

# Καρδιακή Ανεπάρκεια:

Οι ανάγκες των ασθενών και νέες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση τους

*Μαρία Νικολάου*

*Καρδιολόγος*

*Επιμ. Β' Γ.Ν. Σισμανόγλειο- Αμ. Φλέμινγκ*



# Ιστορικά Στοιχεία

- Ένα αρχαίο αιγυπτιακό κείμενο, ο Πάπυρος του Ebers, περιέχει ορισμένες από τις παλαιότερες τεκμηριωμένες παρατηρήσεις για το σύνδρομο της HF<sup>1,2</sup>
- Ο όρος "ύδρωπας", ο οποίος προέρχεται από το "ύδωρ", χρησιμοποιούνταν για να περιγράψει ένα σύνδρομο υπερφόρτωσης υγρού και τα συμπτώματα που ήταν συνώνυμα με την HF για πολλούς αιώνες<sup>2</sup>

## Μεταβολές θεώρησης της HF<sup>3</sup>

## Αιώνας\*

Ένα κλινικό σύνδρομο	5 <sup>ος</sup> ΠΚΕ
Διαταραγμένη ισορροπία υγρών	16 <sup>ος</sup> ΚΕ
Μια κυκλοφορική διαταραχή	17 <sup>ος</sup> ΚΕ
Τροποποιημένη αρχιτεκτονική της καρδιάς	18 <sup>ος</sup> ΚΕ
Μη φυσιολογική αιμοδυναμική	19 <sup>ος</sup> ΚΕ
Βιοχημικές διαταραχές	20 <sup>ος</sup> ΚΕ
Παθολογική υπερτροφία	20 <sup>ος</sup> ΚΕ
Γονιδιωματική	20 <sup>ος</sup> ΚΕ
Επιγενετική	21 <sup>ος</sup> ΚΕ

\*Αιώνας στον οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά η θεώρηση της HF  
BCE=πριν την κοινή εποχή (ΠΚΕ), CE=κοινή εποχή (ΚΕ),  
HF=καρδιακή ανεπάρκεια



Πάπυρος του Ebers, ένας αιγυπτιακός ιατρικός πάπυρος

1. Saba et al. J Card Fail 2006;12:416–21  
2. Ventura & Mehra. J Card Fail 2005;11:247–52  
3. Katz. Circ: Heart Fail 2008;1:63–71

*Εισαγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια:  
Ορισμός- Επιδημιολογία*



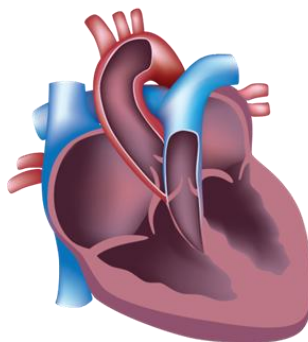
# Η χρόνια HF μπορεί να ταξινομηθεί ως HF με μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

## Χαρακτηριστικό

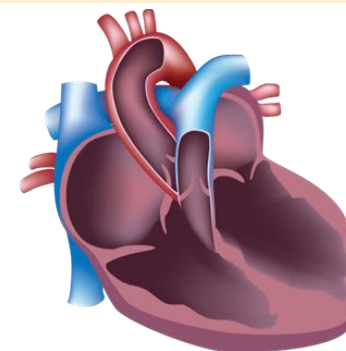
HF με διατηρούμενο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)<sup>1-4</sup>

HF με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF)<sup>1-4</sup>

Χαρακτηριστικό	HF με διατηρούμενο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) <sup>1-4</sup>	HF με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) <sup>1-4</sup>
Δυσλειτουργία	Διαστολική	Συστολική-διαστολική
LVEF	>40–50%	≤35–40%
Αναδιαμόρφωση LV	Ομόκεντρη	Έκκεντρη



- Φυσιολογικός τελοδιαστολικός όγκος
- ↑ πάχος και μάζα τοιχώματος
- Υψηλός λόγος μάζας/όγκου



- ↑ τελοδιαστολικός όγκος
- ↓ πάχος τοιχώματος
- Χαμηλός λόγος μάζας/όγκου

Προγνωστική βελτίωση με την τρέχουσα θεραπεία για την HF

Όχι

Ναι, αλλά η νοσηρότητα και η θνησιμότητα παραμένουν υψηλές

# Η HF είναι μια συνήθης κλινική πάθηση

## Επιπολασμός

Approximately 1–2% of the adult population in developed countries has HF, with the prevalence rising to  $\geq 10\%$  among persons 70 years of age or older<sup>1</sup>

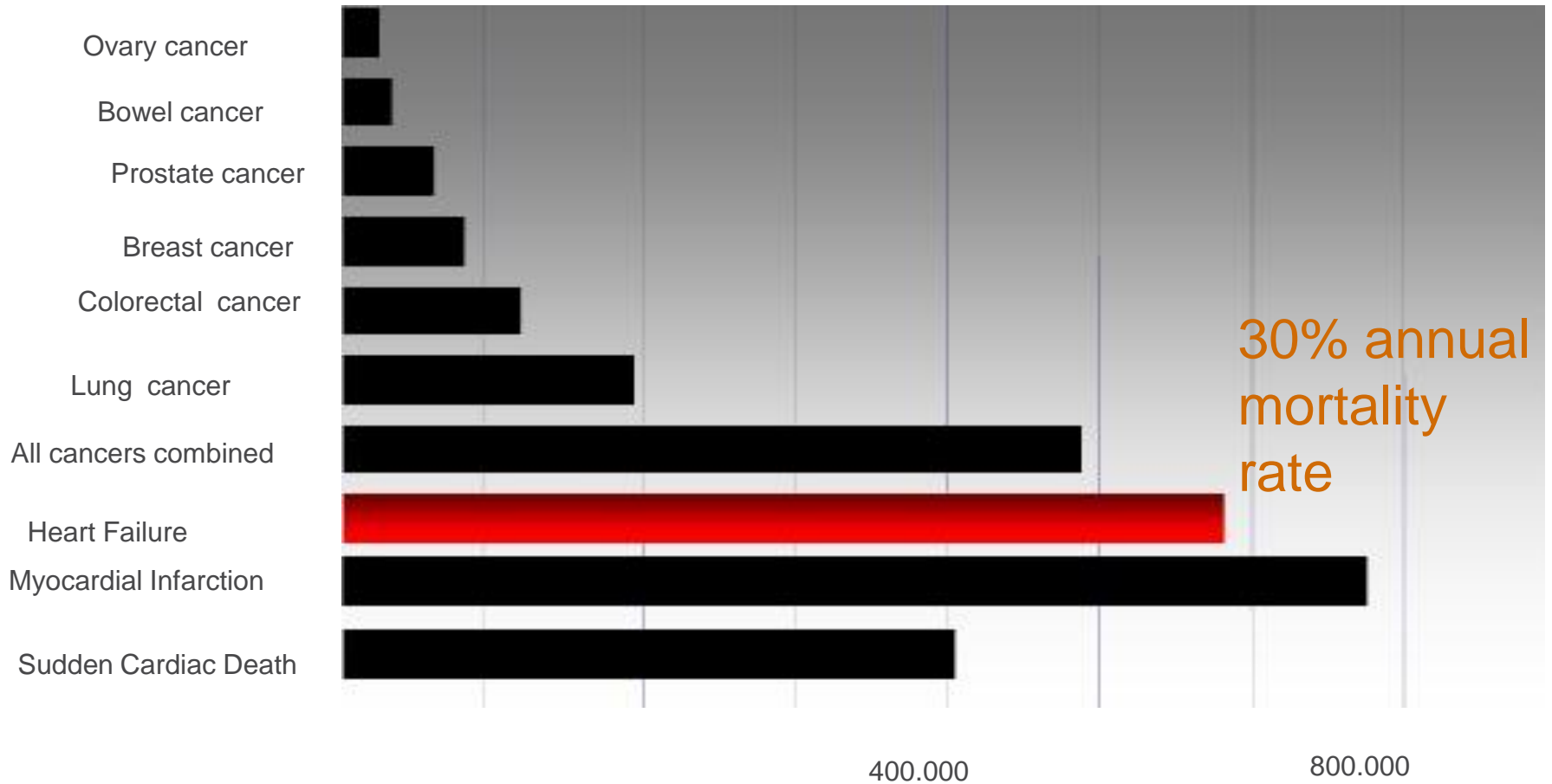
## Επίπτωση

Over 650,000 new cases of HF are diagnosed annually in the USA<sup>2</sup> and more than 25,000 new cases are reported every year in the UK<sup>3</sup>

