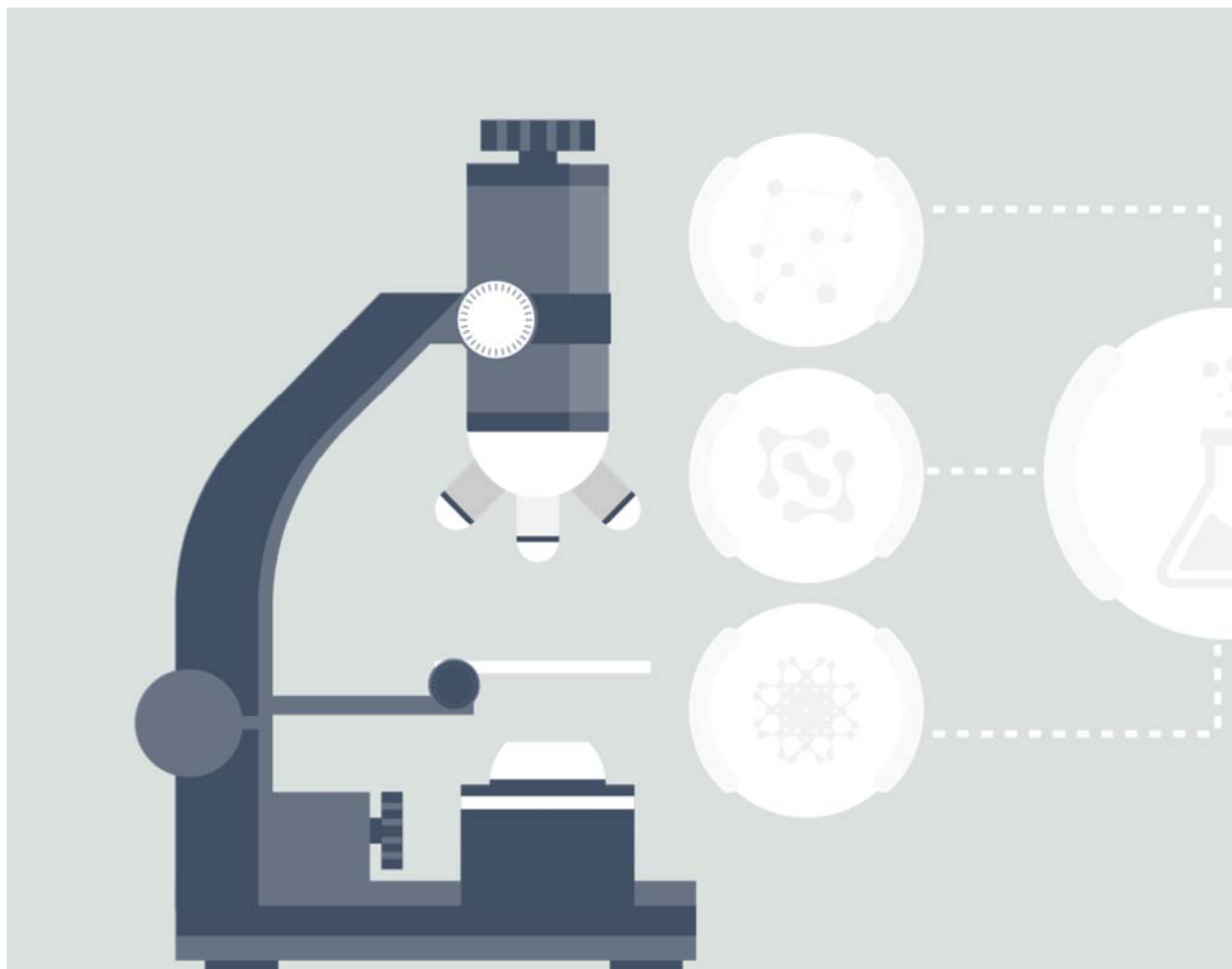


JULKAISTU NUMEROSSA 2/2016
UUTTA LÄÄKKEISTÄ

Sakubitriili/valsartaani

Mika Kastarinen / Kirjoitettu 22.6.2016 / Julkaistu 8.8.2016



Entresto 24 mg/26 mg, 49 mg/51 mg, 97 mg/103 mg kalvopäällysteiset tabletit, Novartis Europharm Limited

Valsartaania ja neprilysiinin estäjää sakubitriilia sisältävä yhdistelmävalmiste vähentää sydämen vajaatoimintaa sairastavien sydänperäistä kuolleisuutta ja sydämen vajaatoimintaan liittyviä sairaalahoitajaksoja. Sitä käytetään ACE:n estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien tilalla, kun vakiintunut yhdistelmähoito ei ole riittävän tehokas.

