proLékaře.cz | 2.11.2026

Sacubitril-valsartan (LCZ696) v léčbě srdečního selhání

J. Vítovec[1], L. Špinarová[1], J. Špinar[2]

[1] *I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*
[2] *Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno*

Souhrn

Nový duální antagonista receptorů pro angiotenzin II (ARB) a neprilysinu s generickým názvem sacubitril-valsartan (dříve LZC 696 nebo také angiotenzin receptor blocker and neprilysin inhibitor – ARNI) byl jak experimentálně, tak klinicky ověřován pro hypertenzi a léčbu srdečního selhání. Filozofie léčby vychází z příznivých klinických účinků ARB a experimentálních účinků inhibice rozpadů vazodilatačních natriuretických peptidů. První klinická studie PARAMOUNT s LCZ696 v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí prokázala významné snížení koncentrace NT-pro BNP. Další významná klinická studie PARADIGM-HF byla předčasně ukončena pro jasně příznivý vliv LCZ696 ve srovnání s enalaprilem, kdy o 20 % pokleslo riziko úmrtí a dalších kardiovaskulárních ukazatelů. V současnosti probíhá studie PARAGON-HF u srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí.

Klíčová slova

enalapril – neprilysin – srdeční selhání – sacubitril-valsartan – LCZ696 – valsartan

Sacubitril-valsartan (LCZ696) in the treatment of heart failure

Abstract

New dual antagonist for receptors for AII (ARB) and neprilysin, generic name sacubitril-valsartan (LZC696) or angiotensin receptor blocker and neprilysin inhibitor (ARNI), was experimentally and clinically tested for the treatment of hypertension and heart failure. The treatment draws on the positive clinical effects of ARB and experimentally proven effects of the inhibition of vasodilatating natriuretic peptide decomposition. In the PARAMOUNT study in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), LCZ696 reduced NT-pro BNP concentration to a greater extent than did valsartan at 12 weeks and was well tolerated. The PARADIGM-HF study was discontinued early, showing that LCZ696 was clearly superior to enalapril, with a 20% reduction of the risk of death and hospitalisation for heart failure. PARAGON-HF will assess the effect of LCZ696 on the outcomes concerning cardiovascular death and total – first and recurrent – HF hospitalisations in patients with HFpEF.

Keywords

enalapril – neprilysin – heart failure – sacubitril-valsartan – LCZ696 – valsartan

