proLékaře.cz | 30.8.2025

Má sakubitril-valsartan u pacientů se srdečním selháním antiarytmický nebo proarytmický efekt?

F. Málek
Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Souhrn
Antagonista receptoru angiotenzinu a inhibitor neprilysinu sakubitril-valsartan prokázal v randomizované komparativní klinické studii PARADIGM-HF snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání ve srovnání se standardní terapií enalaprilem. Snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo z části dáno poklesem rizika náhlé srdeční smrti. Snížení rizika náhlé smrti může být způsobeno nepřímým antiarytmickým efektem, který je vysvětlován reverzní komorovu remodelací a snížením rozsahu myokardiální fibrózy. Navzdory těmto faktům, některé práce přinesly informace o potenciálně proarytmickém efektu sakubitril-valsartanu.

Klíčová slova
srdeční selhání – sakubitril-valsartan – komorové arytmie

Does sacubitril-valsartan have an antiarrhythmic or a pro-arrhythmic effect in patients with heart failure?

Abstract
Angiotensin receptor and neprilysin inhibitor sacubitril-valsartan has been shown to reduce the risk of cardiovascular mortality and the risk of heart failure hospitalisations compared to the standard treatment with enalapril in the PARADIGM-HF randomised comparative clinical outcome study. The cardiovascular mortality risk reduction was caused in part by the reduction of the risk of sudden cardiac death. The sudden death risk reduction may be caused by the indirect antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan, which is explained by a reverse ventricular remodelling and a decrease in the extent of myocardial fibrosis. Despite these facts, some papers have brought information about the potential pro-arrhythmic effect of sacubitril-valsartan.