Sydämen krooniseen vajaatoimintaan liittyvä sairastuvuus ja kuolleisuus ovat edelleen hyvin korkealla tasolla huolimatta viimeisen 30 vuoden aikana tapahtuneesta lääkehoidon kehityksestä. On arvioitu, että 7 % avohoidossa olevista ja 17 % sairaalahoitoon sydämen vajaatoiminnan vuoksi joutuneista potilaista menehtyy seuraavan vuoden aikana. Lisäksi henkiin jääneistä suuri osa joutuu sairaalahoitoon.

Sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suurinta potilailla, joiden sydämen pumppausvoima on merkittävästi alentunut (ejektiofraktio alle 40 %). Näiden potilaiden ennustetta parantavia uusia lääkkeitä kaivataan kipeästi. Tämän potilasryhmän näyttöön perustuvan lääkehoidon nykyiset kulmakivet ovat ACE:n estäjät, beetasalpaajat ja aldosteroniantagonistit. Angiotensiini II -reseptorin salpaajista ei ole saatu yhtä vakuuttavaa tutkimusnäyttöä sydämen vajaatoiminnan hoidossa kuin ACE:n estäjillä. Niitä suositellaan käytettäväksi potilaille, joille ACE:n estäjät eivät haittavaikutusten vuoksi sovi.

Käyttöaiheet ja annostus

Sakubitriiliä ja valsartaania sisältävä kiinteä yhdistelmävalmiste on tarkoitettu aikuispotilaiden oireisen kroonisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon, kun sairauten liittyy alentunut ejektiofraktio. Valmisteen suositeltu aloitusannos on yksi 49 mg/51 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Tavoiteannoksen, yksi 97 mg/103 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa, saavuttamiseksi annos on kaksinkertaistettava 2–4 viikon kuluessa, huomioiden lääkkeen siedettävyyttä potilaalla. Valmisteen käyttö samanaikaisesti ACE:n estäjän kanssa lisää mahdollista angioedeeman riskiä, joten hoito tulee aloittaa aikaisintaan 36 tuntia ACE:n estäjän käytön lopettamisen jälkeen.

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–60 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa aloitusannokseksi suositellaan 24 mg/26 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Loppuvaiheen munuaissairaudesta (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) kärsivien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta, eikä valmisteen käyttöä siksi tälle potilasryhmälle suositella. Valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista.

Farmakologia

Yhdistelmävalmisteen sisältämä sakubitriili on aihiolääke, jonka aktiivinen metaboliitti LBQ657 estää neprilysiiniä pilkkomasta natriureettisia peptidejä. Näiden peptidien lisääntynyt aktiivisuus johtaa solukalvojen reseptorivaikutuksen kautta toisilähetin, syklisten guanosinimonofosfaatin (cGMP), pitoisuuksien suurenemiseen ja mahdollisiin hyödyllisiin kardiorenaalisiin vaikutuksiin. Näitä ovat verenpaineen lasku, vasodilataatio, lisääntynyt diureesi ja natriureesi, reniini- ja aldosteronipitoisuuksien sekä sympaattisen hermoston aktiivisuuden lasku, glomerulusten suodatusnopeuden suureneminen ja verenkiertoelimistöön kohdistuvien hypertrofiaan ja fibroosiin

johtavien vaikutusten estyminen. Sakubitriili lisää myös angiotensiini II:n aktiivisuutta, minkä vuoksi lääkeaineen yhdistäminen angiotensiinireseptori II -reseptorin salpaajaan, valsartaaniin, on hyödyllistä ja jarruttaa siten reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän haitallista aktivaatiota ja tähän liittyviä vaikutuksia, jotka ovat käytännössä käänteisiä edellä kuvatuille natriureettisten peptidien vaikutuksille.

