fibrozi un sirds remodelāciju. Šo sistēmu pārmērīgo aktivitāti iespējams koriģēt ar beta blokatoriem, angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem (AKE-I), kā arī minerālkortikoidu receptoru antagonistiem (MRA), kuri jau ilgu laiku ir hroniskas sirds mazspējas ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju ārstēšanas pamatmedikamenti (I rekomendāciju klase, A pierādījumu līmenis).

Hroniskas sirds mazspējas gadījumā RASS un simpātiskās nervu sistēmas hiperaktivitātei pretēji darbojas arī daudzas vazoaktīvas vielas, sekmējot vazodilatāciju, diurēzi un samazinot fibrozes attīstību. Pieaugot kreisā kambara beigu diastoliskajam spiedienam vai pieaugot kreisā kambara tilpuma pārslodzei, miocīti izstrādā nātrijurētiskos peptīdus. To molekula tiek sintezēta kā preprohormons (pre-proB-tipa nātrijurētiskais peptīds), no kura atbrīvojoties signālpeptīdam veidojas prohormons (proBNP), kuru cirkulējošās endoproteāzes sašķeļ divos polipeptīdos – bioloģiski neaktīvā N termināla pro-B tipa nātrijurētiskā peptīdā (NT-proBNP) un fizioloģiski aktīvā BNP. Cirkulācijā atrod 3 galvenās formas: bioloģiski aktīvo BNP (32 aminoskābes), bioloģiski neaktīvo NT-proBNP, (76 aminoskābes), kā arī prohormonu proBNP (10% no BNP bioloģiskās aktivitātes), kā arī modificētas un saīsinātas formas. Nātrijurētiskie peptīdi savu bioloģisko aktivitāti nodrošina saistoties ar nātrijurētisko peptīdu A, B un C receptoriem (NPR) mērķa orgānos. ANP un BNP saistās pie NPR-A, kuri ir plaši ekspresēti endotēlija šūnās un nierēs. Nierēs tie palielina GFĀ, veicinot diurēzi un nātrijurēzi, samazina RASS aktivitāti, palielina endotēlija caurlaidību, izraisa arteriālu un venozu dilatāciju, samazinot sirds pirmsslodzi un pēcslodzi, samazina asinsspiedienu, inhibē miokarda hipertrofijas un fibrozes attīstību, kā arī sirds remodelāciju. CNP saistās pie NPR-B, kas plaši ekspresēts endotēlija gludās muskulatūras šūnās, veicina vazodilatāciju, inhibē vazopresīna izdalīšanu, inhibē sirds remodelāciju, samazina simpātisko tonusu. Diemžēl hroniskas sirds mazspējas gadījumā nātrijurētisko peptīdu sistēma vairāku iemeslu dēļ nav pietiekami efektīva. Vispirms tā ir samazināta bioloģiski aktīvu nātrijurētisko peptīdu pieejamība, jo ir samazināta to produkcija, kā arī pieaug to degradācija. Otrkārt, hroniskai sirds mazspējai raksturīga samazināta mērķa orgānu reakcija uz nātrijurētiskajiem peptīdiem, un treškārt, to darbību nomāc antagonistisko sistēmu (SNS, RAAS un endotēlīns-1) hiperaktivitāte.

1. attēls. Sirds mazspējas ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju ārstēšanas algoritms.



2013. gadā noslēdzās PARADIGM-HF pētījums, kurš pierādīja jaunas medikamentu grupas – angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitoru (ARNI) (sakubitriils/valsartāns) pārkumu pār enalaprila terapiju pacientiem ar II-IV FK (NYHA) hronisku sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izsviedes frakciju. Šajā pētījumā, kurš pārliecinošo rezultātu dēļ tika pārtraukts priekšlaicīgi, angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitori, salīdzinot ar šobrīd visvairāk izpētīto angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru enalaprilu, kardiovaskulāru nāvi vai hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ samazināja par 20%, kardiovaskulāru nāvi par 20%, pirmreizēju hospitalizāciju sirds mazspējas pasliktināšanās dēļ par 21% un jebkura cēloņa izraisītu nāvi par 16%. Tāpat ARNI grupā retāk novēroja sirds mazspējas funkcionālās klases pasliktināšanos. Randomizācijas brīdī 82% pacientu