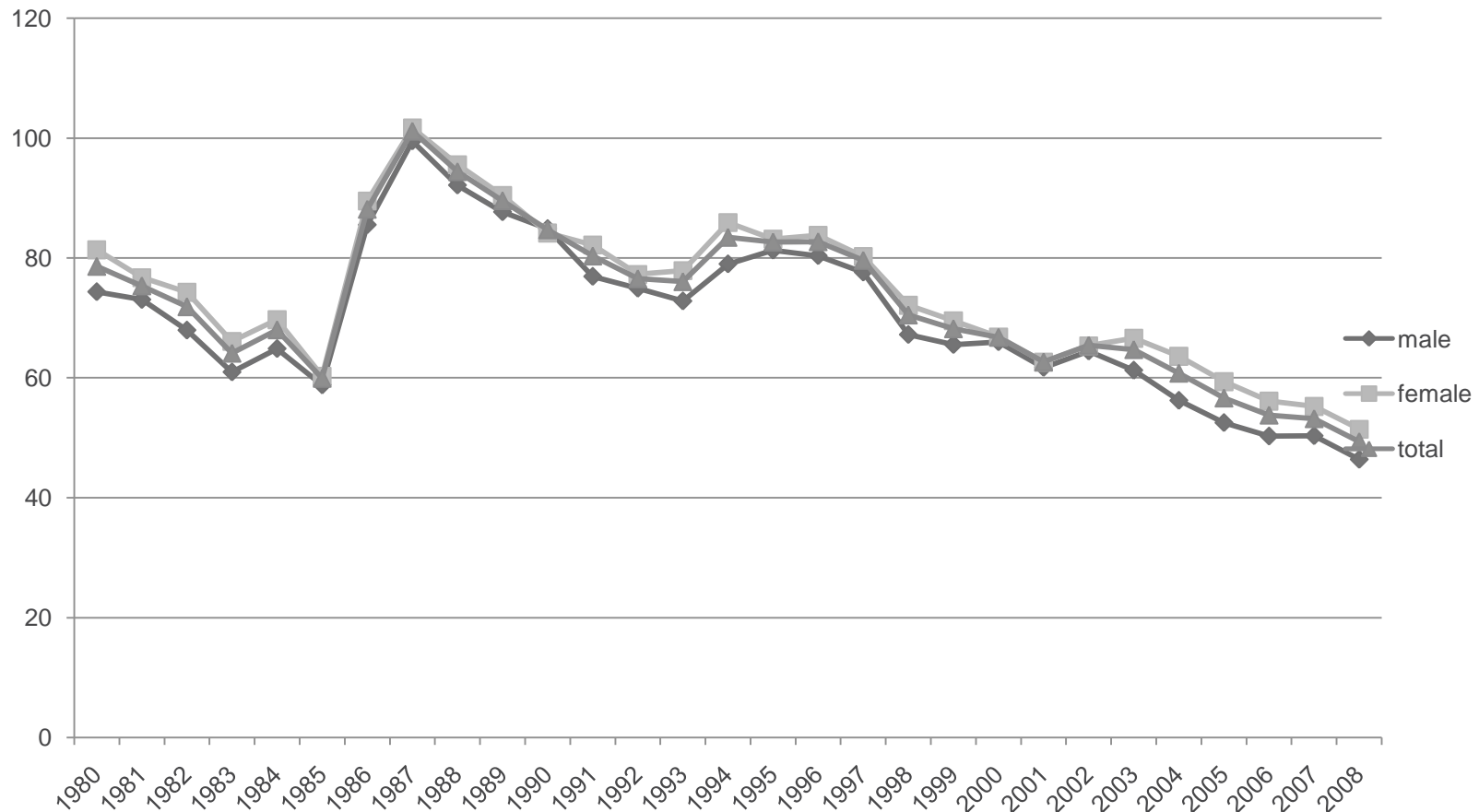
## Θνησιμότητα

The mortality rate for patients with chronic HF is as high as 50% at 5 years post-diagnosis<sup>4–5</sup>

# Annual mortality in EU



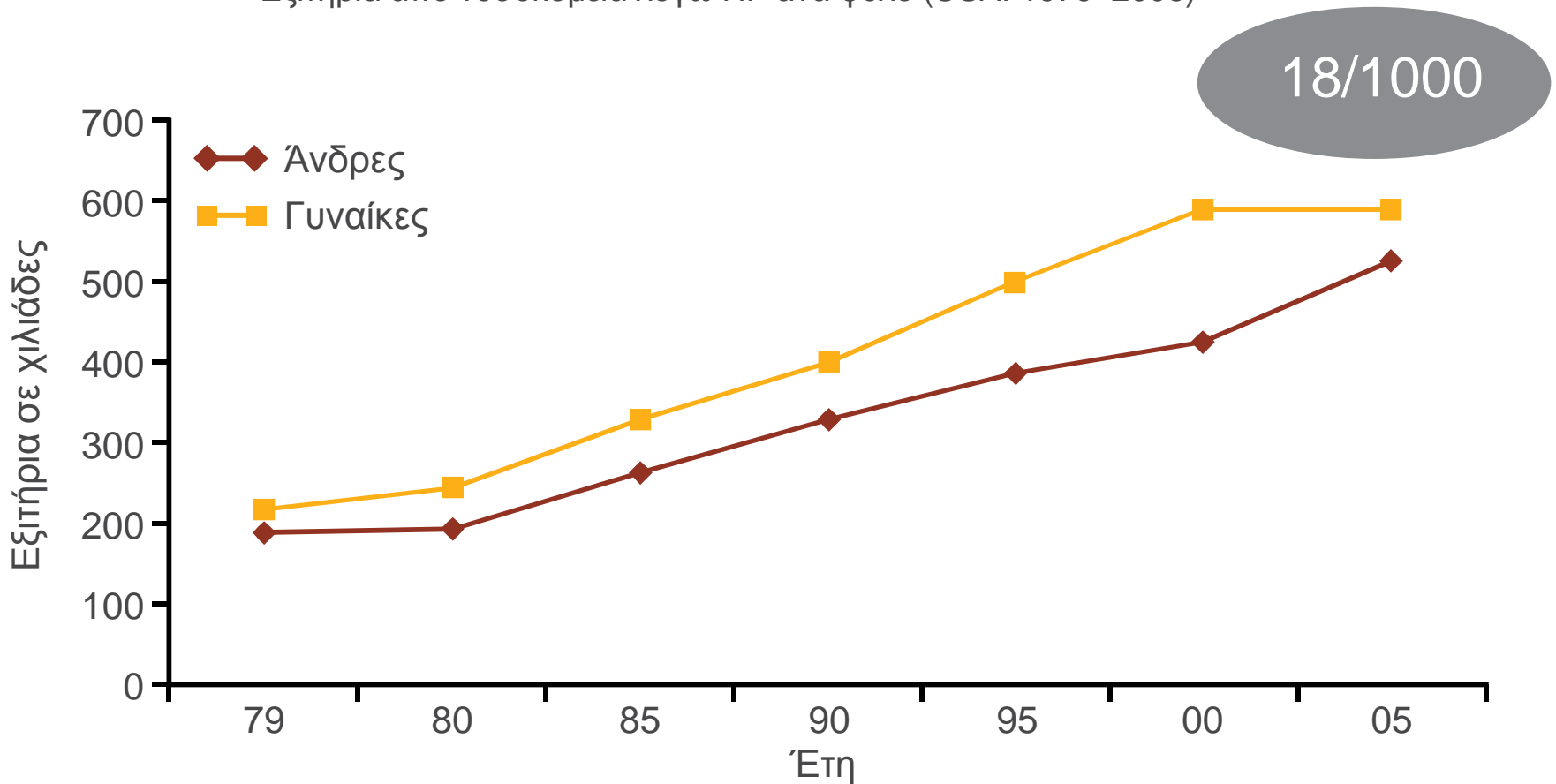
# Η θνητότητα βελτιώνεται, αλλά παραμένει υψηλή Δεδομένα από τον Ελλαδικό χώρο





# Οι νοσηλείες για απορρύθμιση ΚΑ αυξάνονται

Εξιτήρια από νοσοκομεία λόγω HF ανά φύλο (USA: 1979–2006)\*



\*Τα εξιτήρια από νοσοκομεία περιλαμβάνουν ανθρώπους οι οποίοι εξήλθαν ζωντανοί, νεκροί και σε άγνωστη κατάσταση  
HF=καρδιακή ανεπάρκεια

# Η HF έχει επιβλαβή επίδραση στην QoL

- Οι ασθενείς με HF αναφέρουν συνήθως ψυχολογική δυσφορία, η οποία περιλαμβάνει<sup>1</sup>
  - κατάθλιψη
  - επιθετικότητα και άγχος
  - περιορισμό των δραστηριοτήτων τους στην καθημερινή ζωή
  - διαταραχή των εργασιακών ρόλων και της κοινωνικής αλληλεπίδρασης με τους φίλους και την οικογένεια
  - μειωμένη σεξουαλική δραστηριότητα και ικανοποίηση

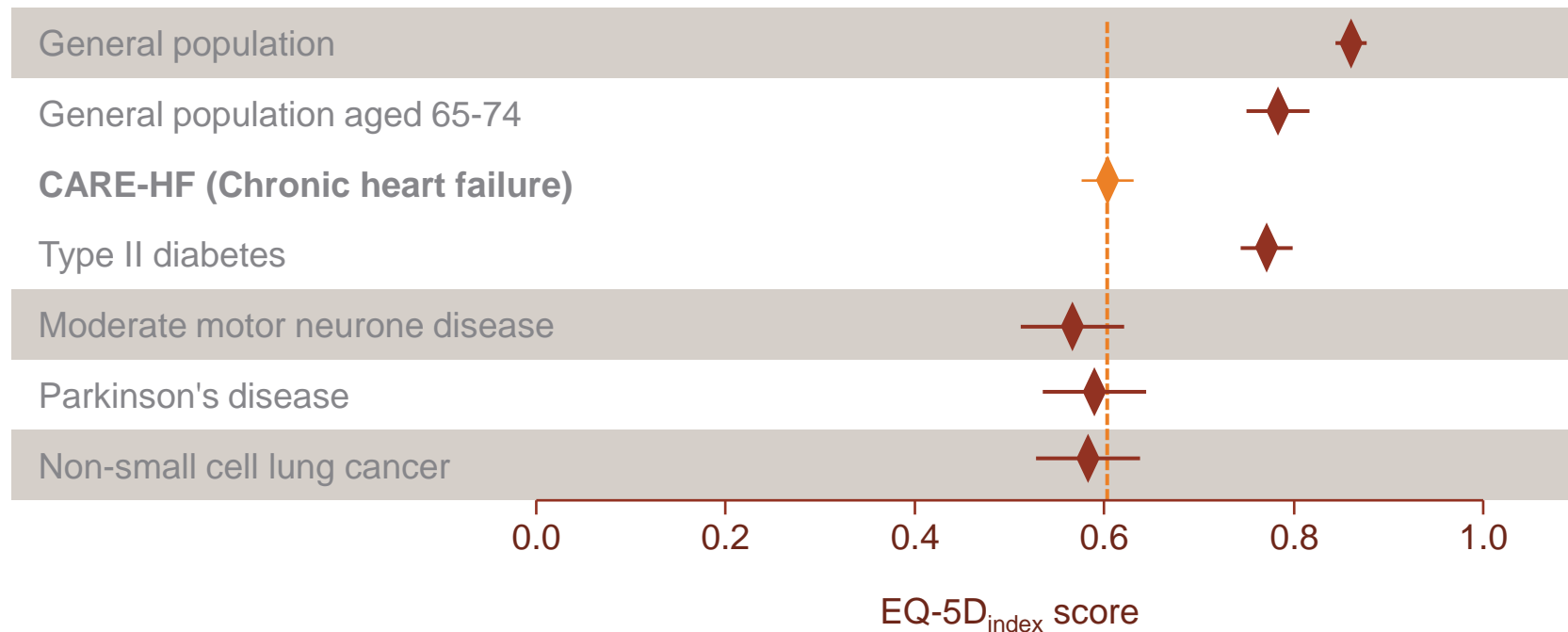
Πτυχές που αναφέρονται συχνά ως σημαντικές από τους ασθενείς με HF<sup>2</sup>

Επίδραση της HF	Αριθμός ασθενών που αναφέρουν επίδραση (n=15)
Σωματική κινητικότητα	14/15
Περιορισμοί στη σωματική δραστηριότητα	14/15
Καθημερινές δραστηριότητες	12/15
Συναισθηματικές επιδράσεις	11/15
Τρόπος ζωής	11/15
Αυτοεξυπηρέτηση	3/15
Διαταραχή του ύπνου	3/15