Valmisteen sisältämän valsartaanin biologinen hyötyosuus on suurempi kuin muiden markkinoilla olevien valsartaanivalmisteiden. Valmisteen sisältämä 26 mg, 51 mg ja 103 mg valsartaania vastaa hyötyosuudeltaan muiden valmisteiden sisältämiä 40 mg, 80 mg ja 160 mg valsartaania.

Lääkevalmisteen ottaminen ruoan yhteydessä ei vaikuta kliinisesti merkitsevästi kummankaan vaikuttavan aineen systeemiseen altistukseen. Sakubitriilin aktiivisen metaboliitin ja valsartaanin metaboloituminen on hyvin vähäistä. Sakubitriili ja sen aktiivinen metaboliitti poistuvat elimistöstä pääosin (52–68 %) virtsan mukana, kun taas valsartaani erittyy huomattavalta osin ulosteeseen (86 %).

Teho

Valmisteen tehoa on tutkittu hyväksytyyn käyttöaiheen mukaisessa potilasryhmässä yhdessä vaiheen 3 monikansallisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkotutkimuksessa (PARADIGM-HF). Siihen osallistui yhteensä 8 442 potilasta, joilla oli todettu NYHA-luokan II–IV sydämen krooninen vajaatoiminta ja alentunut ejektiofraktio (vaatimuksena alkuun < 40 %, myöhemmin < 35 %, keskimäärin 29 %). Potilaat osallistuivat ensin keskimäärin 44 päivää kestäneeseen run-in-vaiheeseen, joka sisälsi molempien tutkimuslääkkeiden annostitrauksen. Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin saamaan joko 10 mg enalapriilia tai 97 mg / 103 mg sakubitriili/valsartaani-yhdistelmävalmistetta kahdesti päivässä muun tavanomaisen sydämen vajaatoimintalääkityksen lisäksi. Kaikilta potilailta purettiin aikaisempi ACE:n estäjä- tai angiotensiini II -reseptorin salpaajahoito pois tutkimuksen alkaessa. Keskimääräinen tutkimuksen aikainen vuorokausiannos enalapriilia oli 18,9 mg ja vastaavasti sakubitriili/valsartaania yhteensä 375 mg. Potilaiden seuranta-ajan mediaani oli 27 kuukautta. Tutkimuksen ensisijainen yhdistetyn päätetapahtuman, sydänperäisen kuoleman tai sydämen vajaatoiminnasta johtuvan sairaalahoidon, riski oli merkitsevästi pienempi sakubitriili/valsartaani-yhdistelmähoidossa verrattuna enalapriilia saaneisiin potilaisiin (riskisuhde 0,80; 95 % LV 0,73–0,87; absoluuttinen riskin vähenemä 4,7 %). Riskin vähenemä oli samansuuruinen molemmissa yhdistetyn päätetapahtuman osamuuttujissa.

Haittavaikutukset

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat hypotensio, hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta. PARADIGM-HF-tutkimuksessa hypotension esiintyvyys oli sakubitriili/valsartaani-yhdistelmähoidossa hivenen yleisempää kuin enalapriilihoitoissa, kun taas

sekä hyperkalemian ja munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys oli yleisempää jälkimmäisessä hoitoryhmässä. Angioedeemaa raportoitiin 0,5 %:lla sakubitriili/valsartaani-hoitoa saaneista ja 0,2 %:lla enalapriilia saaneista potilaista.

Pohdinta

Sakubitriili/valsartaani on uusi sydämen kroonista vajaatoimintaa sairastaville potilaille tarkoitettu yhdistelmävalmiste, joka ainakin yhden vaiheen 3 tutkimuksen perusteella näyttää vähentävän näiden potilaiden sydänperäistä kuolleisuutta ja sydämen vajaatoimintaan liittyviä sairaalahoitajaksoja. Tänä vuonna päivitettyissä yhteiseurooppalaisissa sydämen vajaatoiminnan hoitosuosituksissa valmistetta suositellaan käytettäväksi ACE:n estäjän tilalla potilailla, joilla on alentuneen sydämen ejektiofraktio silloin kun perinteinen yhdistelmähoito ACE:n estäjällä (tai angiotensiini II -reseptorin salpaajalla), beetasalpaajalla ja aldosteroniantagonistilla ei johda riittävään kliniseen vasteeseen.



Mika Kastarinen

LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA