

CURRENT INDICATIONS FOR SACUBITRIL / VALSARTAN THERAPEUTIC COMBINATION IN HEART FAILURE

INDICAȚIILE ACTUALE ALE COMBINAȚIEI TERAPEUTICE SACUBITRIL/VALSARTAN ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Nicoleta Cojocaru^{1,2}, Dana Clapon^{1,2}, Loredana Jinga², Lilia Oboroceanu², Elena Bobescu^{1,2}*

¹Universitatea Transilvania Brasov, Facultatea de Medicina

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

Autor corespondent: *Dana Clapon*, e-mail: *st12dac@yahoo.com*

Abstract:

The prevalence of heart failure has increased globally in recent decades. Nowadays, life expectation and quality of life of these patients has increased thanks to innovative therapies. The inhibitors of AG II receptors and neprilysine inhibitors demonstrate a high clinical value against the progression of heart failure targeting the neurohormonal pathways. This therapy been shown to contribute to step-wise reduction in mortality and morbidity in heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients, through clinical trials, follow ups and reviewed manuscripts editorials. MEDLINE/PubMed database, Google Scholar, ScienceDirect, Wiley Online Library, Nature Public Health Emergency Collection literature were searched to identify the most recent and relevant papers/data on the possible benefits of sacubitril/valsartan in subpopulation of heart failure besides HFrEF patients.

Rezumat:

În ultimele decenii, prevalența insuficienței cardiace a crescut la nivel mondial. În zilele noastre, speranța de viață și calitatea vieții a acestor pacienți au crescut datorită tratamentului inovativ actual. Inhibitorii receptorilor AG II și inhibitorii neprilizinei demonstrează o eficiență ridicată asupra mecanismelor neurohormonale, urmată de încetinirea progresiei insuficienței cardiace și ameliorarea stării clinice. Această terapie a redus semnificativ mortalitatea și morbiditatea pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută (IC-FES) în multiple trialuri clinice ale căror rezultate au fost publicate în literatura medicală de specialitate. Au fost cercetate bazele de date MEDLINE/PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, Wiley Online Library, Nature Public Health Emergency Collection literature pentru a identifica cele mai recente și relevante date științifice cu privire la posibilele beneficii ale tratamentului cu sacubitril/valsartan în subpopulația pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (IC-FEP) și moderat scăzută.

Key-words: *sacubitril/valsartan, diabetes, renal failure, BRA, quality of life, BNP, HFrEF, HfpEF, NT proBNP*

Cuvinte cheie: *sacubitril/valsartan, diabetes, renal failure, BRA, quality of life, BNP, HFrEF, HfpEF, NT proBNP*

Scurt istoric al terapiei cu inhibitorii sistemului renină-angiotensină aldosteron (SRAA) în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție scăzută (IC-FES)

Insuficiența cardiacă reprezintă o problemă majoră la nivel mondial și o provocare continuă pentru lumea medicală, ce încearcă să descopere zi de zi noi strategii, fie ele de prevenție a bolii prin intervenția asupra stilului de viață și a factorilor de risc, fie prin încetinirea progresiei acestei boli cu ajutorul terapiilor medicamentoase. Agenții terapeutici ce acționează asupra hiperactivării sistemului

renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și a sistemului nervos simpatic (SNS) sunt indicație de clasă I în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă manifestă, cu fracție de ejeție redusă.

Încă din anii 1990 principalele clase de medicamente utilizate în tratamentul IC-FES ce blochează cascada SRAA sunt reprezentate de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II (IECA), blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), beta-blocantele și antagoniștii receptorilor de mineralocorticoizi.

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron sunt piatra de temelie în tratamentul IC-

FES. Angiotensina II este al doilea cel mai potent vasoconstrictor din organism, după endotelină. Mediarea vasoconstricției are loc în principal prin stimularea receptorului angiotensina I (AT1), activarea proteinelor G membranare, activarea fosfolipazei C, eliberarea de diacilglicerol și activarea proteinkinazei C (Donoghue et al., 2000).

În procesele de creștere celulară, angiotensina II (AG II) intervine alături de endotelină în eliberarea factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF), a factorului de creștere epidermal (EGF) și factorului de creștere asemănător insulinei (ILGF-1). (Donoghue et al., 2000). La nivelul SRAA sunt descrise 2 subtipuri ale AG II: AT 1 subtip I de receptor pentru AG II și AT 2 subtip II de receptor pentru AG 2. Medicamentele din clasa blocanților de receptori ai AG II acționează specific la nivelul subtipului AT1, astfel blocarea completă și selectivă a acestui subtip de receptor ar putea să inhibe efectele negative induse de AG II. Receptorii de tip AT2 transmit semnale printr-o serie de proteine specifice, prin activarea sistemului guazăină monofosfat ciclic (GMPc)/oxid nitric (NO). Prin diferite fosfataze, AG II inhibă kinazele, deschid canalele de K⁺ și inhibă canalele de Ca²⁺, având drept consecință producerea de vasodilatație și natriureză. Consecințele activării de AT2 constau în inhibarea creșterii, acțiune antiproliferativă, diminuarea fibrozei și inducerea apoptozei. În ansamblu, se consideră că AT2 are efecte de contracarare a acțiunilor exercitate de AG II prin AT1. În cazurile patologice, AG II devine un promotor important al proceselor de hipertrofie și fibroză la nivel vascular și cardiac, precum și în aterogeneză și aterotromboză. (Gori et al., 2019b; Santas et al., 2020).