1. Grady. Crit Care Nurs Clin North Am 1993;5:661–70

2. Gwaltney et al. Presented at the American Heart Association Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke 2010 Scientific Sessions, Washington, D.C., May 19–21, 2010

## Quality of life among patients with HF compared with the general population and other chronic conditions\*



\*Data from patients receiving optimal medical therapy with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction and dysynchrony enrolled in the CARE-HF trial  
EQ-5D™ is a standardized instrument for use as a measure of health outcome, providing a simple descriptive profile and a single index value for health status  
Reprinted from the European Journal of Heart Failure, 7(2), Calvert MJ, et al. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study, 243–51, Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved, Copyright (2005) the authors, with permission of John Wiley & Sons, Inc.  
CARE-HF=CArdiac RESynchronisation in Heart Failure; HF=heart failure  
Calvert et al. Eur J Heart Fail 2005;7:243–51

*Κλινική Εικόνα*

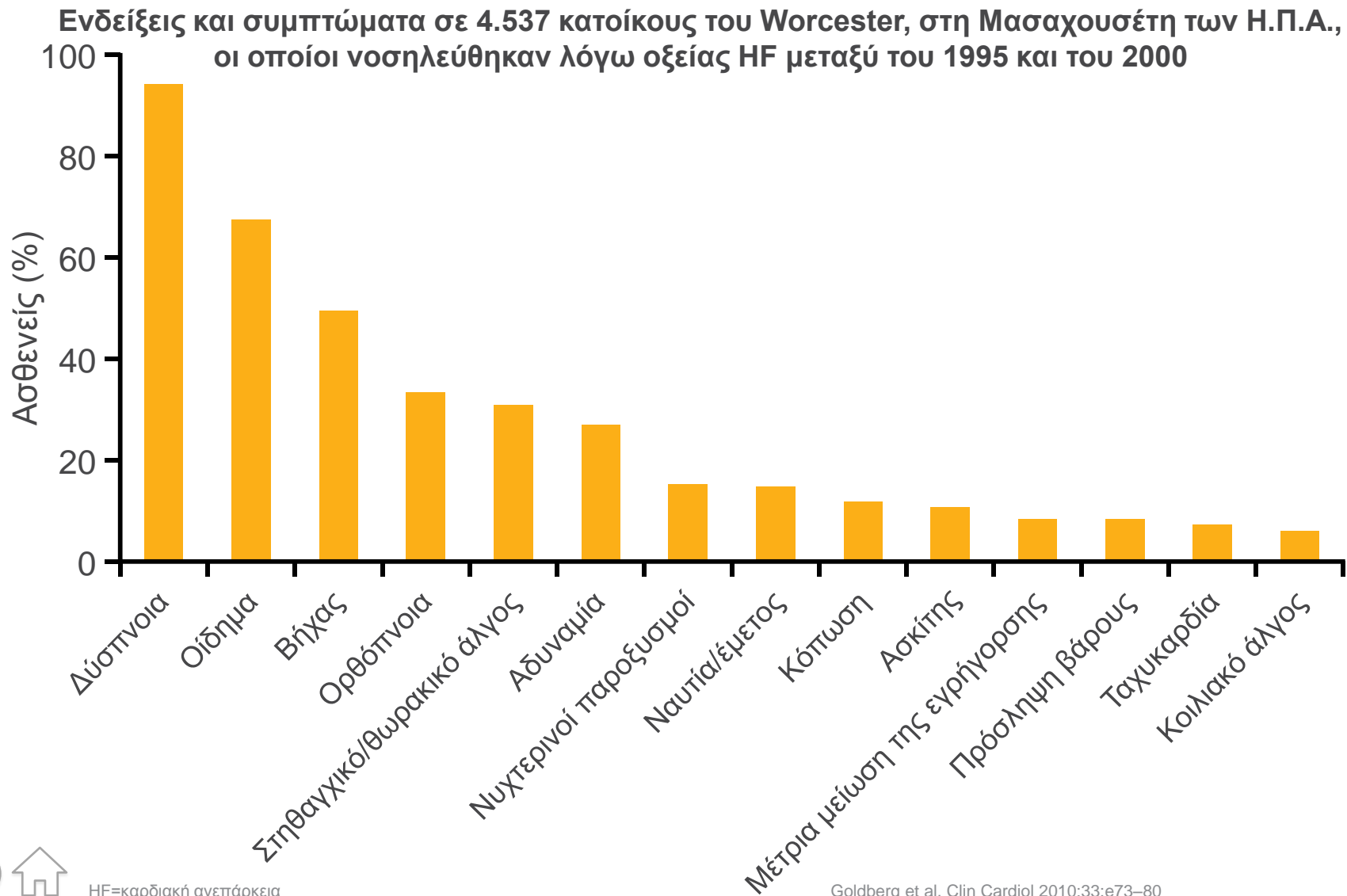


Coronary Artery Disease, Obese, Smoker, Hypertensive, Diabetic

# Κλινική εικόνα ασθενών με ΚΑ



# Η HF παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, εκ των οποίων η δύσπνοια είναι σχεδόν καθολικό χαρακτηριστικό



# Αίτια Δύσπνοιας

Heart Failure

Angina

Airway  
Obstruction

Anemia

COPD

Musculoskel  
etal disorders

Pneumothorax

Pneumonia

Psychological





# Η αρχική διάγνωση της HF μπορεί να είναι πολύπλοκη

Αρχική κλινική  
εξέταση

Assessment of signs and symptoms, patient history and physical examination

Αξιολόγηση της  
καρδιακής  
λειτουργίας

Tests include echocardiography, chest X-ray and ECG. Other tests such as radionuclide ventriculography, MRI, computed tomography may also be carried out to provide information on the nature and severity of cardiac abnormality

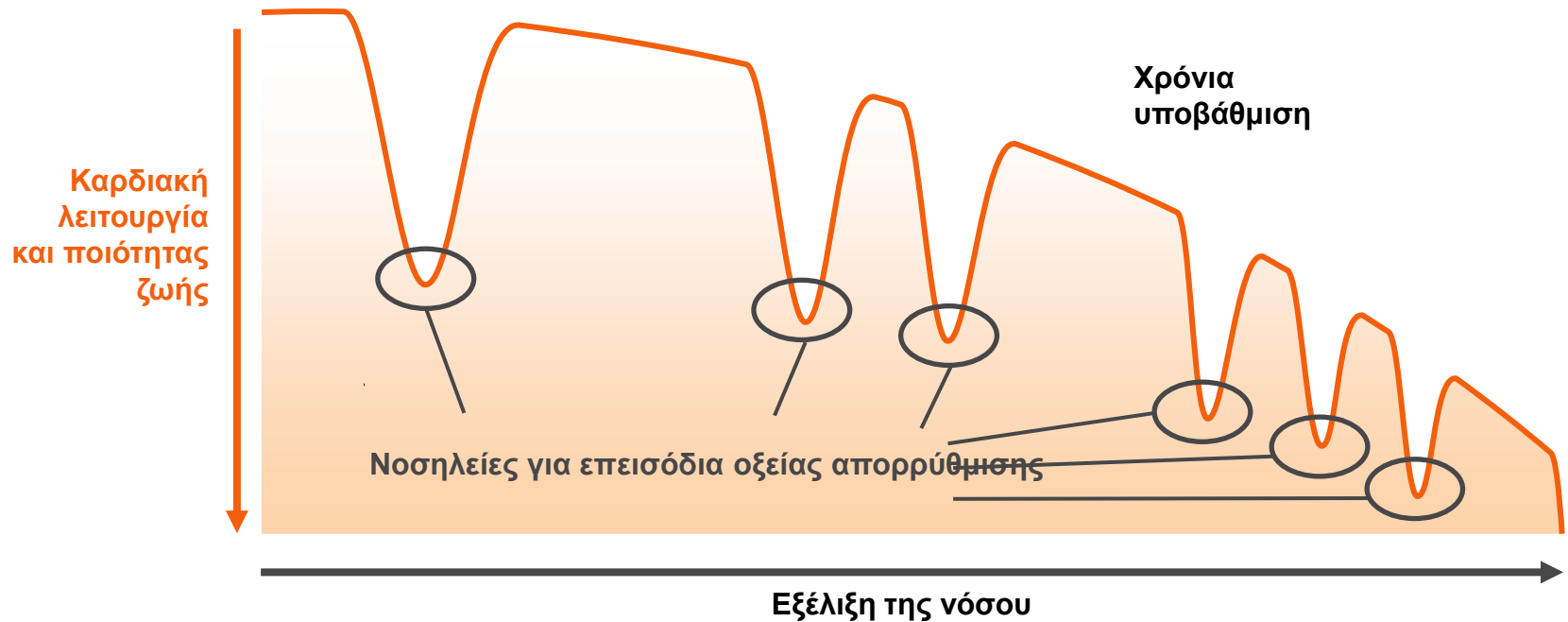
Εκτίμηση  
αιτίου

Laboratory tests used to assist with the identification of etiology include complete blood count, urinalysis, serum electrolytes, glycohemoglobin, blood lipids and tests of renal and hepatic function, as well as BNP (or NT-proBNP levels) and Troponin I or T

BNP=B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο,  
ECG=ηλεκτροκαρδιογράφημα, HF=καρδιακή ανεπάρκεια,  
MRI=απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, NT-  
proBNP=αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού  
νατριουρητικού πεπτιδίου

# Η HF είναι μια χρόνια πάθηση με την παρεμβολή οξέων επεισοδίων

- Η αυξανόμενη συχνότητα οξέων συμβάντων με την εξέλιξη της νόσου οδηγεί σε υψηλά ποσοστά νοσηλείας και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας<sup>1-5</sup>



Adapted from Gheorghiade et al. 20052

*Παθοφυσιολογία*

Η χαμηλή παροχή (π.χ. αιμορραγία) ενεργοποιεί μηχανισμούς που αρχικά λειτουργούν προστατευτικά