Key words
heart failure – sacubitril-valsartan – ventricular arrhythmias

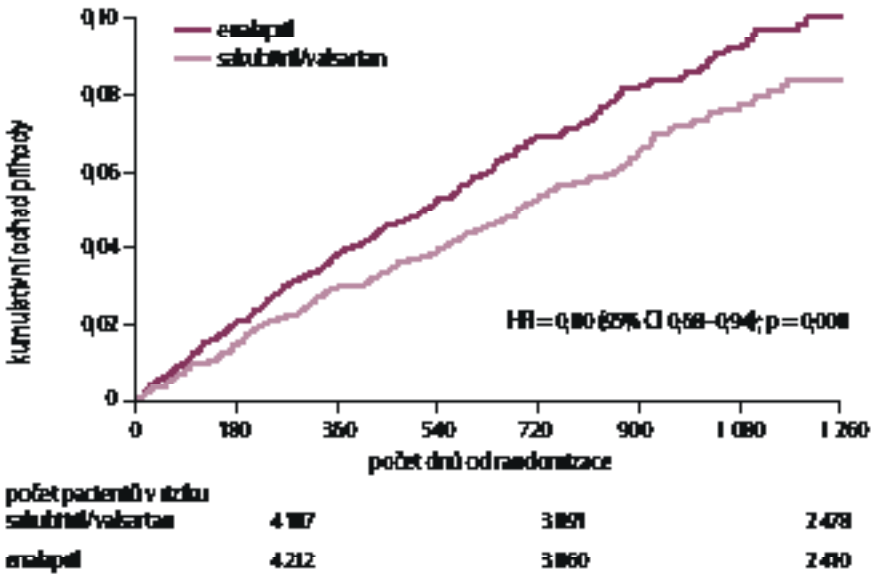
Úvod

Ve studii PARADIGM-HF (the Prospective comparison of angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) byl prokázán efekt sakubitril-valsartanu (S-V) na snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (SS) ve srovnání s inhibitorem enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) enalaprilem [1]. Většina úmrtí ve studii (> 80 %) bylo úmrtí z KV příčin a S-V snížil toto riziko ve srovnání s enalaprilem významně (HR 0,80; p < 0,001). S-V ve srovnání s enalaprilem snížil významně riziko náhlé srdeční smrti ze všech KV příčin umrtí (HR 0,80; p = 0,008) a riziko úmrtí pro zhoršení SS (HR 0,79; p = 0,034) (obr. 1) [2]. Efekt S-V na snížení KV mortality, tedy snížení rizika náhlé srdeční smrti, ale i snížení rizika úmrtí na progresi SS, je mimo jiné vysvětlován větším efektem S-V na zmenšení rozsahu myokardiální fibrózy, které bylo hodnoceno snížením koncentrace biomarkerů extracelulární matrix. To ukázala subanalýza studie PARADIGM-HF u pacientů s chronickým SS a sníženou ejekční frakcí (Heart Failure with reduced Ejection Fraction – HFrEF) – koncentrace biomarkerů remodelace a myofibrózy, např. aldosteronu, solubilního receptoru sST2, inhibitoru tkáňových metaloproteináz TIMP-1, Galectinu-3 a prokolagenu PINP a PIIIP byla u pacientů s HFrEF na začátku studie zvýšena a koncentrace těchto biomarkerů byla snížena ve skupině léčené S-V významněji než ve skupině s enalaprilem [3]. Významné výsledky S-V na snížení rizika úmrtí z KV příčin, a tedy i rizika náhlé srdeční smrti, mohou být také vysvětleny jeho pozitivním efektem na reverzní remodelaci srdce [4,5]. Snížení rizika náhlé srdeční smrti při terapii S-V přisuzují někteří autoři potenciálnímu nepřímému antiarytmiickému efektu S-V [6–8]. Kromě prací prokazujících pozitivní efekt S-V na snížení rizika život ohrožujících arytmií se v literatuře objevily články o opačném, tedy potenciálně proarytmogenním účinku S-V u pacientů s HFrEF [9–11]. Podívejme se na tyto články, ukazující jak antiarytmický, tak potenciálně proarytmický efekt S-V, podrobněji.

Efekt S-V na snížení rizika komorových tachykardií

Ve studii de Diega et al, která byla publikována v Heart Rhythm v roce 2018, autoři ukázali, že změna terapie z ACEI (ramipril) nebo ARB (val-

proLékaře.cz | 30.8.2025



Obr. 1. Studie PARADIGM-HF – snížení rizika náhlé srdeční smrti [2].

Tab. 1. Efekt sakubitril-valsartanu na výskyt komorových tachykardií [6].

Klinická charakteristika	n = 120, NYHA II, EF LK 30 %	
věk	69	± 8
muži/ženy	91/29	76/24 %
ICHS	98	82 %
BB	98 %	
MRA	97 %	
AA terapie	30 %	
ICD	56 %	
ICD + CRT	44 %	
primární prevence	65 %	
sekundární prevence	35 %	

EF LK – ejekční frakce levé komory, ICHS – ischemická choroba srdeční, BB – betablokátory, MRA – antagonista minirealokortikoidních receptrorů, AA – antiarytmická, ICD – implantabilní defibrilátor, ICD + CRT – implantabilní defibrilátor + resynchornizační léčba

sartan) na S-V byla u pacientů s HFrEF s průměrnou ejekční frakcí levé komory (EF LK) 30 % spojena s významným snížením výskytu komorových tachykardií a adekvátních výbojů při domácí monitoraci pomocí implantabilního defibrilátoru (implantable cardioverter defibrillator – ICD). Do studie bylo zařazeno 120 pacientů s HFrEF (76 % muži) a ICD (u 65 % indikace z primární prevence náhlé smrti, u 35 % v sekundární prevenci). Ischemickou etiologii srdeční dysfunkce mělo 82 % pacientů. Pacienti byli na optimální farmakoterapii (tab. 1) [6].

Výskyt arytmií byl hodnocen ze záznamů ICD po dobu 9 měsíců na terapii ACEI/ARB a poté po dobu 9 měsíců po změně terapie na S-V. Terapie betablokátory (BB) a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) zůstala po dobu studie bez změny. Terapie S-V byla spojena s významným zlepšením EF LK, funkční třídy NYHA a se snížením koncentrace NT-proBNP (tab. 2) [6]. Došlo k statisticky významnému zmenšení rozměru levé komory (endiastolický rozměr levé komory). Došlo k významnému poklesu krevního tlaku a ke snížení tepové frekvence.

Výskyt komorových arytmií byl hodnocen dvěma nezávislými elektrofyziology. V této studii terapie S-V byla spojena se snížením výskytu adekvátních výbojů ICD, výskytu setrvalých i nesetrvalých komorových tachykardií (KT a NSKT) a i ke zkrácení trvání NSKT (tab. 3) [6]. Kromě toho se snížil počet komorových extrasystol (KES) a zvýšilo se procento biventrikulární stimulace u pacientů se srdeční resynchronizační léčbou (cardiac resynchronization therapy – CRT) (44 % pacientů). Studie ukázala trend ke snížení výskytu paroxysmální fibrilace síní (FS), rozdíl ale nebyl statisticky významný.