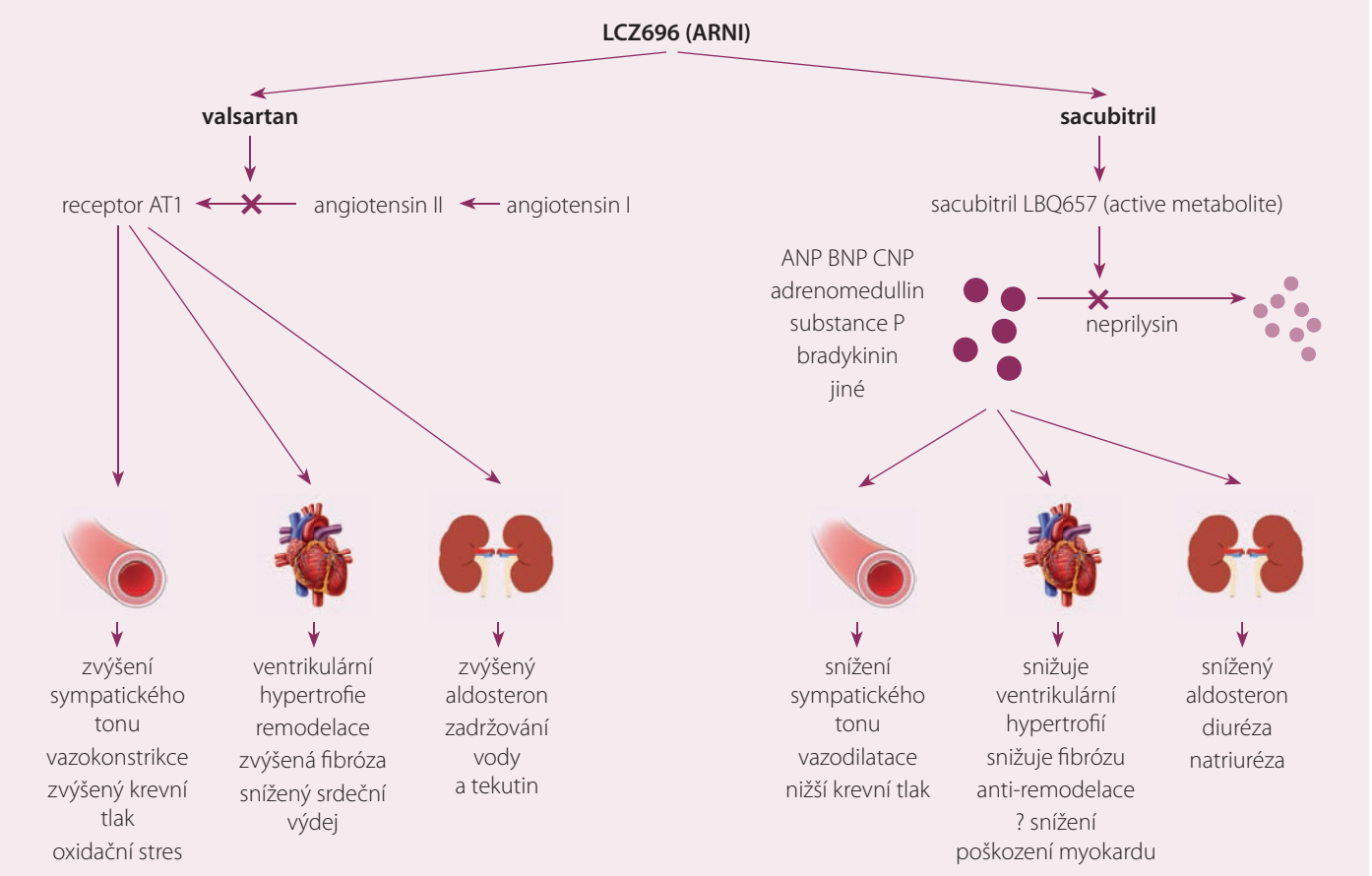
Příznivý účinek inhibice systému renin-angiotenzin pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) či blokátorů receptoru AT1 pro angiotenzin II u hypertenze a srdečního selhání (SS) je jednoznačně potvrzen [1]. Vliv natriuretických peptidů (NEP) na kardiovaskulární (KV) a renální systém představuje potenciální možnosti využít tyto působky v léčbě hypertenze a SS. Natriuretické peptidy jsou součástí velké skupiny podobných peptidů, i když geneticky rozdílných. Do této skupiny patří atriální natriuretický peptid, mozkový typ, C-typ, D-typ natriuretických peptidů (ANP, BNP, CNP, DNP) a urodilatin vylučovaný v ledvinách. Fyziologické účinky ANP a BNP jsou způsobeny aktivací receptoru typu A (NPR-A) a typu B (NPR-B). Aktivují guanylátcyklázu s následným zvýšením intracelulárního cyklického guanylát monofosfátu (cGMP), který zajišťuje vazodilataci, natriurézu, diurézu, inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému, endotelinu, vazopresinu a mobilizaci lipidů. Samotné použití natriuretických peptidů v klinické praxi však neukázalo jejich příznivý vliv na KV systém u hypertenze či SS a v současné době není pro léčbu doporučeno [2].

Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazoaktivních peptidů, zejména natriuretické peptidy, bradykinin a adrenomedulin. Inhibicí neprilysinu se tak zvyšují vazodilatační látky, které jsou kontraregulační oproti negativním vazokonstrikčním látkám. Kombinovaný účinek blokády degradace natriuretických peptidů a současně inhibice renin angiotenzinového systému by tak mohly přinést další prospěch pro pacienty se SS [3,4].