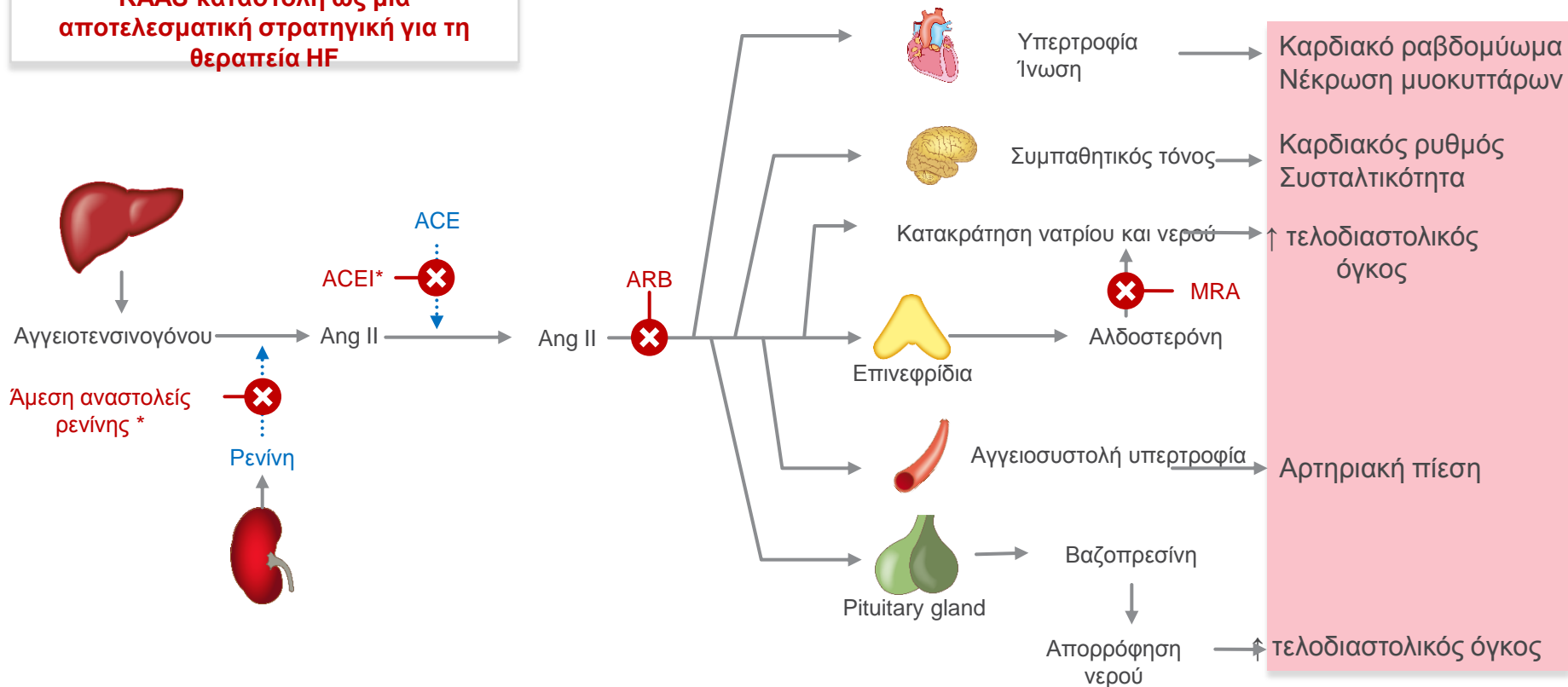
- Ενεργοποίηση RAAS (κατακράτηση Na, H<sub>2</sub>O)
- Ενεργοποίηση ΣΝΣ (ταχυκαρδία)

# Παρατεταμένη υπερ-ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ έχει αρνητικές συνέπειες στην HF

Η καρδιακή δυσλειτουργία οδηγεί στην ενεργοποίηση RAAS ...

... Παρατεταμένης υπερ-ενεργοποίησης βάζει επιπλέον πίεση στην αποδυναμωμένη καρδιά, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο

**RAAS καταστολή ως μια αποτελεσματική στρατηγική για τη θεραπεία HF**



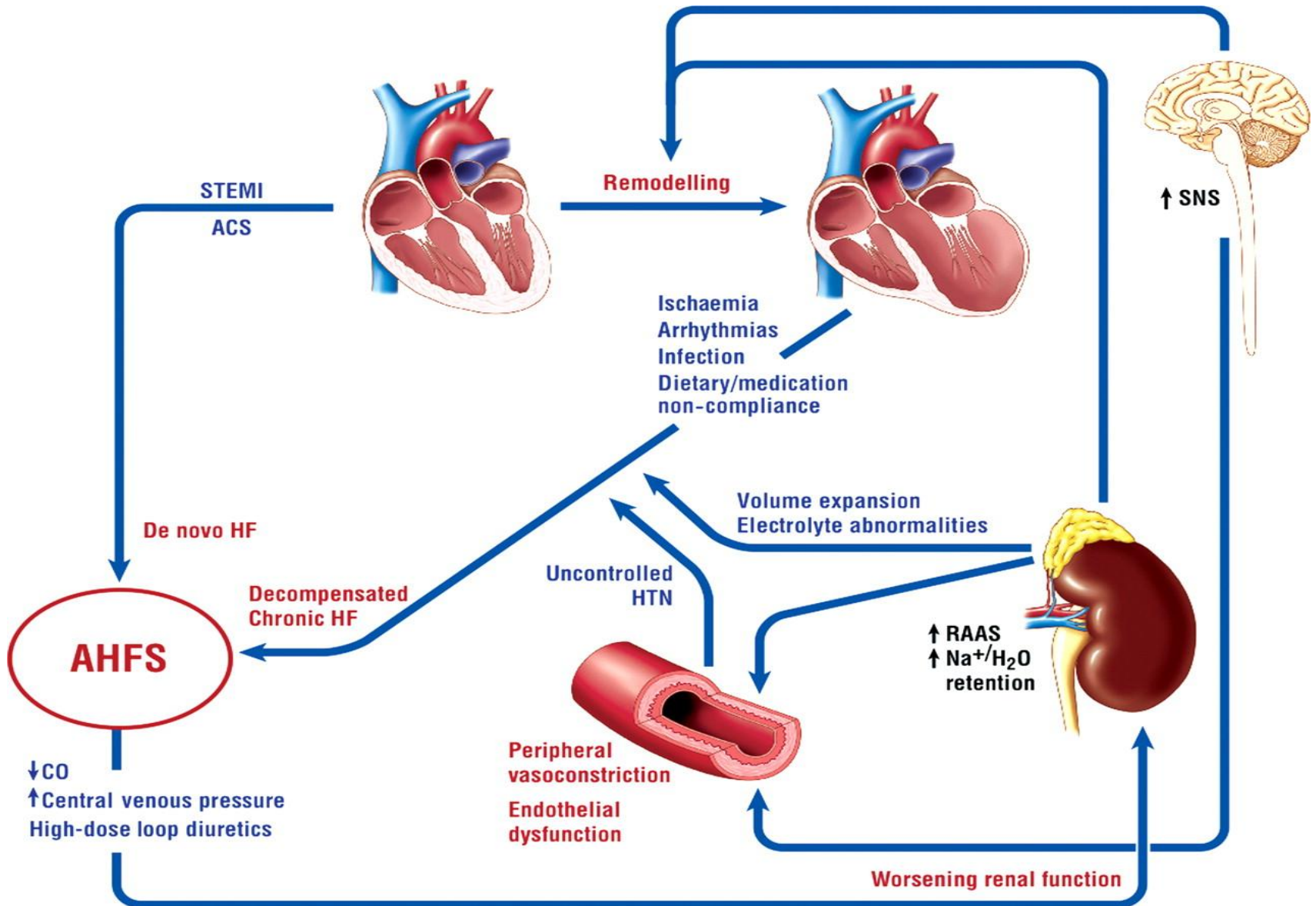
\* Μελέτες σε εξέλιξη? που δεν έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία του HF

ACE=angiotensin-converting enzyme; ACEI=angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARB=angiotensin receptor blocker; Ang=angiotensin; HF=heart failure; MRA=mineralocorticoid receptor antagonist; RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system

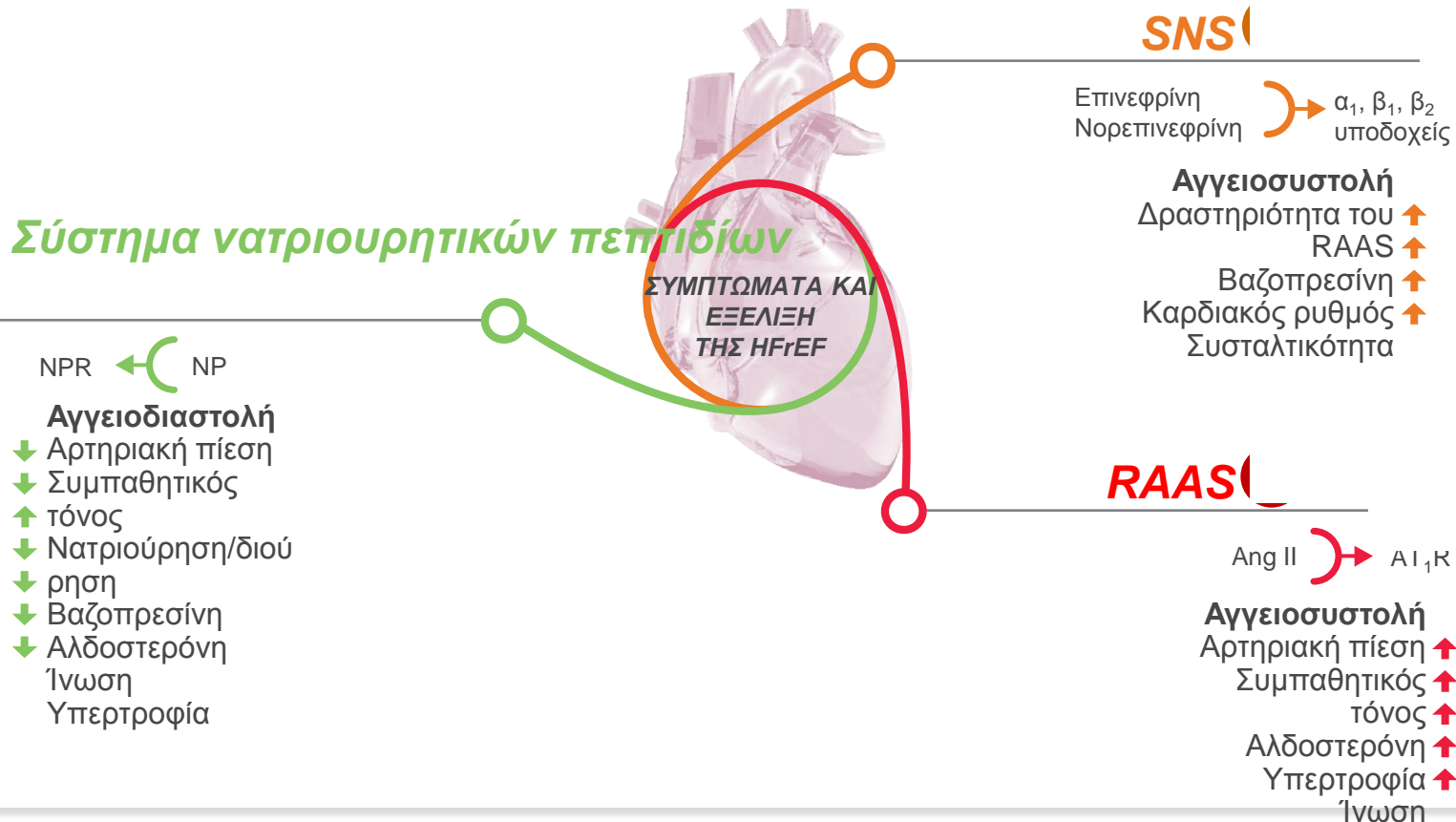
Zaman et al. Nat Rev Drug Discov 2002;1:621-36  
Schrier, Abraham. N Engl J Med 1999;341:577-85;  
Brewster et al. Am J Med Sci 2003;326:15-24; Schmeider. Am J Hypertens 2005;18: 720-30; McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787-847