lietoja diurētiskus, 94% beta blokatorus, 58% minerālkortikoīdu receptoru antagonistus (MRA). Salīdzinājumā ar citiem sirds mazspējas pētījumiem, PARADIGM-HF pacienti daudz biežāk saņēma gan beta blokatorus, gan mineralokortikoīdu receptoru antagonistus. Kā liecina pētījuma rezultāti, lai izvairītos no 1 hospitalizācijas vai 1 nāves gadījuma, ar ARNI jāārstē 21 pacients 27 mēnešus ilgi (NNT=21). Balstoties uz PARADIGM-HF pētījumu, ARNI 2016. gadā tika iekļauti Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai ar I rekomendāciju klasi un B pierādījumu līmeni, aizvietojot AKE-I vai ARB AKE-I nepanesamības gadījumā, pacientiem ar sirds mazspēju ar samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju, ja pacientiem uz optimālas terapijas fona ar maksimāli tolerējamām beta blokatoru, AKE-I un MRA devām joprojām saglabājas sirds mazspējas simptomi.

ARNI satur angiotensīna receptoru blokatoru valsartānu un neprilizīna inhibitoru sakubitrilu. Neprilizīns (saukts arī enkefalināze, neitrālendopeptidāze, vazopeptidāze, atriopeptidāze) ir ar membrānu saistīta endopeptidāze, kas atrodas daudzos audos, bet visvairāk nierēs. Neprilizīns degradē daudzus vazoaktīvus peptīdus - nātrijurētiskos peptīdus, adrenomedulīnu, bradikinīnu, substanci P u.c., kamēr šī enzīma inhibīcija potencē šo peptīdu darbību, izraisot vazodilatāciju un samazinot neirohumorālo aktivāciju, hipertrofijas un fibrozes attīstību, kā arī nātrija aizturi, taču tas degradē arī peptīdus ar pārsvarā vazokonstriktīvām īpašībām – angiotensīnu I un II un endotelīnu-1. Neprilizīna izolēta inhibīcija, paaugstina ne tikai nātrijurētisko peptīdu, bet arī angiotensīna II līmeni, kā arī endotelīnu, vazopresīnu, bradikinīnu u.c., kas potenciāli varētu nomākt nātrijurētisko peptīdu efektus. Medikamenta sastāvā esošais valsartāns, savukārt, bloķējot angiotensīna II 1. tipa receptorus, nomāc angiotensīna II kaitīgo ietekmi uz sirds un asinsvadu sistēmu un nierēm – samazina vazokonstrikciju, nātrija un šķidruma aizturi, kā arī hipertrofijas un fibrozes attīstību. Savukārt neprilizīna inhibitoru sakubitrilu kombinējot ar angiotenzīna receptoru blokatoru, netiek inhibēts angiotenzīnu konvertējošais enzīms, kas arī noārda bradikinīnu, tādejādi mazinot angioedēmas risku. Tā kā neprilizīna inhibīcijas ietekmē BNP līmenis pieaug, lietojot ARNI, tā noteikšana terapijas efektivitātes izvērtēšanai nav lietderīga. Šajā gadījumā priekšroka dodama peptīda neaktīvajai formai NT-proBNP.

Arī ARNI grupas medikamenti, līdzīgi kā beta blokatori, AKE-I vai ARB, būtu jāturpina arī kreisā kambara izviedes frakcijai terapijas rezultātā uzlabojoties virs 40%, izņemot gadījumus, kad sirds mazspējas ar samazinātu izviedes frakciju cēlonis ir bijis pilnībā novēršams, piemēram, tahikardijas inducēta kardiomiopātija.

ARNI lietošanas indikācijas:

II-IV FK (NYHA) simptomātiska sirds mazspēja ar samazinātu kreisā kambara izviedes frakciju ($EF \leq 35\%$), ja pacients pirms tam saņēmis optimālu sirds mazspējas medikamentozu terapiju ar maksimāli tolerējamām beta blokatoru, AKE-I (vai ARB) un MRA devām un panes AKE-I terapiju.