Este binecunoscut rolul SRAA în afectarea organelor țintă în cadrul hipertensiunii arteriale. SRAA mediază apariția hipertrofiei vasculare și cardiace, declanșate de un stimul presor cronic, prin eliberarea de factori de creștere (PDGF), factorul de creștere transformală beta 1 (TGF-β). Aldosteronul, descărcat sub acțiunea AGII determină retenție hidrosalină prin receptori la nivel renal (receptori glucocorticoizi de tip I), dar și dublează acțiunile AG II mediate de AT1, inducând disfuncția endotelială, creșterea stresului oxidativ, a inflamației vasculare, a sintezei de collagen în fibroblaștii cardiaci și apoptoza miocitelor cardiace (Sauer et al., 2019).

Chiar și în rândul pacienților cărora li se administrează un tratament standard de îngrijire, IC-FES continuă să fie asociată cu rate ridicate de mortalitate, deoarece boala progresează în ciuda tratamentului optim maximal. Numărul deceselor atribuite IC-FES a fost aproximativ la fel de mare în 2013 ca în 1995, probabil prin lipsa progreselor terapeutice în ceea ce privește această afecțiune cardiovasculară. Deși rata mortalității asociată IC-FES s-a diminuat odată cu dezvoltarea acestor terapii, aproximativ 50% din pacienții cu IC au o rată mică de supraviețuire la 5 ani de la stabilirea diagnosticului.

În ultimii ani însă, o nouă clasă de agenți terapeutici - inhibitorii duali de receptori de angiotensină și neprilizină - este inclusă în Ghidul de tratament al pacienților cu IC-FES, reducând semnificativ atât rata mortalității de cauză CV cât și numărul spitalizărilor pentru decompensările datorate IC-FES.

Mecanism de acțiune sacubitril/valsartan.

Sacubitril/valsartan, în studiile inițiale sub numele LCZ696, este primul inhibitor dual de receptori de angiotensină și nelipresină (ARNI) din clasa terapiei IC-FES, valsartan acționează asupra blocării SRAA, iar sacubitril acționează prin inhibarea neprilizinei. Aceasta este o enzimă ubicuitară responsabilă de degradarea a numeroase peptide vasoactive, inclusiv a peptidelor natriuretice, a endotelinei I și angiotensinei. Astfel, sacubitril amplifică efectele peptidelor natriuretice, împiedicând degradarea acestora, iar pe de altă parte crește nivelul peptidelor vasodilatatoare precum: adrenomedulina, bradikina sau peptida asociată cu gena calcitonină (CGRP).

Componenta sacubitril/valsartan acționează sinergic, îmbunătățind rezultatele clinice la pacienții cu IC-FES. Inhibarea neprilizinei cu creșterea consecutivă a concentrației plasmatice de ANP și BNP are drept consecință creșterea natriurezei, a diurezei, vasodilatație, inhibarea SNS și inhibarea secreției de renină. Valsartan este un blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) și acționează asupra blocării SRAA. Deoarece neprilizina descompune angiotensina II, inhibarea neprilizinei va duce la acumularea angiotensinei II. Din acest motiv, un inhibitor de neprilizină nu poate fi utilizat singur, ci combinat întotdeauna cu un BRA pentru a bloca efectul

angiotensinei II aflată în exces (Kapeliou et al., 2019). Pe de altă parte, sacubitrilul determină creșterea nivelurilor plasmatice de substanțe vasoconstrictoare (entodolina-1, AG 1 și 2), astfel încât administrarea exclusivă a inhibitorilor de neprilizină nu determină efecte clinice benefice. Însă, administrarea concomitentă de valsartan acționează specific la nivelul subtipului AT1 al angiotensinei II (obținându-se astfel efecte benefice de inhibare a mecanismelor profibrotice și pro-hipertrofice) alături de stimularea efectelor antifibrotice și antihipertrofice oferite de inhibitorii de neprilizină (Ferrari et al., 2020).

Administrarea de sacubitril/valsartan ar putea aduce beneficii pacienților cu IC-FEP țintind mecanismele fiziopatologice care duc la disfuncție diastolică: HVS, rigiditate, disfuncție microvasculară. Un rol cheie în fiziopatologia IC-FEP îl joacă proteinkinaza G (PKG) și guanozina monofosfat ciclic (cGMP). Un nivel inadecvat al acestor compuși și afectarea interacțiunii acestora (PKG fiind activată de cGMP) determină status proinflamator crescut, disfuncție endotelială și stres oxidativ.

Astfel, se sugerează un posibil rol terapeutic al medicamentelor ce țintesc îmbunătățirea activității PKG-cGMP cu ameliorarea disfuncției diastolice. Mai mult de atât, cGMP se asociază cu efecte pozitive la nivelul circu-

lației pulmonare și antagonizează mecanismele intracelulare ce conduc spre hipertrofie cardiacă, disfuncție endotelială și fibroză prin modularea acțiunii calcineurinei. De remarcat faptul că pacienții înrolați în studiul PARADIGM-HF care au primit combinația sacubitril/valsartan au avut nivele urinare crescute de cGMP comparativ cu cei tratați cu enalapril.

Multe date arată efectele metabolice benefice prin inhibiția degradării cGMP, activarea receptorului intracelular pentru NO (sGC) și creșterea eliberării de NO, acestea fiind mediate de calea cGMP- PKG. În viitor, terapiile care țintesc această cale ar putea aduce beneficii semnificative. Valsartanul amplifică acțiunea vasodilatatoare a peptidelor natriuretice (McMurray et al., 2020).

O altă substanță importantă degradată de neprilizină este bradikinină; inhibarea neprilipsinei va provoca, de asemenea, o acumulare de bradikinină. Prin urmare, sacubitrilul nu poate fi utilizat concomitent cu un IECA din cauza unui risc crescut de angioedem. La inițierea tratamentului cu ARNI se indică sistarea medicamentelor care blochează SRAA (sartan, IECA, inhibitori direcți ai reninei) trecerea fiind directă în cazul sartanilor, spre deosebire de IECA, fiind necesară oprirea cu 36 de ore anterior pentru a evita un posibil angioedem (Kapeliou et al., 2019).