# Η χρόνια επίδραση του ΣΝΣ είναι επίσης βλαπτική



# Επιβλαβή και προστατευτικά συστήματα στη χρόνια ΚΑ



- Η αποφασιστική σημασία του ΣΡΑΑ υποστηρίζεται από τις ευεργετικές επιδράσεις των ACEI, ARB και MRA<sup>1</sup>
- Τα οφέλη των β-αποκλειστών υποδεικνύουν ότι το SNS παίζει επίσης βασικό ρόλο<sup>1</sup>

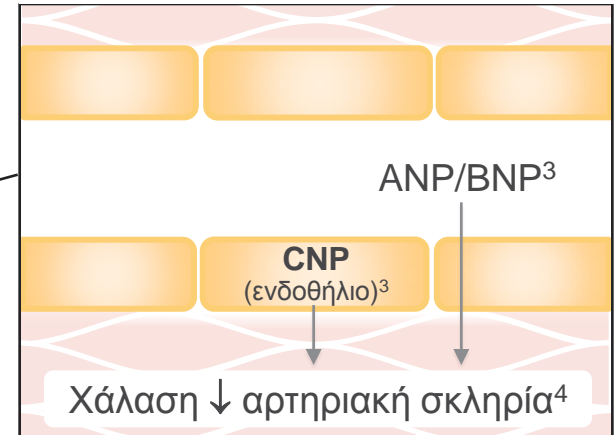
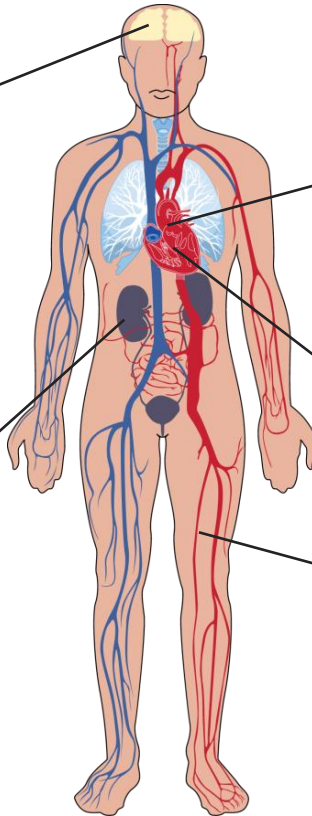
# Νατριουρητικά Πεπτίδια (ΝΠ) :

## Πιθανές ευεργετικές δράσεις στην ΚΑ

Απελευθέρωση του ANP και του BNP από την καρδιά και του CNP στο αγγειακό σύστημα<sup>1,2</sup>

↓ Συμπαθητική εκροή<sup>2</sup>  
↓ Βαζοπρεσίνη<sup>2</sup>  
↓ Όρεξη για αλάτι και πρόσληψη νερού<sup>2</sup>

↑ Na<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>O απώλεια<sup>2</sup>  
↓ Αλδοστερόνη<sup>2</sup>  
↓ Ρενίνη<sup>2</sup>



↓ Υπερτροφία<sup>2,5-7</sup>  
↓ Πολλαπλασιασμός ινοβλαστών<sup>4,8,9</sup>

Αγγειοδιαστολή<sup>2,3,4</sup>  
↓ Συστηματική αγγειακή αντίσταση<sup>4</sup>  
↓ Πνευμονική αρτηριακή πίεση<sup>4</sup>  
↓ Πίεση ενσφύνησης πνευμονικών τριχοειδών<sup>4</sup>  
↓ Πίεση δεξιού κόλπου<sup>4</sup>

ANP=κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, BNP=B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο, CNP=C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο, ΚΑ=καρδιακή ανεπάρκεια H<sub>2</sub>O=νερό, Na=νάτριο

1. Mangiáfico et al. Eur Heart J 2013;34:886-93; 2. Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; 3. Lumsden et al. Curr Pharm Des 2010;16:4080-8; 4. Langenickel & Dole. Drug Discovery Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9; 5. Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; 6. Tokudome et al. Circulation 2008;117:2329-39; 7. Horio et al. Hypertension 2000;35:19-24; 8. D'Souza et al. Pharmacol Ther 2004;101:113-29; 9. Cao & Gardner. Hypertension 1995;25:227-34



# Επιβλαβή και προστατευτικά συστήματα στη χρόνια ΚΑ

## Σύστημα νατριουρητικών πεπτιδίων

NPR ← NP

### Αγγειοδιαστολή

- ↓ Αρτηριακή πίεση
- ↓ Συμπαθητικός
- ↑ τόνος
- ↓ Νατριούρηση/διούρηση
- ↓ Βαζοπρεσίνη
- ↓ Αλδοστερόνη
- ↓ Ίνωση
- ↓ Υπερτροφία

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ  
ΕΞΕΛΙΞΗ  
ΤΗΣ HFrEF

## SNS × β-αποκλειστές

Επινεφρίνη  
Νορεπινεφρίνη → α<sub>1</sub>, β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>  
υποδοχείς

- Αγγειοσυστολή**
- ↑ Δραστηριότητα του RAAS
  - ↑ Βαζοπρεσίνη
  - ↑ Καρδιακός ρυθμός
  - ↑ Συσταλτικότητα

## RAAS × Αναστολείς RAAS (ACEI, ARB, MRA)

Ang II → AT<sub>1</sub>R

- Αγγειοσυστολή**
- ↑ Αρτηριακή πίεση
  - ↑ Συμπαθητικός
  - ↑ τόνος
  - ↑ Αλδοστερόνη
  - ↑ Υπερτροφία
  - ↑ Ίνωση

- Η αποφασιστική σημασία του ΣΡΑΑ υποστηρίζεται από τις ευεργετικές επιδράσεις των ACEI, ARB και MRA<sup>1</sup>
- Τα οφέλη των β-αποκλειστών υποδεικνύουν ότι το SNS παίζει επίσης βασικό ρόλο<sup>1</sup>

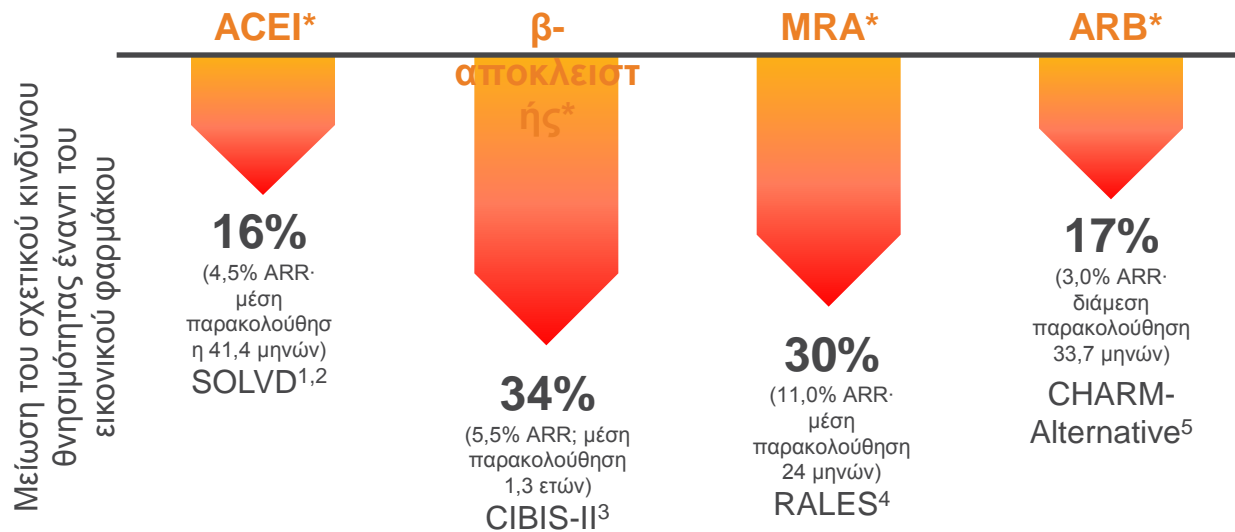
1. McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787-847

Figure references: Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27-42 Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365-71 Schrier & Abraham. N Engl J Med 1999;341:577-85



# Η θνητότητα στην HFrEF παραμένει σε υψηλά επίπεδα παρά τη εισαγωγή νέων θεραπειών που βελτιώνουν την επιβίωση

- Τα ποσοστά επιβίωσης στη χρόνια HF έχουν βελτιωθεί με την εισαγωγή νέων θεραπειών<sup>1</sup>