Priekšnosacījumi ARNI lietošanai:

- sirds mazspējas simptomi II-IV FK (NYHA)
- $EF \leq 35\%$
- $BNP \geq 150$ pg/ml vai $NT\text{-}proBNP \geq 400$ pg/ml
- $aGF\bar{A} \geq 30$ ml/h/1.73 m²
- $SAS \geq 100$ mmHg

ARNI uzsākami 36 h pēc pēdējās AKE-I devas. Dozēšana atkarīga no iepriekšējās AKE-I devas. Ja pacients lietojis nelielu AKE-I devu, tad sakubitrilu/valsartānu uzsāk devā 24/26 mg 2 reizes dienā, ja mērķa devas – 49/51 mg 2 reizes dienā, ik pēc 2-4 nedēļām devu palielinot ar mērķi sasniegt 97/103 mg 2 reizes dienā.

Biežākās blaknes:

- Simptomātiska hipotensija
- Hiperkaliēmija
- Nieru funkcija pasliktināšanās

ARNI lietošanas kontrindikācijas:

- Vienlaicīga lietošana ar AKE-I
- Vienlaicīga lietošana ar ARB
- Vienlaicīga lietošana ar aliskirēnu saturošiem medikamentiem pacientiem ar cukura diabētu vai $aGF\bar{A} < 60$ ml/min/1,73 m²
- Anamnēzē zināma angioedēma, kas saistīta ar AKE-I vai ARB lietošanu
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma
- Grūtniecība
- Paaugstināta jutība pret valsartānu, sakubitrilu vai citām sastāvdaļām
- Smaga aknu mazspēja, biliāra ciroze vai holestāze

Sāisinājumi:

ANP – ātriju nātrijurētiskais peptīds
AKE-I – angiotensīnu konvertējošā enzīma konvertāze
ARB – angiotensīna receptoru blokatori
ARNI – angiotensīna receptoru neprilizīna inhibitori
CNP – C tipa nātrijurētiskais peptīds
EF – izsviedes frakcija (no angļu val, *ejection fraction*)
GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums
BNP - B tipa nātrijurētiskais peptīds
MRA – minerālkortikoīdu receptoru antagonisti
NPR – nātrijurētisko peptīdu receptori
NT-proBNP – N termināla BNP
NYHA – *New York Heart Association*
RAAS - renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma
SAS – sistoliskais asinsspiediens

Atsauces:

1. Braunwald E, The path to an Angiotensin Receptor Antagonist-Neprilysin Inhibitor in the Treatment of Heart Failure, *J Am Coll Cardiol*, 2015; 17;65(10):1029-41
2. Díez J., Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy, *Eur J Heart Fail*, 2017; Feb;19(2):167-176
3. King JB, Bress Ap, Reese AD, Munger MA, Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review, *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015; 35:823-837
4. Mangiafico S et al, Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *Eur Heart J*, 2013; 34: 886-893
5. McMurray JJ, Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances, *Eur J of Heart Fail*, 2015, 17:242-247
6. McMurray JJ, Packer M et al, Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure, *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004
7. McMurray JJ, Packer M et al, A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure, *Eur Heart J*, 2015; 14;36(7):434-9
8. McMurray JJ, Packer M et al, Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF), *Eur J of Heart Fail*, 2013, 15:1062-1073
9. Packer M, McMurray JJ et al, Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with enalapril on the risk of Clinical Progression in Surviving patients with Heart Failure, *Circulation*, 2015; 131(1):54-61
10. Ponikowski P, Voors AA et al, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *Eur Heart J*, 2016; 14;37(27):2129-2200
11. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V, The natriuretic peptides system in the pathophysiology of the heart failure: from molecular basis to treatment, *Clin Sci*, 2016; 130 (2):57-77
12. Yancy CW, Januzzi JL et al, 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, *J Am Coll Cardiol*, 2018, 70 (2): 201-230