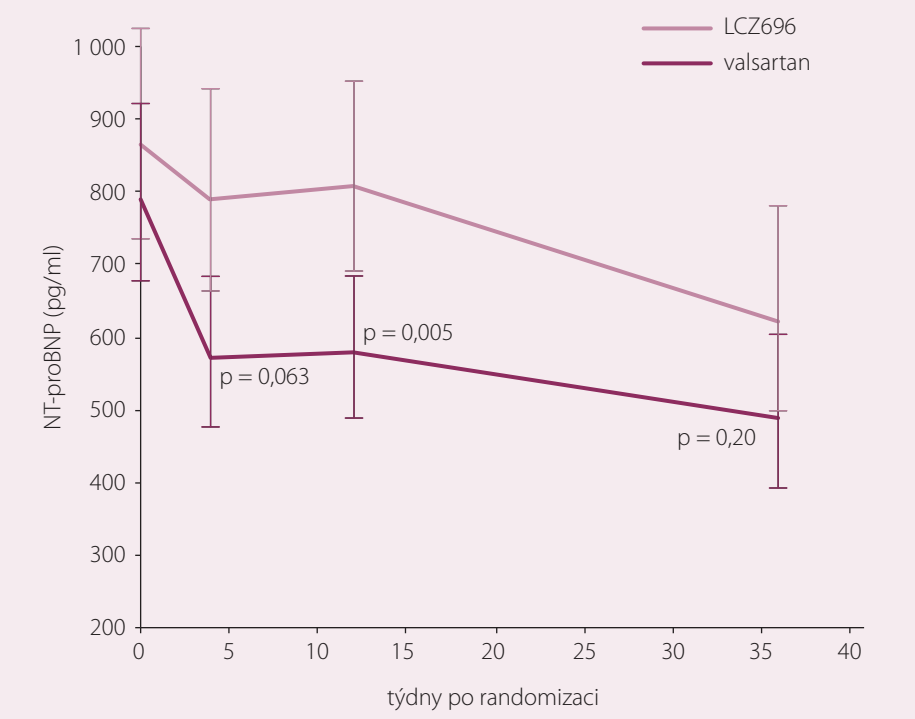
Prvý duální inhibitor omapatrilát blokoval neprilysin a angiotenzin-konvertující enzym (ACE) a vykazoval výborné antihypertenzní účinky s protekcí endogenních vazodilatačních peptidů, vč. adrenomedulinu, natriuretických peptidů a bradykininu. Multicentrická srovnávací studie u SS OVERTURE však neprokázala rozdíl ve výskytu primárního cíle (úmrtí či hospitalizace pro SS) mezi omapatrilátem a enalaprilem [5]. Pro výskyt angioedému po omapatrilátu nebyl tento přípravek americkou FDA (Federal Drug Administration) doporučen pro léčbu SS [6].

Dalším farmakologicky a klinicky testovaným angiotenzin receptor neprilysin inhibitorem (ARNI) byl sacubitril-valsartan (LCZ696), který je duálním inhibitorem neprilysinu a blokátorem receptoru AT1 pro angiotenzin II [3,7].

proLékaře.cz | 2.11.2026



Obr. 1. Schéma působení LCZ696. Upraveno dle [4].



Obr. 2. Studie PARAMOUNT – změny NT-pro BNP po 12 a 36 týdnech. Upraveno dle [8].

Po perorálním podání LCZ696 se rychle metabolizuje na AHU 377, což je specifický inhibitor neutrálních endopeptidáz (iNEP) – sacubitril a blokátor receptorů AT1 pro angiotenzin II – valsartan. Podání LCZ696 je spojeno s nadávce závislém zvýšení plazmatického cGMP, reninové aktivity a angiotenzinu II, což je v souladu s duálním účinkem. Dávka 200–400 mg LCZ696 dosáhne přibližně 90% maximální NEP inhibice (obr. 1) [7].

V případě pilotní studie u chronického SS (n = 27) po třech týdnech léčby LCZ696 2 × 200 mg došlo ke zvýšení plazmatického cGMP, zatímco hladiny NT-proBNP a aldosteronu se významně snížily (vše $p < 0,01$) ve srovnání s hodnotami před léčbou [3].

Studie PARAMOUNT u nemocných se SS NYHA II–IV a zachovalou ejekční frakcí nad 45 % (HF NEF) byla studií fáze 2, randomizovaná dvojitě slepá multicentrická, kdy koncentrace NT-proBNP musela být vyšší než 400 pg/ml. Nemocní byli randomizováni buď do větve s LCZ696 s titrací do 2 × 200 mg, nebo valsartan 2 × 160 mg. Léčba trvala 36 týdnů. Primárním cílem byly změny koncentrace NT-proBNP po 12 týdnech léčby. Celkem bylo zařazeno 301 nemocných a studii dokončilo 266 nemocných (134 na LCZ696 a 132 na valsartanu). NT-proBNP poklesl významně ve skupině LCZ z 783 pg/ml na 605 pg/ml ($p < 0,005$) a po valsartanu z 862 pg/ml na 835 pg/ml (NS) (obr. 2). Také došlo ke zmenšení objemu levé síně po LZC696 po 36 týd-

proLékaře.cz | 2.11.2026

nech o 4,6 ml (p < 0,003). Látka byla velmi dobře tolerovaná a opět nebyl hlášen jediný výskyt angioedému [8].

Zásadní ale byla klinická studie PARADIGM-HF, která sledovala nemocné s chronickým SS NYHA II–IV a testovala, zda je LCZ696 výhodnější než enalapril v oddálení prvého výskytu SS, KV mortality či dalších KV komplikací [9].

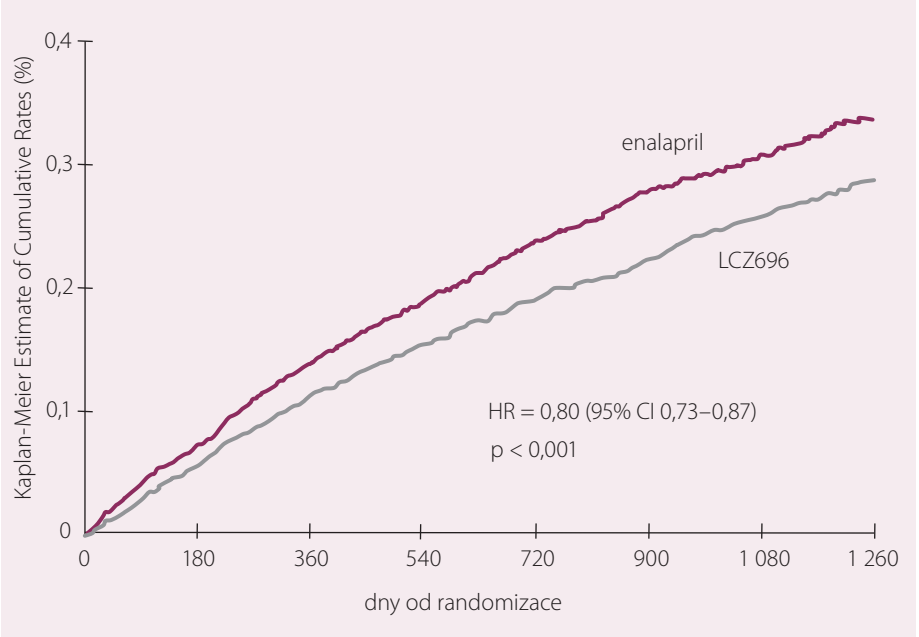
Zahrnula pacienty se SS NYHA II–IV, s ejekční frakcí pod 40 %, kteří měli hladinu BNP nad 150 pg/ml nebo NT-proBNP nad 600 pg/ml. Pokud byli pacienti hospitalizováni v posledních 12 měsících, byla požadována hodnota BNP nad 100 pg/ml a NT-pro BNP nad 400 pg/ml.

Studie probíhala v letech 2009–2012 ve 47 zemích, v 1 043 centrech a u 10 521 pacientů. Celkově bylo zařazeno 4 187 pacientů na léčbu LCZ696 a 4 212 na léčbu enalaprilem. 2 079 nesplnilo kritéria pro zařazení, 43 nemocných bylo randomizováno nesprávně.