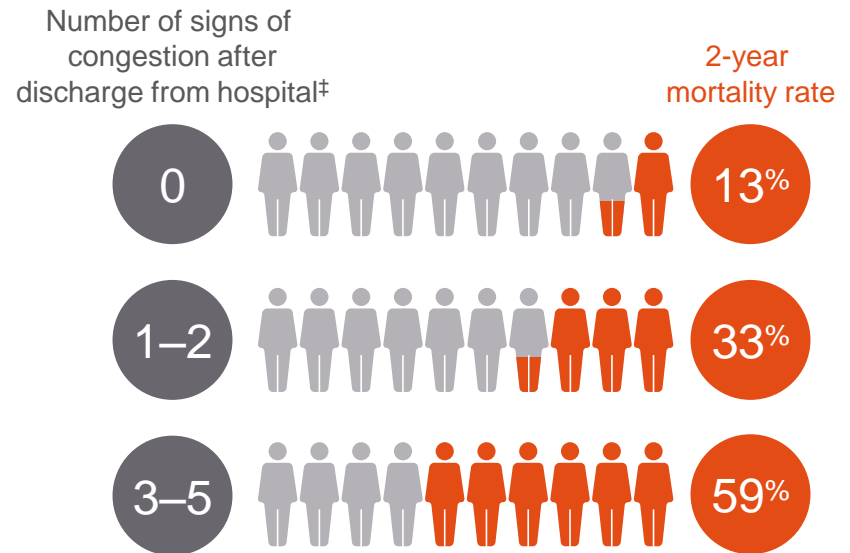
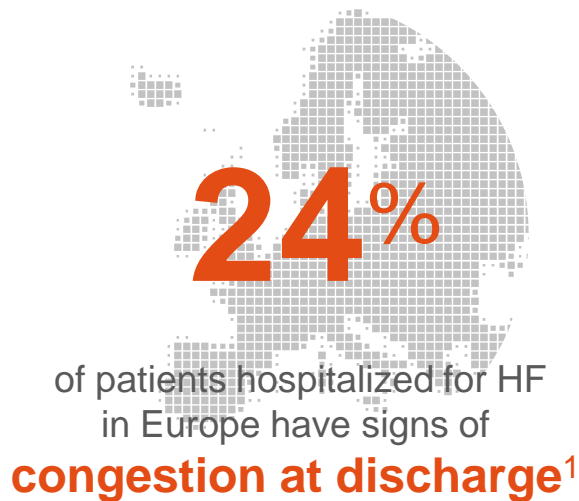
- Ωστόσο, η θνησιμότητα παραμένει σε σημαντικά επίπεδα – ~50% των ασθενών χάνουν τη ζωή τους εντός 5 ετών από τη διάγνωση<sup>6–8</sup>

\*Επιπρόσθετα στην τυπική θεραπεία το χρονικό διάστημα της μελέτης (εκτός από την CHARM-Alternative όπου η βασική θεραπεία με ACEI δεν συμπεριλήφθηκε). Οι πληθυσμοί των ασθενών ποίκιλαν μεταξύ των δοκιμών, άρα οι μειώσεις σχετικού κινδύνου δεν μπορούν να συγκριθούν απευθείας. Στην SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), την CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) και την RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) συμμετείχαν ασθενείς χρόνιας HF με LVEF≤35%. Στην CHARM-Alternative (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) συμμετείχαν ασθενείς χρόνιας HF με LVEF≤40%

# Unmet therapeutic need in acute Heart failure:

Many patients are discharged with unresolved congestion, which is associated with poor long-term outcomes

## Persistent congestion after hospitalization for HF predicts poor survival<sup>‡2</sup>

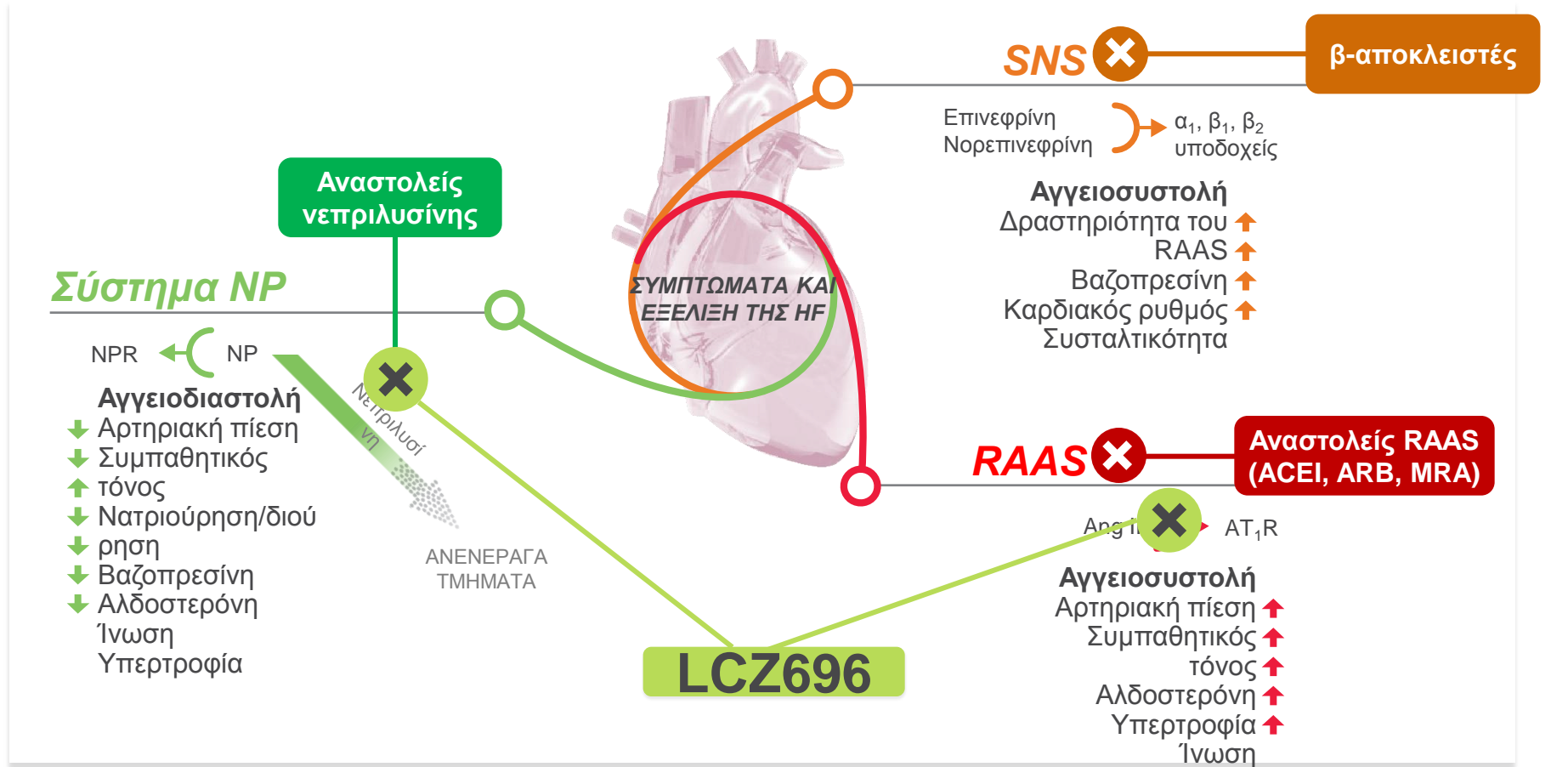


<sup>‡</sup>Patients with New York Heart Association class IV heart failure (HF; n=146) were re-assessed for signs of congestion 4–6 weeks after discharge. Criteria for congestion were orthopnea, raised jugular venous pressure, the need to increase the dose of diuretic during the past week, attending staff assessment of weight, and peripheral edema

1. Maggioni et al. Eur J Heart Fail 2010;12:1076–84; 2. Lucas et al. Am Heart J 2000;140:840–7

# Εξέλιξη των φαρμακολογικών προσεγγίσεων στην HF:

## Το LCZ696 ως μια νέα εναλλακτική λύση στους ACEI ή τους ARB σε ασθενείς με HFrEF<sup>1</sup>

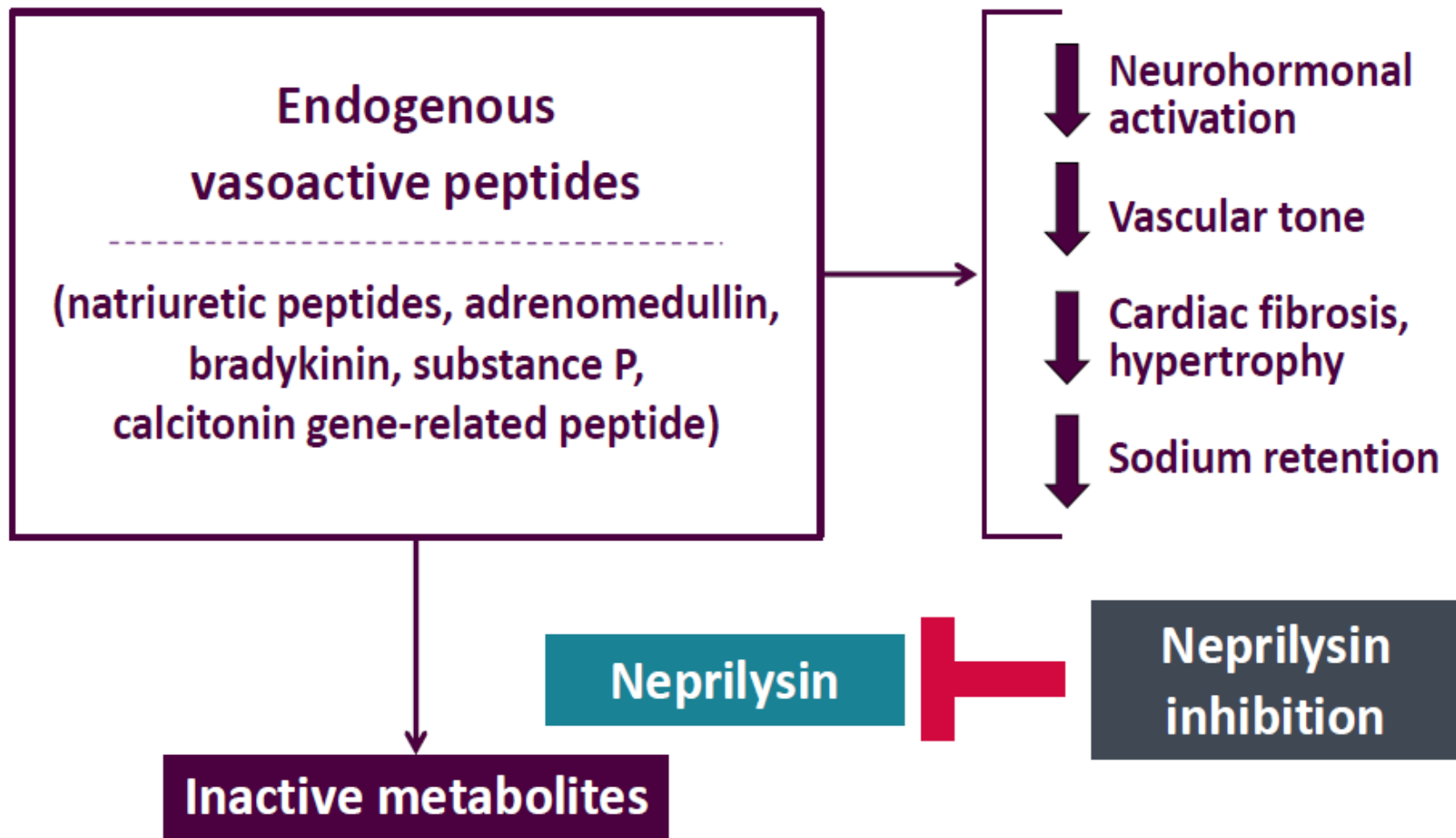


- LCZ696: ενίσχυση των νατριουρητικών και άλλων αγγειοδραστικών πεπτιδίων, με ταυτόχρονη καταστολή του RAAS