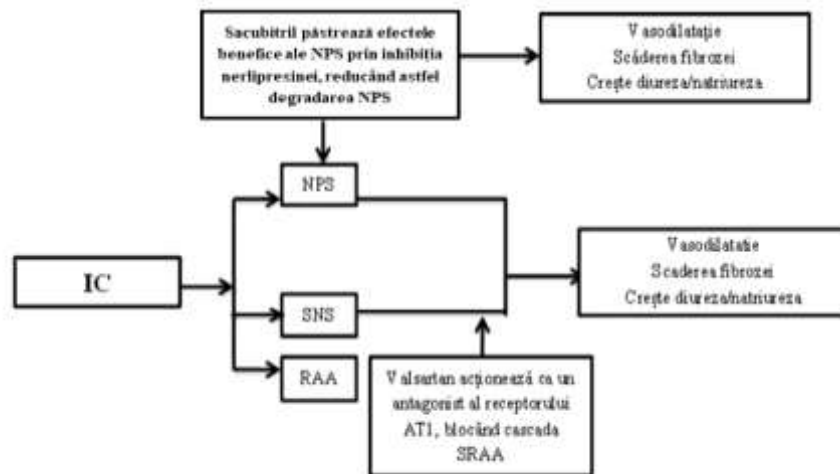


Figura 1. Mecanism de acțiune sacubitril/valsartan- modificat după Sauer-ghid practic de utilizare sacubitril/valsartan(Sauer et al., 2019)

IC=insuficiență cardiacă; NPS= sistemul peptidelor natriuretice; SNS= sistem nervos simpatic; SRAA= sistemul renină-angiotensină-aldosteron; AT1= angiotensină I

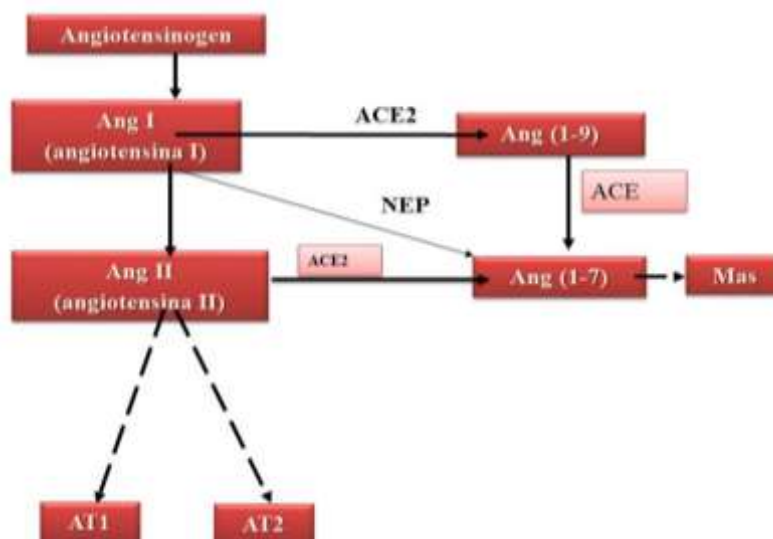
Studiul TITRATION a avut ca scop evaluarea tolerabilității la inițierea, respectiv creșterea dozelor de sacubitril/valsartan de la 50mg la 200mg/zi de două ori pe zi (doza țintă) pe

parcursul a 3 și 6 luni la pacienții cu IC cu FE redusă (sub 35%) tratați deja cu un IECA sau BRA. Pacienții au trecut de la enalapril 10 mg de două ori pe zi la sacubitril/valsartan 100 mg

(49mg sacubitril/ 51 mg valsartan) de două ori pe zi și apoi sacubitril/valsartan 200mg (sacubitril 97 mg și 103 mg valsartan) de două ori pe zi pe o perioadă de aproximativ 6-8 săptămâni.

Pentru ambele regimuri terapeutice doza țintă a fost atinsă la un procent ridicat de pacienți, atât la pacienții internați, cât și la cei tratați în

ambulator și care luau anterior doze mici de IECA sau BRA. S-a concluzionat că o creștere treptată a dozelor de sacubitril/valsartan poate crește șansa de atingere a dozei țintă de sacubitril/valsartan la pacienții care luau anterior doze mici de IECA sau BRA (Du et al., 2019).



Ang I=angiotensina I; Ang II= angiotensina II; ACE2=enzima de conversie a angiotensinei 2; NEP= neprilizină; Ang (1-9)= angiotensină (1-9); Ang (1-7)=angiotensină (1-7); ACE= enzimă de conversie a angiotensinei; Mas= receptor Mas; AT1= subtip 1 receptor pentru Ang II; AT2= subtip 2 receptor pentru Ang II.

Sacubitril/valsartan în IC-FES.

Sacubitril/valsartan a fost aprobat în 2015 de FDA și Agenția Europeană pentru Medicamente pentru tratamentul IC-FES. Aprobarea acordată a fost susținută de rezultatele pozitive ale fazei a III-a din studiul PARADIGM (compararea prospectivă a ARNI cu IECA pentru a determina impactul asupra mortalității globale și morbiditatea în insuficiență cardiacă).

În acest studiu s-a demonstrat că pacienții cu IC-FES care au primit sacubitril/valsartan în doză de 2 * 200mg/zi au prezentat o reducere semnificativă a spitalizărilor pentru decompensările IC (21%), a mortalității cardiovasculare (20%) și a mortalității de orice cauză (16%), comparativ cu pacienții tratați cu enalapril în doză de 20*mg/zi. În acest studiu au fost înrolați 8399 de pacienți, majoritatea cu IC clasa NYHA II (70%), NYHA III (24%) și 29% de pacienți cu fracție de ejeție intermediară, aceștia fiind monitorizați timp de 27 luni. Conform rezultatelor, se indică administrarea de ARNI în stadiile incipiente simptomatice ale insuficienței cardiace (Bonaventura et al., 2019).