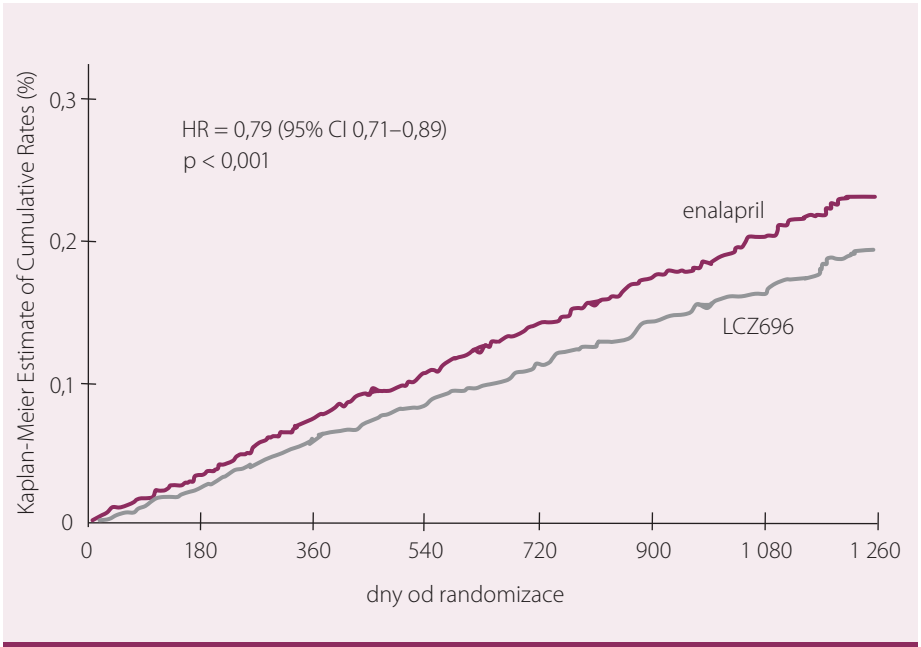
Vylučovací kritéria byla: symptomatická hypotenze, systolický tlak pod 100 mm Hg při screeningu nebo 95 mm Hg při randomizaci, glomerulární filtrace (GFR) pod 0,5 ml/s/1,73 m^2 při screeningu a randomizaci nebo pokles GFR o více než 25 %, hladina sérového draslíku nad 5,2 mmol/l při screeningu a nad 5,4 mmol/l při randomizaci nebo angioedém a jiné nežádoucí účinky při předchozím užívání ACE inhibitorů (ACEI) nebo ARB.

Před vlastní randomizací byli do dvojitě slepé studie nejprve pacienti ze svého stávajícího ACEI nebo sartanu převedeni na enalapril v dávce 2 × 10 mg po dobu dvou týdnů. Dále následovala fáze s podáváním LCZ696 během dalších 4–6 týdnů. Teprve po této vstupní fázi byli pacienti randomizováni do vlastní studie, která byla dvojitě slepá randomizovaná a srovnávala LCZ696 v dávce 2 × 200 mg oproti enalaprilu 2 × 10 mg. Léčba LCZ696 nebo enalaprilem byla přidávána ke standardní terapii SS.

Léčba studijním lékem byla přerušena u 746 nemocných (17,8 %) a u 833 nemocných (19,8 %) léčených enalaprilem. Ztraceno bylo 11 nemocných na LCZ696 a devět nemocných na enalaprilu. Průměrná doba sledování byla 27 měsíců. Hlavní výsledky ukazuje obr. 3. Je patrné, že primární cíle vyzněly vysoce statisticky významně ve prospěch LCZ696, a to jak pro složený cíl KV úmrtí a první hospitalizace pro SS (p < 0,001), tak pro oba jednotlivé sekundární cíle, tedy jak pro KV mortalitu (p < 0,001), tak pro hospitalizace pro SS (obr. 4). Statisticky byla významně nižší i celková mortalita (p < 0,001). Naopak pokles renálních funkcí a nový výskyt fibrilace síní byl v obou skupinách podobný.



Obr. 3. Studie PARADIGM-HF – primární cíl (úmrtí z KV příčin či první hospitalizace pro srdeční selhání). Upraveno dle [9].



Obr. 4. Studie PARADIGM-HF – hospitalizace pro srdeční selhání. Upraveno dle [9].

Z podskupinových analýz nebyl zásadní rozdíl pro KV úmrtí podle věku či pohlaví a rasy. Nebyl ani rozdíl podle NYHA klasifikace či renálních funkcí. Lehce větší efekt byl pozorován u nediabetiků než u diabetiků (p = 0,05). Rozdíl byl podobný u nemocných s fibrilací síní i bez ní a nebyl rozdíl podle ejekční frakce [9,10].

Čtyři nemocní (dva v každé skupině) nezahájili léčbu vůbec. Během *run in* periody se u 12 % objevily nežádoucí účinky. Po randomizaci nemocní léčení LCZ696 měli častěji hypotenze než nemocní léčení enalaprilem, ale toto bylo jen vzácně příčinou ukončení léčby. Nežádoucí účinky byly důvodem přerušení léčby u 10,7 % nemocných léčených LCZ696 a u 12,3 % léčených enalaprilem (p = 0,03). Nebyl rozdíl v tepové frekvenci mezi oběma skupinami. Celkový výskyt angioedému byl 19 u nemocných léčených LCZ696 a u 10 osob léčených enalaprilem (p = 0,13). Ani jeden angioedém nebyl důvodem pro intubaci [9,10].