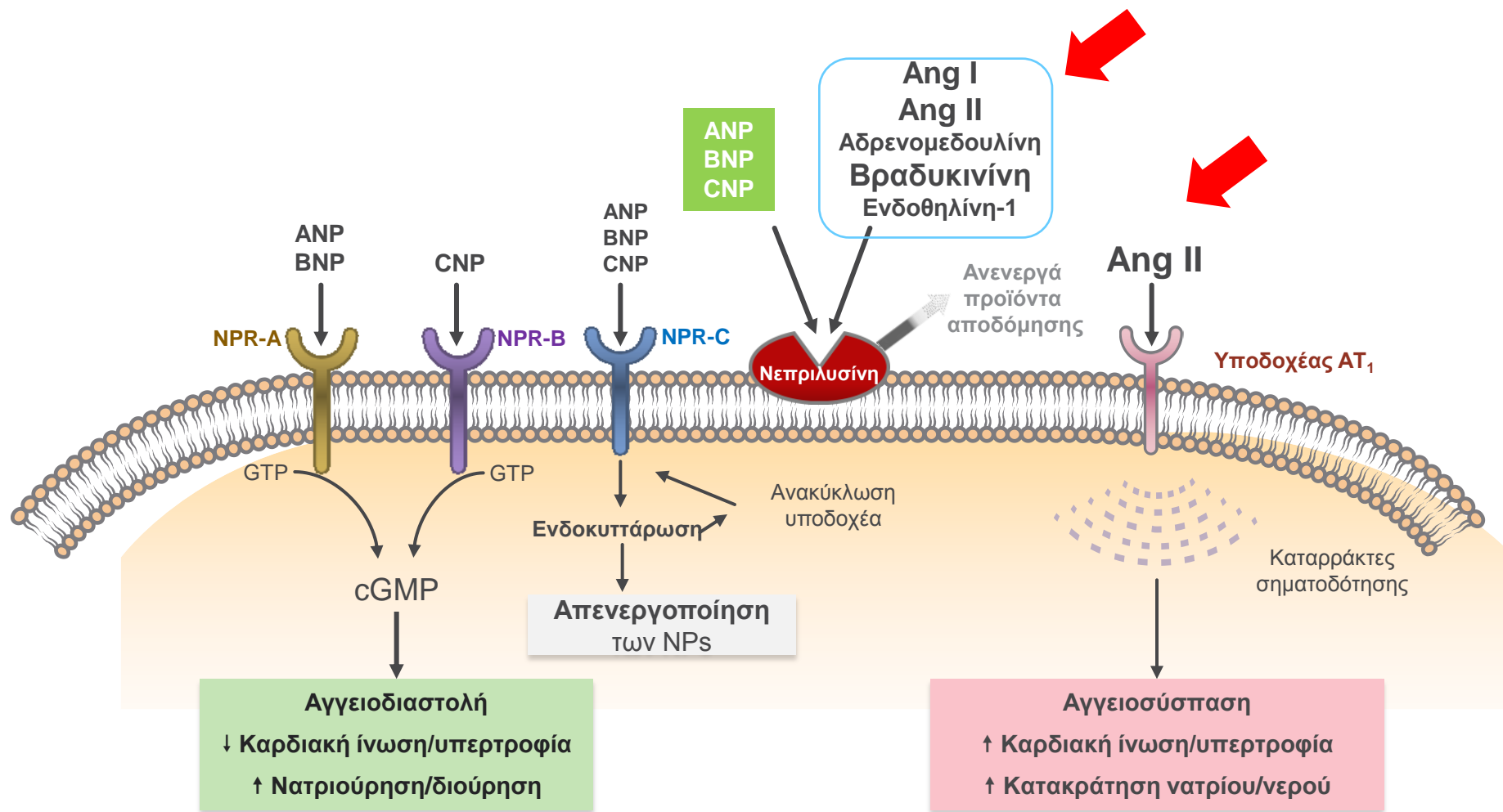
ACEI=αναστολέας μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, Ang=αγγειοτασίνης, ARB=αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτασίνης, AT<sub>1</sub>R=υποδοχέας της αγγειοτασίνης II τύπου 1, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, MRA=ανταγωνιστής υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, NP=νατριουρητικό πεπτιδίδιο, NPRs=υποδοχείς των νατριουρητικών πεπτιδίων, RAAS=σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, αλδοστερόνης, SNS=συμπαθητικό νευρικό σύστημα

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73  
Figure references: Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8 Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27-42; Kemp & Conte. Cardiovascular Pathology 2012;365-71  
Schrier & Abraham. N Engl J Med 2009;341:577-85

# Η αναστολή της νεπριλυσίνης οδηγεί σε αύξηση των ευεργετικών πεπτιδίων



# Η νεπριλυσίνη αποδομεί επιπλέον υποστρώματα, συμπεριλαμβανομένων της Ang II

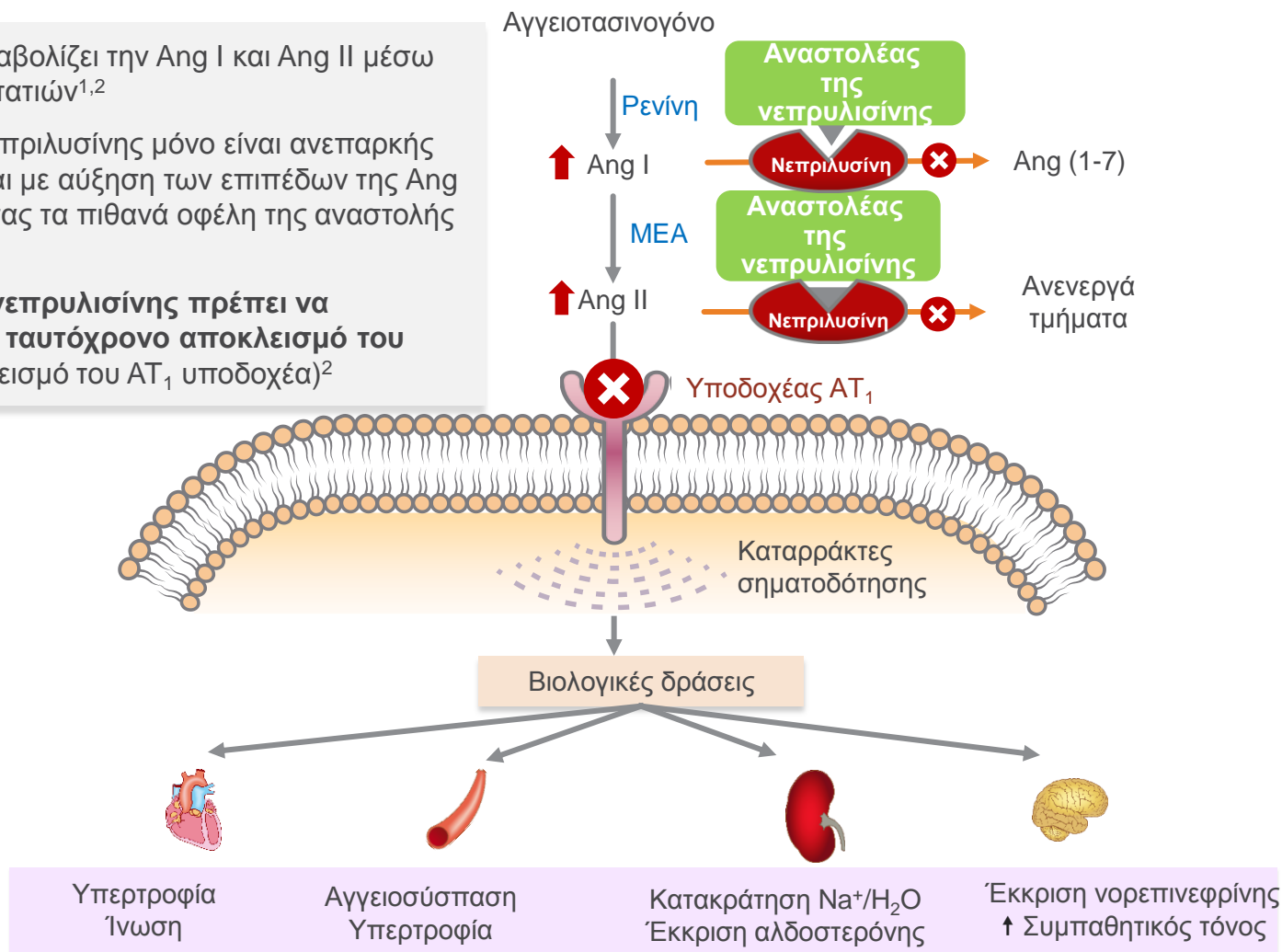


ANP=κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο, Ang=αγγειοτασίνη, AT<sub>1</sub> = αγγειοτασίνη II τύπου 1, BNP=B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο, cGMP=κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, CNP=C-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο, GTP=τριφωσφορική γουανοσίνη, NEP=νεπριλυσίνη, NP=νατριουρητικό πεπτιδίο, NPR=υποδοχέας νατριουρητικών πεπτιδίων, ΣΡΑΑ=σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419-26; Molkentin. J Clin Invest 2003;111:1275-77; Nishikimi et al. Cardiovasc Res 2006;69:318-28; Guo et al. Cell Res 2001;11:165-80; Von Lueder et al. Circ Heart Fail 2013;6:594-605; Yin et al. Int J Biochem Cell 2003;35:780-3; Mehta and Griendling. Am J Physiol Cell Physiol 2007;292:C82-97; Mangialico et al. Eur Heart J 2013;34:886-93; Potter. FEBS J 2011;278:1808-17; Erdos, Skidgel. FASEB J 1989;3:145-51; Stephenson et al. Biochem J 1987;243:183-7; Abbassi et al. Metabolism 1992;41:683-5; Murphy et al. Br J Pharmacol 1994;113:137-42; Jiang et al. Hypertens Res 2004;27:109-17; Langenickel & Dole. Drug Discovery Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9