Astfel, sacubitril/valsartan este recomandat

ca alternativă a IECA pentru reducerea riscului de spitalizare și deces la pacienții cu IC-FES ce rămân simptomatici sub tratament medical optimal cu IECA, un antagonist al receptorilor de mineralocorticoizi și betablocant. În plus, s-a demonstrat că sacubitril/valsartan în asociere cu betablocante și antagoniști ai receptorilor de mineralocorticoizi reduce riscul de moarte subită și reprezintă indicație de clasă IA la pacienții cu IC-FES și aritmii ventriculare (Shapiro, 2018).

Sacubitril/valsartan în IC cu FE prezerată (IC-FEP).

Într-un trial clinic controlat cu placebo terapia cu sacubitril/valsartan la pacienții cu IC-FEP a demonstrat un nivel seric mai mic al NT-proBNP, o reducere importantă a dimensiunilor atriului stâng, iar în faza a II-a a demonstrat o îmbunătățire mai mare a clasei NYHA comparativ cu valsartan. Studiul PARAGON-HF, de fază a III-a, a avut ca scop evaluarea eficacității și siguranței terapiei cu sacubitril/ valsartan comparativ cu valsartan la pacienții cu IC-FEP (peste 45%). Datele au demonstrat că asocierea sacubitril/valsartan nu aduce beneficii semnificative în ceea

ce privește reducerea numărului zilelor de spitalizare sau al mortalității cardiovasculare la pacienții cu IC-FEP, însă rezultatele au sugerat efecte benefice mai mari la femeile cu FE ușor scăzută comparativ cu bărbații, în ceea ce privește reducerea numărului zilelor de spitalizare și a mortalității de cauză cardiovasculară (Shapiro, 2018).

Datele clinice și experimentale susțin ideea că sacubitril/valsartan va aduce beneficii în IC-FEP, frecventă la pacienții vârstnici ce asociază multiple comorbidități printre care hipertensiune arterială (HTA). Medicamentul poate acționa cu succes pe încetinirea progresiei disfuncției renale sau rigidității vasculare la pacienții cu IC-FEP, acționând asupra mecanismelor fiziopatologice implicate în disfuncția diastolică.

În urma datelor obținute din studiile ample PARADIGM-HF și PARAGON-HF rezultă că efectele terapeutice ale sacubitril/valsartan comparate cu alți inhibitori ai sistemului renin-angiotensină-aldosteron sunt superioare (în mod special pe reducerea ratei de spitalizări pentru insuficiența cardiacă) și se pot extinde inclusiv la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) 40-50%. La femei, efectele clinice benefice se mențin inclusiv pentru o FEVS mai crescută comparativ cu bărbații (McMurray et al., 2020).

Efectele sacubitril/valsartan variază în funcție de FEVS, iar cele mai multe beneficii s-au observat la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului stâng redusă. Pacienții cu FEVS intermediară (40-49%) au funcția contractilă redusă, demonstrată prin strain global longitudinal scăzut, acesta fiind factor important de prognostic, astfel încât și acești pacienți ar putea beneficia de medicația folosită pentru IC-FES (Shapiro, 2018).

Totuși, un răspuns terapeutic mai scăzut în cazul acestor pacienți poate fi explicat prin mecanismele fiziopatologice diferite care contribuie la evoluția insuficienței cardiace. În mod particular la pacienții IC-FEP, depozitele de amiloid la nivel cardiac s-au identificat în 15-20% din cazuri, acești pacienți fiind mai puțin responsivi la sacubitril/valsartan. Efectele neuro-hormonale mediate de inhibitorii de neprilizină pot împiedica progresia amiloidozei mult mai puțin în comparație cu medicația țintită.

De asemenea, terapia cu sacubitril/

valsartan a asociat o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, dar cu mai puține cazuri de disfuncție renală în rândul pacienților cu IC-FEP, rezultatele fiind similare cu cele observate în studiul PARADIGM-HF. Prin urmare, studiul PARAGON-HF sugerează că beneficiile terapiei cu sacubitril/valsartan ar putea fi extinse și în cazul pacienților cu IC cu fracție de ejeție moderat prezervată (Ferrari et al., 2020).

Sacubitril/valsartan - monitorizarea eficienței terapiei cu BNP vs. NT-proBNP.

Un alt trial randomizat a avut ca scop determinarea valorii prognostice a monitorizării peptidului natriuretic tipB (BNP) înainte și în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan la pacienții înrolați în studiul PARADIGM. BNP face parte din clasa peptidelor natriuretice, acesta fiind substrat al neprilizinei și, prin urmare, concentrația lui serică crește în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan. Din acest motiv valoarea lor prognostică a fost pusă sub semnul întrebării, folosindu-se ca alternative monitorizarea concentrației NT-proBNP, această enzimă nefiind substrat pentru neprilizină. În acest trial randomizat valorile BNP și NT-proBNP au fost monitorizate înainte, la 4 -6 săptămâni, respectiv la 8-10 săptămâni și la 9 luni după inițierea tratamentului cu sacubitril/valsartan, urmărindu-se dacă există o asocieră între nivelurile serice ale acestor peptide natriuretice și riscul ulterior de spitalizare pentru decompensarea IC, respectiv riscul de deces de cauză cardiovasculară.

S-a demonstrat că, la începutul tratamentului cu sacubitril/valsartan nivelul seric al BNP crește într-o mică măsură la majoritatea pacienților. Deoarece NT-proBNP nu este substrat pentru neprilizină, se preferă monitorizarea nivelurilor serice ale acesteia, însă acest lucru nu este posibil în toate unitățile spitalicești, BNP fiind de multe ori singurul test disponibil. Prin urmare, în timpul tratamentului cu sacubitril/valsartan monitorizarea valorilor serice ale BNP nu reflectă în mod fiabil prognosticul clinic, comparativ cu monitorizarea nivelurilor serice ale NT-proBNP, care este de preferat. (Cunningham et al., 2020).