Všichni pacienti v této studii byli na optimální farmakoterapii a přístrojové léčbě SS. Vysoké procento pacientů bylo léčeno BB a MRA.

Pokud se podrobně podíváme na metodiku práce, zjistíme, že pacienti zařazení do studie byli selektováni ze specializované ambulance SS ve funkční třídě NYHA ≥ II, s EF LK ≤ 40 %, měli ICD a byli na optimální farmakoterapii, zahrnující BB, MRA a ACEI/ARB. Po dobu 9 měsíců pak užívali ACEI ramipril nebo ARB valsartan při intoleranci ACEI (uvedeno s titrací u obou). Po 9 měsících byla provedena změna na S-V (s pauzou 36 hod v případě ACEI). U pacientů byla před změnou terapie na S-V snížena dávka kličkového diuretika furosemidu o polovinu, případně byla léčba zcela přerušena, s cílem snížit riziko nežádoucího hypotenzního efektu S-V. To vysvětluje, proč měli pacienti na konci studie vyšší koncentraci draslíku, než na konci první fáze. Dále, u pacientů s CRT, kteří měli před vstupem do studie paroxysmální nebo permanentní FS, která interferovala s biventrikulární kardiostimulací, byla provedena radiofrekvenční ablace atrioventrikulárního uzlu. Snižuje tato selekce a příprava pacientů do studie významnost jejích výsledků? Ne, právě naopak. Ukazuje, že při velmi dobře vedené farmakologické a přístrojové léčbě SS můžeme snížit riziko KT a adekvátních výbojů ICD u vysoce rizikové populace s HFrEF optimalizací farmakoterapie. Metodika studie de Diega et al tak připomíná první fáze (tzv. run-in fáze) PARADIGM-HF, kde pacienti dostávali nejprve enalapril s titrací a pak S-V (s kódovým označením LCZ696) s titrací, a randomizováni byli nemocní, kteří tuto léčbu tolerovali [1].

Další práce, která prokázala nepřímý antiarytmický efekt S-V byla menší studie Goncalvese et al. Autoři porovnávali elektrokardiografické (EKG) a echokardiografické parametry (global longitudinal strain – GLS) před a po zahájení terapie LCZ696 u 42 pacientů s HFrEF, z nichž 35 dokončilo 6měsíční sledování [7]. Po terapii S-V došlo k významnému zkrácení

proLékaře.cz | 30.8.2025

QTc intervalu a doby trvání QRS na EKG a k významnému snížení indexu mechanické disperze LK hodnoceného pomocí GLS.

Studie Martense et al testovala dopad změny léčby S-V na výskyt KT také pomocí dálkové kontroly ICD u 151 pacienta s HFrEF s průměrnou EF LK 29 %, u kterých byla terapie ACEI nebo ARB změněna na S-V s dosažením ekvivalentních dávek (58 % pacientů bylo na cílové dávce ACEI/ARB a 56 % nemocných na cílové dávce S-V po změně terapie) [8]. Průměrná doba sledování byla 364 dny. Podobně jako ve studii de Diega, změna terapie byla spojena s poklesem výskytu setrvalých KT a fibrilace komor vyžadujících terapii ICD, s poklesem výskytu a trvání nesetrvalých KT a se snížením počtu komorových extrasystol se zvýšením procenta biventrikulární kardiostimulace u pacientů s CRT. Pokles výskytu KT měl vztah k reverzní remodelaci srdce po S-V, počet nesetrvalých KT a počet komorových extrasystol byl nižší u pacientů, u nichž došlo ke zvýšení EF LK alespoň o 5 % po terapii S-V.

Tab. 2. Efekt sakubitril-valsartanu na výskyt komorových tachykaridií [6].