proLékaře.cz | 2.11.2026

Ve studii PARADIGM-HF se ukázala látka sacubiltril-valsartan (LCZ696) statisticky významně lepší ve snížení celkové mortality, KV mortality i hospitalizací pro SS oproti enalaprilu jako zavedenému ACEI. Po dlouhé době je to studie s pozitivními výsledky u pacientů se SS. Na rozdíl od omapatrilátu, který byl jak inhibitorem neprilysinu, tak ACE, nedošlo k výraznějšímu výskytu nežádoucích účinků. Jednalo se zejména o výskyt závažného angioedému, který u omapatrilátu rovněž přispěl k tomu, že tato látka nebyla dále používána [6]. LCZ696 měl výskyt angioedému ve srovnání s enalaprilem statisticky nevýznamný, měl však statisticky významně menší výskyt dráždivého kašle než enalapril. Tento výsledek je bezpochyby daný tím, že na rozdíl od omapatrilátu je molekula LCZ696 tvořena inhibitorem neprilysinu a ARB valsartanem. V současnosti jsou základními kameny léčby chronického SS ACEI, při jejich intoleranci ARB, betablokátory a antagonisté aldosteronu. Je otázkou, jaké místo si LCZ696 najde v léčbě SS zda se stane nástupcem ACEI a blokátorů receptoru 1 pro angiotenzin II. V současnosti probíhá další velká randomizovaná, dvojitě slepá mortalitní studie PARAGON-HF (Prospective comparison of ARni with Arb Global Outcomes in heart failure with preserved ejectioN fraction). Do studie jsou zařazování nemocní se SS a zachovalou ejekční frakcí, kteří dostávají buď LCZ696 2 × 200 mg, anebo valsartan 2 × 160 mg. Plánováno je zařazení 4 300 nemocných a primárním složeným cílem studie je KV úmrtí a hospitalizace pro SS [11].

Závěr

Duální inhibice neprilysinu a ARB preparátem sacubitril-valsartan (LCZ696) ukazuje jasné léčebné využití u SS, kde hlavní patofyziologickou roli hraje vazokonstrikce, objemové přetížení a zvýšená neurohumorální aktivita. Studie u systolického SS PARADIGM-HF, kde LCZ696 měl statisticky významně pozitivní vliv oproti enalaprilu, již byla ukončena. Současně probíhající studie PARAGON-HF u SS se zachovalou ejekční frakcí bude ukončena v roce 2019.

Literatura

1. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron u srdečního selhání aneb od obecného souhlasu (CONSENSUS) po vzorec myšlení (PARADIGM-HF). Vnitř Lék 2015; 61: 470–474.

2. Špinarová L, Špinar J, Vítovec J. Léčba natriuretickými peptidy – konec mýtu? Remedia 2011; 21: 78–81.

3. Gu J, Noe A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dualacting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI). J Clin Pharmacol 2010; 50: 401–414. doi: 10.1177/0091270009343932.

4. Bavishi C, Messerli FH, Kadosh B et al. Role of Neprilysin inhibitor combinations in hypertension: insights from hypertension and heart failure trials. Eur Heart J 2015; 36: 1967–1973. doi: 10.1093/eurheartj/ehv142.

5. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. 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: 920–926.

6. Messerli FH, Nussberger J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. Lancet 2000; 356: 608–609.

7. Segura J, Ruilope LM. Dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibition. Curr Hypertens Rep 2011; 13: 74–78. doi: 10.1007/s11906-010-0166-7.

8. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012; 380: 1387–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.

9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. The PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.

10. Špinarová L, Špinar J, Vítovec J. Co přináší studie PARADIGM? Kardiol Rev Int Med 2014; 16: 395–397.

11. Solomon SD, McMurray JJ, Gong J et al. Long term efficacy and safety comparison of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNi), LCZ696, and valsartan, in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, double blind, morbidity and mortality trial Prospective comparison of ARni with Arb Global Outcomes in heart failure with preserved ejectioN fraction (PARAGON-HF). Lancet 2012; 380: 1387–1395. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.

Doručeno do redakce: 29. 3. 2016
Přijato po recenzi: 15. 4. 2016

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
www.med.muni.cz
jiri.vitovec@med.muni.cz