Trebuie avut în vedere că, dacă apar creșteri timpurii și semnificative ale peptidelor natriuretice, fie că este vorba de BNP sau NT-

proBNP, acestea nu ar trebui considerate efecte secundare ale medicației, ci ar trebui să identifice pacienții aflați la risc înalt de evenimente cardiovasculare.

Deși la inițierea terapiei cu sacubitril/valsartan valorile BNP sunt relativ constante, acesta rămâne un biomarker cu importanță clinică și valoare prognostică independentă, similară cu NT-proBNP la pacienții aflați în tratament cu sacubitril/valsartan. Prin urmare, BNP sau NT-proBNP pot fi utilizate în funcție de disponibilitatea lor pentru monitorizarea în dinamică a pacienților tratați cu sacubitril/valsartan. (Nougué et al., 2019).

Sacubitril/valsartan și impactul asupra calității vieții.

Un studiu condus de Asociația Americană a Inimii a evaluat calitatea vieții pacienților înrolați în studiul PARADIGM-HF, a evaluat pacienții la 4 luni, 8 luni și anual, observându-se îmbunătățiri atât în scorul clinic sumat, cât și cel general (Lewis et al., 2017). Totodată, s-a demonstrat că utilizarea sacubitril/valsartan îmbunătățește calitatea vieții la pacienții IC-FES în aceeași măsură în care a fost observată la pacienții cu terapie de resincronizare cardiacă din studiul MADIT-CRT (Pinto et al., 2019).

În concluzie, la pacienții cu IC-FES bine manageriați terapeutic, calitatea vieții a fost semnificativ îmbunătățită cu sacubitril/valsartan în comparație cu pacienții tratați cu enalapril, aceste îmbunătățiri persistând și după 8 luni de la inițierea terapiei.

Sacubitril/valsartan și impactul asupra funcției renale.

A fost demonstrată o îmbunătățire a ratei de filtrare glomerulară la pacienții cu IC-FES tratați cu sacubitril/valsartan. Acest beneficiu, alături de îmbunătățirea FEVS pot asigura pentru o perioadă mai lungă de timp supraviețuirea fără evenimente cardiovasculare, cu scăderea numărului de spitalizări a acestor pacienți, chiar și în prezența insuficienței renale. Sunt însă necesare studii pe termen lung al acestei clase de medicamente pentru a desluși mecanismele ce stau la baza efectului renoprotector al sacubitril/valsartan, acestea nefiind pe deplin elucidate la acest moment (Nougué et al., 2019; Spannella et al., 2019).

Sacubitril/valsartan și diabetul zaharat.

Un alt studiu s-a concentrat asupra efectelor pe care le are terapia cu sacubitril/valsartan la pacienții cu IC-FES și cu diabet zaharat înrolați în grupul PARADIGM-HF. Până la acest studiu existau dovezi din studii preclinice și clinice care au demonstrat creșterea sensibilității periferice la insulină la pacienții diabetici, hipertensivi, obezi tratați cu inhibitori de neprilizină comparativ cu pacienții tratați cu amlodipină. Ultimul studiu a arătat că pacienții diabetici cu IC-FES tratați cu sacubitril/valsartan au avut o îmbunătățire a controlului glicemic comparativ cu enalapril. În plus, numărul pacienților ce au necesitat inițierea tratamentului cu insulină a fost mai mic în cazul celor tratați cu sacubitril/valsartan comparativ cu enalapril (Seferovic et al., 2017).

Prin urmare, pe lângă reducerea morbidității și mortalității în IC-FES, terapia cu sacubitril/valsartan ar putea oferi beneficii metabolice suplimentare la pacienții cu diabet zaharat. În plus, aceste date ar putea sugera că pacienții cu diabet zaharat care primesc sacubitril/valsartan pentru tratamentul IC ar putea necesita ajustarea dozei de terapie hipoglicemiantă (Kodama et al., 2020).

Insuficiența cardiacă în contextul pandemiei SARS COV 2.

În ultimul an ne confruntăm cu pandemia COVID-19 (boală dată de virusul SARS-COV2) declanșată în China, Wuhan, determinând mortalitate și morbiditate crescută, prin afectare respiratorie și cardiovasculară. Virusul SARS-COV-2 pătrunde în organism prin intermediul receptorului enzimei de conversie a angiotensinei 2, enzimă ce acționează în cadrul sistemului renină-angiotensină prin contrareglarea efectelor determinate de angiotensina II și a subtipurilor acesteia (Ang 1-7) reducând astfel inflamația și fibroza, consecutiv diminuând afectarea organelor țintă. Este cunoscut faptul că boala COVID-19 se poate exprima prin afectare multiplă de organ, fiind necesară înțelegerea mecanismelor aparției acestei boli, pornind de la sistemul renină-angiotensină.

Genomul virusului SARS-COV-2 este alcătuit dintr-o singură moleculă de ARN monocatenar, genomul codifică cel puțin 27 de

proteine, la capătul 3 al acestuia aflându-se proteinele structurale cheie printre care glicoproteina S (proteina structurală a spiculiilor-prin receptorul de legare S1) ce permite pătrunderea în celulele gazdă utilizând ACE2 (enzima 2 de conversie a angiotensinei). ACE2 descompune angiotensina II în subfracțiunile angiotensină 1-7 și angiotensina I în subfracțiunile 1-9.

Ultimele cercetări au identificat componente noi ale sistemului renină-angiotensin cu funcții complementare sau antagonice. S-au identificat subfracțiuni ale angiotensinei II rezultate sub acțiunea unor peptidaze: NEP (endopeptidază neutră), aminopeptidază A, B, N (APA, APB, APN). Aceste subfracțiuni sunt fragmente peptidice, printre care se numără: angiotensina 1-7, angiotensina III și angiotensina IV. Acestea își exercită acțiunea prin legarea de receptorii AT1, AT2, IRAP (aminopeptidază legată de insulină) și MAS.