Parametr	ACEI/ARB (n = 120)	ARNI (n = 120)	p <
EF LK (%)	30,4 ± 4	35,1 ± 8	0,01
EDD LK (mm)	61 ± 5	58 ± 6	0,01
NYHA	2,4 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,002
sTK (mm Hg)	121 ± 38	107 ± 39	0,02
dTK (mm Hg)	73 ± 23	64 ± 26	0,006
TF/min	67 ± 7	64 ±	0,006
NT-proBNP (pg/ml)	1 971 ± 1 530	1 172 ± 955	0,01
furosemid (% pac.)	75 %	52 %	< 0,03
kalemie (mmol/l)	4,4 ± 0,5	4,7 ± 0,5	< 0,03
doba sledování	9 měsíců		

ACEI/ARB – inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin/antagonista receptorů pro angiotenzin, ARNI – inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu, EF LK – ejekční frakce levé komory, EDD LK – endiastolický rozměr levé komory, sTK – systolický krevní tlak, dTK – diastolický krevní tlak, TF – tepová frekvence

Tab. 3. Efekt sakubitril-valsartanu na výskyt komorových tachykardií [6].

Parametr	ACEI/ARB (n = 120)	ARNI (n = 120)	p <
biv. stimulace (%)	95 ± 6	98,8 ± 1,3	0,02
adekvátní výboj	8	1	0,03
setrvaléKT	8	1	0,03
NSKT	71	45	0,0001
trvání NSKT	8 ± 2,5	5,4 ± 1,6	0,001
KES/hod	78 ± 15	33 ± 12	0,003
paroxysmální FS	17	12	0,07

ACEI/ARB – inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin/antagonista receptorů pro angiotenzin, ARNI – inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu, KT – komorové tachykardie, NSKT – nesetrvalé tachykardie, KES – komorové extrasystoly, FS – fibrilace síní

Studie naznačující potenciálně proarytmogenní efekt S-V

V roce 2018 publikovali Vincent et al v časopisu Cardiology krátké sdělení, které poukazovalo na výskyt arytmogenní bouře u pacientů, u kterých byla zahájena léčba S-V [10]. Pokud se na práci podíváme podrobněji, zjistíme, že se jedná o kazuistická sdělení 6 případů pacientů (ze 108 nemocných po zahájení terapie S-V), u kterých v různém časovém intervalu došlo k výskytu KT nebo komorové fibrilace. Jednalo se o 3 pacienty s ischemickým HFrEF a 3 pacienty s neischemickým HFrEF (dilatační kardiomyopatie), ve věku 59–84 let. Doba od zahájení terapie S-V do vzniku arytmické příhody byla od 5 dnů až po 136 dnů. Čtyři ze 6 pacientů neměli před zahájením terapie S-V ani 50 % cílové dávky ACEI nebo ARB a práce vůbec neuvádí, jakou dávku BB nebo MRA tito nemocní měli. A vůbec tato práce neuvádí, jaký např. měli pacienti krevní tlak po zahájení terapie S-V. A zahájení terapie S-V zřejmě u některých z těchto pacientů nesplnilo indikační kritéria, např. u 6. pacienta byla léčba zahájena po transitorní ischemické atace s následnou dekompenzací SS po intravenózní náloži tekutin. V této klinické situaci byla u 68letého pacienta s ischemickým HFrEF zahájena léčba S-V, po 5 dnech měl pacient výboj ICD při fibrilaci komor s úspěšnou terminací arytmie. Léčba S-V byla přerušena, v následujícím průběhu se však pacientův stav zhoršil a bez uvedení přesného časového průběhu došlo u pacienta k rozvoji kardiogenního šoku, multiorgánového selhání a úmrtí. U dalšího 59letého pacienta s neischemickým HFrEF byly výboje ICD registrovány 44 dní po zahájení terapie S-V, pacient měl v anamnéze komorové tachykardie spouštěné biventrikulární stimulací. U tohoto pacienta dlouho po přerušení terapie S-V došlo k progresi SS s renální insuficiencí a nutností srdeční podpory s následnou transplantací srdce. Je nepochybné, že u těchto pacientů s pokročilým SS vyžadovalo zahájení terapie S-V častější kontroly, které nebyly realizovány, nebo léčba S-V u těchto nemocných vůbec nebyla vhodná. V této práci není souvislost mezi zahájením léčby S-V a výskytem komorových arytmií jednoznačná. Týž autor pak opět v krátkém sdělení (Letter to Editor) komentuje výskyt KT po zahájení terapie S-V u celkem 16 pacientů (celkem v literatuře), z toho u 13 nemocných z jejich centra. Údajně nebyly nalezeny žádné jiné důvody pro vznik komorových arytmií, než zahájení léčby S-V. I v tomto komentáři chybí jasná charakteristika pacientů a rozbor jejich předchozí farmakoterapie, případně klinická situace, ve které byla léčba S-V zahájena.