În ceea ce privește rolul medicamentelor din clasa IEC sau BRA s-au dezbătut în lumea medicală teorii divergente. Prima teorie sugerează un posibil efect dăunător al folosirii medicamentelor ce blochează SRAA (IEC/BRA) deoarece folosirea acestora determină supraexpresia de ACE2, favorizând pătrunderea virusului SARS-COV-2 în celula gazdă și apariția formelor severe de boală. Pe de altă parte, prin administrarea acestor compuși, se secretă o cantitate mai scăzută de angiotensina II în organism. Astfel, vasoconstricția, inflamația și fibroza mediate de AG II sunt diminuate, existând teorii ce susțin că folosirea IECA/BRA pot atenua semnificativ severitatea infecției COVID-19. Mai mult de atât, blocarea sistemului renină-angiotensină duce la creșterea eliberării subfracțiunilor de angiotensină 1-7 care se leagă de receptorul Mas, efecte benefice antagonice celor mediate de AG II.(18). În timpul infecției cu SARS-COV2 vasodilatația și efectele antifibrotice determinate de angiotensina 1-7 au un rol cheie în diminuarea severității bolii, mai ales la pacienții care urmează dietă hiposodată. Alt mecanism cu efecte pozitive este legarea ACE2 de AG II circulantă ceea ce produce o modificare în conformația acestora, având ca rezultat îngreunarea legării virusului SARS-COV-2 de ACE2.

Studii multicentrice retrospective efectuate în China au înrolat 1,128 pacienți cu HTA și

COVID-19 dintre care 188 erau sub tratament cu IEC/BRA comparându-i cu 940 pacienți care nu foloseau acest tratament. Mortalitatea a fost mai scăzută în grupul pacienților care foloseau IEC/BRA (3,7% versus 9,8%; $p=0,01$) (Zhang et al., 2020).

La nivel cardiac, neuronal, al tractului respirator și gastro-intestinal, ACE2 este intens exprimată. Celule ce exprimă ACE2 pot chiar să joace rol de rezervor viral. În particular, miocitele prezintă o vulnerabilitate crescută la acest agent patogen. Virulența crescută este datorată supraexprimării glicoproteinei S, de 10 până la 20 ori mai intens la nivelul virusului SARS-COV-2 comparativ cu virusuri din aceeași familie.

Studiile recente arată o prevalență crescută a bolii COVID-19 la pacienții ce asociază obezitate, HTA, DZ și boală coronariană.

La pacienții cu insuficiență cardiacă asocierea SARS-COV-2 îngreunează managementul terapeutic. La aceștia, prevalența crescută a insuficienței cardiace poate fi datorată atât afectării cardiace preexistente, cât și prin afectarea miocardică directă sau imun-mediată. Insuficiența cardiacă dreaptă prin creșterea rezistenței în circulația pulmonară și hipertensiune pulmonară consecutivă trebuie luată în considerare, în special la pacienții cu forme moderat-severe de pneumonie și detresă respiratorie acută (Rajagopal et al., 2020). S-au evidențiat nivele crescute plasmatice de ACE2 la bărbații cu insuficiență cardiacă indiferent dacă folosesc sau nu BRA (Rajagopal et al., 2020).

Evaluarea CT toracice efectuate, arată diferențe semnificative între pacienții cu IC fără sau cu asociere de COVID-19, la cei din urmă evidențiindu-se modificarea structurii și creșterea diametrului venelor pulmonare (Lopes et al., 2020). Instituirea precoce a tratamentului la pacienții care prezintă simptome de insuficiență cardiacă are o importanță deosebită în îmbunătățirea prognosticului acestora. La pacienții refractari la terapia medicamentoasă, cu apariția șocului cardiogen, se recomandă ECMO (oxigenarea extracorporală cu membrană) indicația fiind valabilă doar la anumiți pacienți. (Lopes et al., 2020). Apariția complicațiilor precum: sepsis, sindrom de detresă respiratorie, disfuncție multiplă de organ sau anomalii de coagulare, restrâng indicația de ECMO pentru

acești pacienți. Insuficiența cardiacă acută drept consecință a afectării miocardice este cea mai frecventă complicație (49% din cazuri) la pacienții decedați ce asociau COVID-19. (Russo et al., 2020).

În plus față de terapia cu IEC/BRA, sacubitril/ valsartan poate aduce beneficii suplimentare putând crește nivelul peptidului natriuretic, bradikininei, substanței P, adrenomedulinei sau apelinei putând să prevină afectarea organelor țintă sau să scadă severitatea afectării cardiace și pulmonare. Citokinele de la nivelul fibroblastelor pulmonare cresc expresia neprilizinei. În cazul sindromului de detresă respiratorie acută, activitatea neprilizinei este crescută, astfel se deduce că poate avea un nivel înalt și în COVID-19 (Velazquez et al., 2019).

Date fiind beneficiile aduse de sacubitril/ valsartan și în insuficiența cardiacă acută, se consideră că această medicație ar putea avea un impact pozitiv, din păcate încă nu sunt dovezi în acest sens, fiind necesare studii clinice randomizate. Se așteaptă o evoluție mai puțin severă a bolii COVID-19 a pacienții tratați anterior cu sacubitril/ valsartan. Dacă aceasta se observă la un lot semnificativ de pacienți, următorul pas sunt trialurile randomizate controlate cu urmărirea efectelor primare/secundare. Un răspuns bun la tratament se poate evalua prin creșterea cantității eliminate de cGMP, fiind un bun detector ale efectelor biologice în cazul administrării sacubitril/valsartan (Hamming et al., 2008).

Se află în desfășurare multiple studii ce analizează siguranța administrării de IEC/BRA și posibilele efecte secundare la pacienții cu indicație pentru aceste medicamente și asocierea COVID-19. Până la aflarea rezultatelor, ghidurile tuturor societăților de cardiologie susțin continuarea medicației cu IEC/BRA.

Concluzii.

Combinăția sacubitril/valsartan a redus semnificativ mortalitatea totală și pe ce de cauză cardiovasculară, a întârziat progresia insuficienței renale și a redus rezistența periferică la insulină la pacienții diabetici. Pacienții cu diabet zaharat care primesc sacubitril/valsartan pentru tratamentul IC ar putea necesita ajustarea dozei de terapie hipoglicemiantă, fiind demonstrat că acest compus are efect hipoglicemiant. La pacienții cu IC-FEP

combinăția sacubitril/ valsartan a redus mortalitatea cardiovasculară, în special la femei, și a încetinit progresia disfuncției diastolice. Pacienții cu FEVS intermediară au funcția contractilă redusă, astfel încât și această categorie de pacienți ar putea beneficia de medicația folosită pentru IC-FES. Indicațiile tratamentului cu sacubitril/valsartan se pot extinde la pacienții cu IC și infecție moderat-severă cu SARS COV2, reducând încărcătura virală la nivel celular prin inhibarea neprilizinei și blocarea receptorilor angiotensinei. În acest context este necesară studierea acțiunilor terapeutice ale unei noi clase de medicamente care să țințească îmbunătățirea activității PKG-cGMP.

Abrevieri.

1. HF_rEF: heart failure with reduced ejection fraction.
2. IC-FES: insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție scăzută.
3. IC-FEP: insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată.
4. PKG: protein kinaza G.
5. cGMP: guanozina monofosfat ciclic.
6. sGC: receptor intracelular pentru oxid nitric.
7. IECA: inhibitor enzima de conversie.
8. NO: oxid nitric.
9. FEVS: fracție de ejeție a ventriculului stâng.
10. SRAA: sistem renină-angiotensină-aldosteron.
11. TAs: tensiune arterială sistolică.
12. AG II: angiotensină 2.
13. AT1: subtip de receptor pentru AG II.
14. IC: insuficiență cardiacă.
15. BRA: antagonist al receptorului de aldosteron.
16. FE: fracție de ejeție.
17. FEVS: fracția de ejeție a ventriculului stâng.
18. SNS: sistem nervos simpatic.
19. PNS: sistemul peptidelor natriuretice.
20. ARNI: Inhibitorii duali de receptori de angiotensină și nelipresină.
21. IECA: inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei.
22. BNP: peptidul natriuretic tip B.
23. NT-proBNP: N-terminal al propeptidului natriuretic tip B.
24. SRAA: sistemul renină angiotensină aldosteron.
25. HTA: hipertensiune arterială.
26. CGRP: peptida asociată cu gena calcitonină.
27. Mas: receptor Mas.
28. PDGF: factor de creștere derivat din trombocite.
29. EGF: factor de creștere epidermal.
30. ILGF-1: factor de creștere asemănător insulinei.
31. ACE 2: enzima de conversie a angiotensinei 2.
32. GMP-c: guanozina monofostfat ciclic.
33. TGF-β: factor de creștere transformală beta.
34. NEP: neprilizină.

Bibliografie

- [1] Antonini-Canterin, F. et al, 2020. Document addressed to cardiovascular echography operators at the time of COVID-19: A Document by the “Società Italiana di Ecocardiografia e CardioVascular Imaging” Board 2019–2021. *Journal of Cardiovascular Echography*, 30(1), pp. 2–4.
- [2] Bonaventura, A., Wohlford, G.F., Vecchié, A., Van Tassel, B.W., Abbate, A., 2019. In-Hospital Initiation of Sacubitril/Valsartan: A New PARADIGM for Acute Decompensated Heart Failure? *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 74, 1–3. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000685>
- [3] Bourgonje, A.R., Abdulle, A.E., Timens, W., Hillebrands, J., Navis, G.J., Gordijn, S.J., Bolling, M.C., Dijkstra, G., Voors, A.A., Osterhaus, A.D., Voort, P.H., Mulder, D.J., Goor, H., 2020. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-COV -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 251, 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- [4] Coates, D., 2003. The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 35, 769–773. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00309-6](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00309-6)
- [5] Cunningham, et. al, 2020. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 8, 372–381. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.002>
- [6] Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R.E., Acton, S., 2000. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related CBRAoxyepitidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research* 87. <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
- [7] Du, A.X., Westerhout, C.M., McAlister, F.A., Shanks, M., Oudit, G.Y., Paterson, D.I., Hanninen, M., Thomas, J., Ezekowitz, J.A., 2019. Titration and Tolerability of Sacubitril/Valsartan for Patients With Heart Failure in Clinical Practice: *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 73, 149–154. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000643>
- [8] Ferrari, R., Fucili, A., Rapezzi, C., 2020. Understanding the results of the PARAGON-HF trial. *Eur J Heart Fail* 22, 1531–1535. <https://doi.org/10.1002/ehf.1797>
- [9] Fonseca, C., Brito, D., Ferreira, J., Franco, F., Morais, J., Cardoso, J.S., 2019. Sacubitril/valsartan: A practical guide revisited. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 38, 527–529. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.05.007>
- [10] Gori, M., D’Elia, E., Senni, M., 2019a. Sacubitril/valsartan therapeutic strategy in HFpEF: Clinical insights and perspectives. *International Journal of Cardiology* 281, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.060>
- [11] Gori, M., D’Elia, E., Senni, M., 2019b. Sacubitril/ valsartan therapeutic strategy in HFpEF: Clinical insights and perspectives. *International Journal of Cardiology* 281, 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.060>
- [12] Hamming, I., Van Goor, H., Turner, A.J., Rushworth, C.A., Michaud, A.A., Corvol, P., Navis, G., 2008. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats: Renal ACE and ACE2 during ACE inhibition and low salt. *Experimental Physiology* 93, 631–638. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.041855>
- [13] Hoiland, R.L., Stukas, S., Cooper, J., Thiara, S., Chen, L.Y.C., Biggs, C.M., Hay, K., Lee, A.Y.Y., Shojania, K., Abdulla, A., Wellington, C.L., Sekhon, M.S., 2020. Amelioration of COVID-19-related cytokine storm syndrome: parallels to chimeric antigen receptor-T cell cytokine release syndrome. *Br J Haematol* 190. <https://doi.org/10.1111/bjh.16961>
- [14] Hu, J., Wu, Y., Zhou, X., Wang, X., Jiang, W., Huo, J., Shan, Q., 2020. Beneficial Effects of Sacubitril/Valsartan at Low Doses in an Asian Real-World Heart Failure Population. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 76, 445–451. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000873>
- [15] Kapelios, C.J., Lainscak, et al., 2019. Sacubitril/valsartan eligibility and outcomes in the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry: bridging between European Medicines Agency/Food and Drug Administration label, the PARADIGM-HF trial, ESC guidelines, and real world. *Eur J Heart Fail* 21, 1383–1397. <https://doi.org/10.1002/ehf.1532>
- [16] Kodama, S., Fujihara, K., Horikawa, C., Sato, T., Iwanaga, M., Yamada, T., Kato, K., Watanabe, K., Shimano, H., Izumi, T., Sone, H., 2020. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure* 7, 2146–2174. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12782>
- [17] Lewis, E.F., Claggett, B.L., McMurray, J.J.V., Packer, M., Lefkowitz, M.P., Rouleau, J.L., Liu, J., Shi, V.C., Zile, M.R., Desai, A.S., Solomon, S.D., Swedberg, K., 2017. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF.