Potenciálně proarytmogenní efekt S-V byl také výsledkem studie El-Batrawy et al [9]. I v této práci jsou metodické nedostatky. Autoři retrospektivně hodnotili výsledky u souboru 148 pacientů s HFrEF, NYHA ≥ II, EF LK ≤ 40 %, s ICD (nebo CRT-D), kteří měli optimální farmakoterapii, a u nichž byla zahájena terapie S-V, kterou tolerovali. Z tohoto souboru však jen 127 mělo kompletní data a jen 59 pacientů mělo dokončeno 12měsíční sledování. V této studii léčba S-V vedla u 127 pacientů ke zvý-

proLékaře.cz | 30.8.2025

šení EF LK z 25 na 30 % (p < 0,0005) a k poklesu krevního tlaku z průměrné hodnoty 127 na 118 mm Hg (p = 0,0035). Výskyt komorových arytmií byl hodnocen u 59 nemocných, kteří měli kompletní sledování za 6, 8 a 12 měsíců. Incidence komorových arytmií se od zahájení terapie S-V zvýšila (hodnoceno v procentech výskytu od zahájení terapie v měsících 6, 8 a 12, bez uvedení statistické významnosti), ale nebyl celkový rozdíl v incidenci komorých arytmií 12 měsíců po zahájení léčby ve srovnání s 12 měsíci před zahájením léčby S-V. Autoři tuto práci uzavírají s tím, že léčba S-V během „dlouhodobého" sledování (12 měsíců) nevedla ke snížení výskytu komorových arytmií u pacientů s HFrEF. I v této studii opět chybí informace o dávce, případně titraci S-V a dávkách další léků, které modifikují průběh onemocnění (BB, MRA).

Diskuse

Porovnáním metodiky a vědecké úrovně výše uvedených prací nám jednoznačně vychází, že S-V má potenciálně antiarytmický efekt. Tento efekt spolu s účinkem na snížení rizika náhlé smrti zřejmě nastupuje pomaleji, jak ukázala subanalýza studie PARADIGM-HF [2]. A tento efekt je dán zejména větším potenciálem S-V na reverzní remodelaci srdce a na snížení rozsahu fibrózy myokardu [3–5]. Práce, které naznačily proarytmogenní potenciál S-V (jedná se v podstatě o kazuistická sdělení), vůbec podrobně nerozebírají klinický stav a úroveň konkomitantní farmakoterapie pacientů při zahájení léčby S-V [10,11]. K provokaci komorové tachykardie mohlo u pacientů v nestabilním hemodynamickém stavu dojít při poklesu krevního tlaku, a tím i koronární perfuze. A práce, kde bylo uvedeno „dlouhodobé" sledování po dobu 12 měsíců, měla v podstatě neutrální výsledek. Studie PARADIGM-HF, která byla přerušena pro jednoznačně příznivý efekt S-V, pak měla průměrnou dobu sledování 27 měsíců [1]. Na našem pracovišti jsme se zabývali problematikou efektu úvodní dávky S-V na výskyt KT u pacientů s HFrEF a ICD, v našem souboru 24 pacientů s průměrnou denní úvodní dávkou 137 mg (medián 100 mg = 49/51 mg denně) byl dopad na výskyt komorových arytmií před zahájením a po zahájení léčby neutrální [12]. My si to vysvětlujeme tím, že průměrná doba sledování a dávka S-V nebyla pro průkaz efektu léčby na výskyt komorových arytmií dostatečná.

O efektu léčby tedy rozhoduje dávka léku a doba trvání terapie, což platí i pro léčbu S-V. Kromě S-V má několik dalších lékových skupin důkazy o prospěšnosti u pacientů se SS a sníženou EF LK. Klinické studie s těmito léky byly plánovány s cílem dosáhnout specifické dávky testovaného léčiva. Doporučení odborných společností nabádají k dosažení stejných cílových dávek, případně maximálních tolerovaných. S rostoucím počtem dostupných lékových skupin jsou lékaři v klinické praxi vystaveni výzvě kombinovat několik léků, které mají podobné nežádoucí účinky. Zejména úroveň krevního tlaku, parametry ledvinných funkcí, hyperkalemie a další faktory mohou bránit snaze lékařů dosáhnout cílové dávky léků, a to platí i pro terapii S-V. V současné době je možné využít několik návodů, jak v klinické praxi postupovat a léčbu SS, vč. terapie pomocí S-V, optimalizovat [13].

Podpořeno grantem MH CZ - DRO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG 170501.

Literatura

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371(11): 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
2. Desai AS, McMurray JJV, Packer M et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J 2015; 36(30): 1990–1997. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.
3. Zile MR, O'Meara E, Claggett B et al. Efects of sacubitril/valsartan on biomarkers of extracellular matrix regulation in patients with HFrEF. J Am Coll Cardiol 2019; 73(7): 795–806. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.042.
4. Januzzi JI, 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 faction. JAMA 2019: 322(11): 1085. doi: 10.1001/jama.2019.12821.
5. Desai AS, Solomon SD, Shah AM et al. 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; 322(11): 1077. doi: 10.1001/jama.2019.12843.
6. De Diego C, Gonzáles-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(3): 395–402. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.11.012.
7. Goncalves AV, Pereira-da-Silva T, Galrinho A et al. Antiarrhythmic effect of sacubitril-valsartan: cause or consequence of clinical improvement? J Clin Med 2019; 8(6): 869. doi: 10.3390/jcm8060869.
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; 108(10): 1074–1082. doi: 10.1007/s00392-019-01440-y.
9. El-Battrawy I, Pilsinger C, Liebe V et al. Impact of sacubitril/valsartan on the long-term incidence of ventricular arrhythmias in chronic heart failure patients. J Clin Med 2019; 8(10): 1582. doi: 10.3390/jcm8101582.
10. Vincent L, Juárez M, Martín I et al. Ventricular arrhythmc storm after initiating sacubitril/valsartan. Cardiology 2018; 139(2): 119–123. doi: 10.1159/000486410.
11. Vincent L, Martínez-Sellés M. Can sacubitril/valsartan have a proarrhythmic effect in some high-risk patients? Cardiology 2019; 143(1): 34–35. doi: 10.1159/000500193.
12. Dujka L, Vránová J, Šimon J et al. Effect of loading dose of sacubitril-valsartan on the incidence of ventricular tachycardia as assessed by ICD interrogation - single center experience. Eur J Heart Fail 2019; 21 (Suppl 1): 5–592. doi: 10.1002/ejhf.1488.
13. Marti CN, Fonarrow GC, Anker SD et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction – opportunities and challenges. Eur J Heart Fail 2019; 21(3): 286–296. doi: 10.1002/ejhf.1351.

Doručeno do redakce: 2. 4. 2020
Přijato po recenzi: 20. 4. 2020

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D.,MBA
www.homolka.cz
filip.malek@homolka.cz

Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí **žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.**[1-5]

20 % snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu ($p < 0{,}001$)[1,2]

21 % snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu ($p < 0{,}001$)[1,2]

Lepší kvalita života ve srovnání s enalaprilem[2-5]

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako komplex sodné soli sakubitril-valsartan). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem. Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Duální blokáda RAAS • Léčba přípravkem Entresto nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky přípravku Entresto. • Kombinace přípravku Entresto s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. Hypotenze • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥100 mmHg. U pacientů léčených přípravkem Entresto byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (<112 mmHg). Při zahajování léčby přípravkem Entresto nebo během titrace jeho dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby přípravkem Entresto, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. Porucha funkce ledvin • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). Hyperkalemie • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l. Užívání přípravku Entresto může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/l, je třeba zvážit vysazení. Angioedém • U pacientů léčených přípravkem Entresto byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání přípravku Entresto ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou vnímavost k rozvoji angioedému. Pacienti se stenózou renální arterie • Přípravek Entresto může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. Pacienti s poruchou funkce jater • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetřícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání přípravku Entresto se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/dětí se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky:** ***Velmi časté:*** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. ***Časté:*** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Dostupné lékové formy/velikosti balení: PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahujícím 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-016. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 27.11.2019. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto. Poslední verze textu 27.11.2019. **2.** McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. **3.** Packer et al. Circulation 2015;131:54–61. **4.** Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. **5.** Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.
Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimagining Medicine

CZ19127812865/12/2019