- Circ Heart Fail 10. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430>
- [18] Lopes, R.D., Macedo, A.V.S., de Barros e Silva, P.G.M., de Albuquerque, D.C., Granger, C.B., Alexander, J.H., 2020. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-The BRACE CORONA Trial. *American Heart Journal* 226, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.05.002>
- [19] McMurray, et al., 2020. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 141, 338–351. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491>
- [20] Noug e, H., Pezel, T., Picard, F., Sadoune, M., Arrigo, M., Beauvais, F., Launay, J., Cohen-Solal, A., Vodovar, N., Logeart, D., 2019. Effects of sacubitril/valsartan on neprilysin targets and the metabolism of natriuretic peptides in chronic heart failure: a mechanistic clinical study. *Eur J Heart Fail* 21, 598–605. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1342>
- [21] Pinto, G., Tondi, L., Gemma, M., De Marco, A., Silipigni, C., Spoladore, R., Margonato, A., Fragasso, G., 2019. Real-Life Indications to Sacubitril/Valsartan Treatment in Patients With Chronic Systolic Heart Failure: *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 73, 301–306. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000665>
- [22] Rajagopal, K., Keller, S.P., Akkanti, B., Bime, C., Loyalka, P., Cheema, F.H., Zwischenberger, J.B., El Banayosy, A., Pappalardo, F., Slaughter, M.S., Slepian, M.J., 2020. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO — a Living Working Document. *Circ: Heart Failure* 13. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007175>
- [23] Russo, V., Bottino, R., CBRAone, A., Rago, A., Papa, A.A., Golino, P., Nigro, G., 2020. COVID-19 and Heart: From Clinical Features to Pharmacological Implications. *JCM* 9, 1944. <https://doi.org/10.3390/jcm9061944>
- [24] Santas, E., et al., 2020. Right Ventricular Dysfunction Staging System for Mortality Risk Stratification in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JCM* 9, 831. <https://doi.org/10.3390/jcm9030831>
- [25] Sauer, A.J., Cole, R., Jensen, B.C., Pal, J., Sharma, N., Yehya, A., Vader, J., 2019. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Fail Rev* 24, 167–176. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9757-1>
- [26] Seferovic, J.P., Claggett, B., Seidemann, S.B., Seely, E.W., Packer, M., Zile, M.R., Rouleau, J.L., Swedberg, K., Lefkowitz, M., Shi, V.C., Desai, A.S., McMurray, J.J.V., Solomon, S.D., 2017. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5, 333–340. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6)
- [27] Shapiro, M.A., 2018. Paradigms and PARAGON-HF. *JACC: Heart Failure* 6, 86. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.010>
- [28] Siniorakis, E., Arvanitakis, S., Elkouris, M., Katsianos, E., Pelonis, P., Tertipi, A., 2020. When sacubitril/ valsartan met neprilysin and B-type natriuretic peptide in the labyrinth of biochemistry. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 39, 177–178. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.04.011>
- [29] Solomon, et al., 2019. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381, 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- [30] Spannella, F., Marini, M., Giulietti, F., Rosettani, G., Francioni, M., Perna, G.P., Sarzani, R., 2019. Renal effects of Sacubitril/Valsartan in heart failure with reduced ejection fraction: a real life 1-year follow-up study. *Intern Emerg Med* 14, 1287–1297. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02111-6>
- [31] Velazquez, E.J., Morrow, D.A., DeVore, A.D., Duffy, C.I., Ambrosy, A.P., McCague, K., Rocha, R., Braunwald, E., 2019. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 380, 539–548. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812851>
- [32] Zhang, P., et al, 2020. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res* 126, 1671–1681. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>

Finanțarea cercetării: nu au existat surse de finanțare.
 Conflict de interese: autorii declară că nu există conflict de interese.
 Contribuția autorilor: conceptualizare, culegerea datelor -NC, DC, analiza datelor de specialitate - EB, LJ, LO, scrierea și pregătirea textului initial - NC, DC, revizuire - EB