# Η αναστολή της νεπριλισίνης πρέπει να συνοδεύεται από ταυτόχρονο αποκλεισμό του ΣΡΑΑ

- Η νεπριλισίνη μεταβολίζει την Ang I και Ang II μέσω πολλαπλών μονοπατιών<sup>1,2</sup>
- Η αναστολή της νεπριλισίνης μόνο είναι ανεπαρκής καθώς συσχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της Ang II, εξουδετερώνοντας τα πιθανά οφέλη της αναστολής της νεπριλισίνης<sup>2</sup>
- Η αναστολή της νεπριλισίνης πρέπει να συνοδεύεται από ταυτόχρονο αποκλεισμό του ΣΡΑΑ (π.χ. αποκλεισμό του AT<sub>1</sub> υποδοχέα)<sup>2</sup>

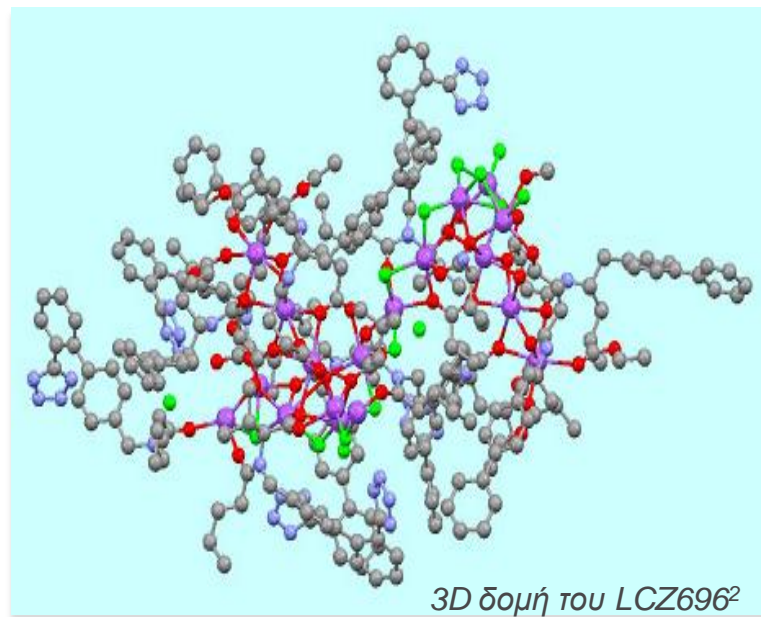


*Μηχανισμός δράσης του LCZ696*



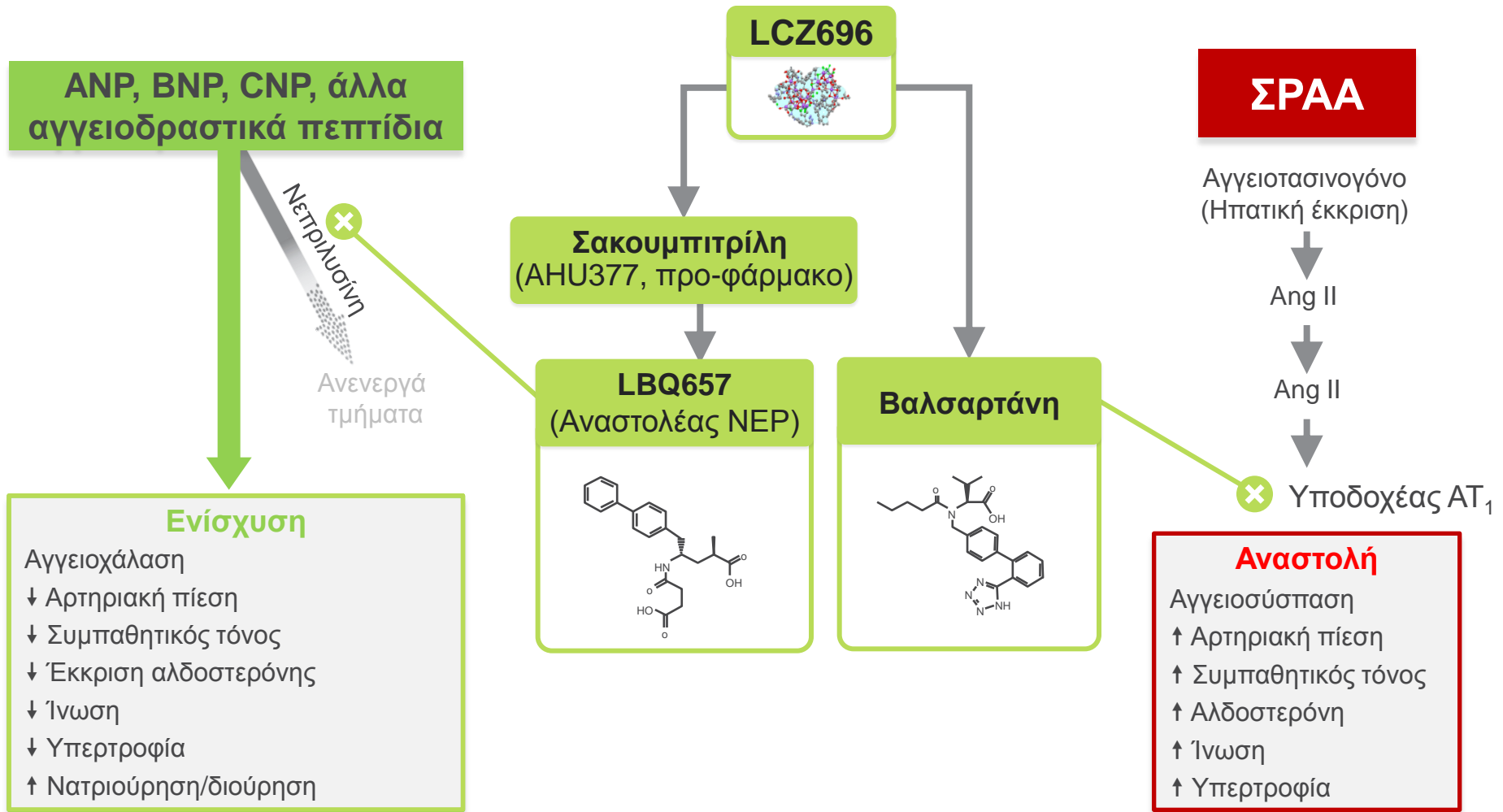
# LCZ696 ο πρώτος στην κατηγορία του αναστολέας νεπριλυσίνης και υποδοχέα αγγειοτασίνης (ARNI)

- Το LCZ696 είναι ένα νέο φάρμακο που παρέχει ταυτόχρονα αναστολή της νεπριλυσίνης και αποκλεισμό του υποδοχέα AT<sub>1</sub><sup>1-3</sup>
- Το LCZ696 είναι σύμπλοκο άλας το οποίο περιλαμβάνει δύο ενεργά συστατικά:<sup>2,3</sup>
  - Σακουμπιτρίλη (sacubitril - AHU377) – ένα πρό-φάρμακο, το οποίο μεταβολίζεται περαιτέρω στον αναστολέα της νεπριλυσίνης LBQ657, και
  - Βαλσαρτάνη – έναν αποκλειστή του υποδοχέα AT<sub>1</sub>σε 1:1 μοριακή αναλογία



LCZ696 είναι διαθέσιμο σε τρεις δόσεις:<sup>4</sup>  
50 mg (24 mg sacubitril / 26 mg valsartan)  
100 mg (49 mg sacubitril / 51 mg valsartan)  
200 mg (97 mg sacubitril / 103 mg valsartan)

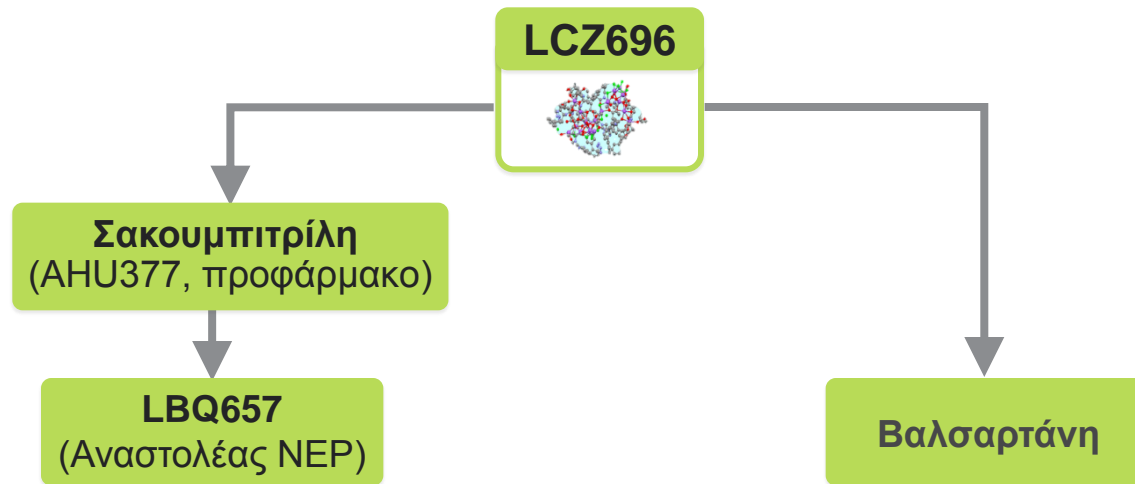
# LCZ696 : αναστέλλει ταυτόχρονα τη νεπριλυσίνη (μέσω LBQ657) και μπλοκάρει τους AT<sub>1</sub> υποδοχείς (μέσω βαλσαρτάνης)



Ang=αγγειοτασίνη, ANP=κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο, ARNI= αναστολέας νεπριλυσίνης τυποδοχέα αγγειοτασίνης, AT<sub>1</sub> = αγγειοτασίνη II τύπου 1, BNP=B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο, CNP=C-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο, NEP=νεπριλυσίνη, ΣΡΑΑ=σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8  
Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27-42  
Schrier & Abraham. N Engl J Med 2009;341:577-85  
Langenickel & Dole. Drug Discov Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9  
Minno et al. FEBS Letters 2012;53:6027275

# LCZ696: απορροφάται γρήγορα μετά τη χορήγηση και παρέχει συστηματική έκθεση στους ενεργούς μεταβολίτες



## Απορρόφηση\*

Σχετικά ταχεία, επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου σε 0,25–2 ώρες<sup>1,2</sup>

## Κατανομή‡

Βρέθηκε κυρίως στο πλάσμα, δεσμευμένη στη λευκωματίνη ορού<sup>1,2</sup>

## Μεταβολισμός†

AHU377: μεταβολίζεται κυρίως μέσω υδρόλυσης αιθυλεστέρα στο ήπαρ σε LBQ657<sup>1,3</sup>

Βαλσαρτάνη: μεταβολίζεται από το CYP2C9 σε ηπατικά μικροσώματα για τον σχηματισμό 4-υδροξυ-βαλερικού<sup>1,4</sup>

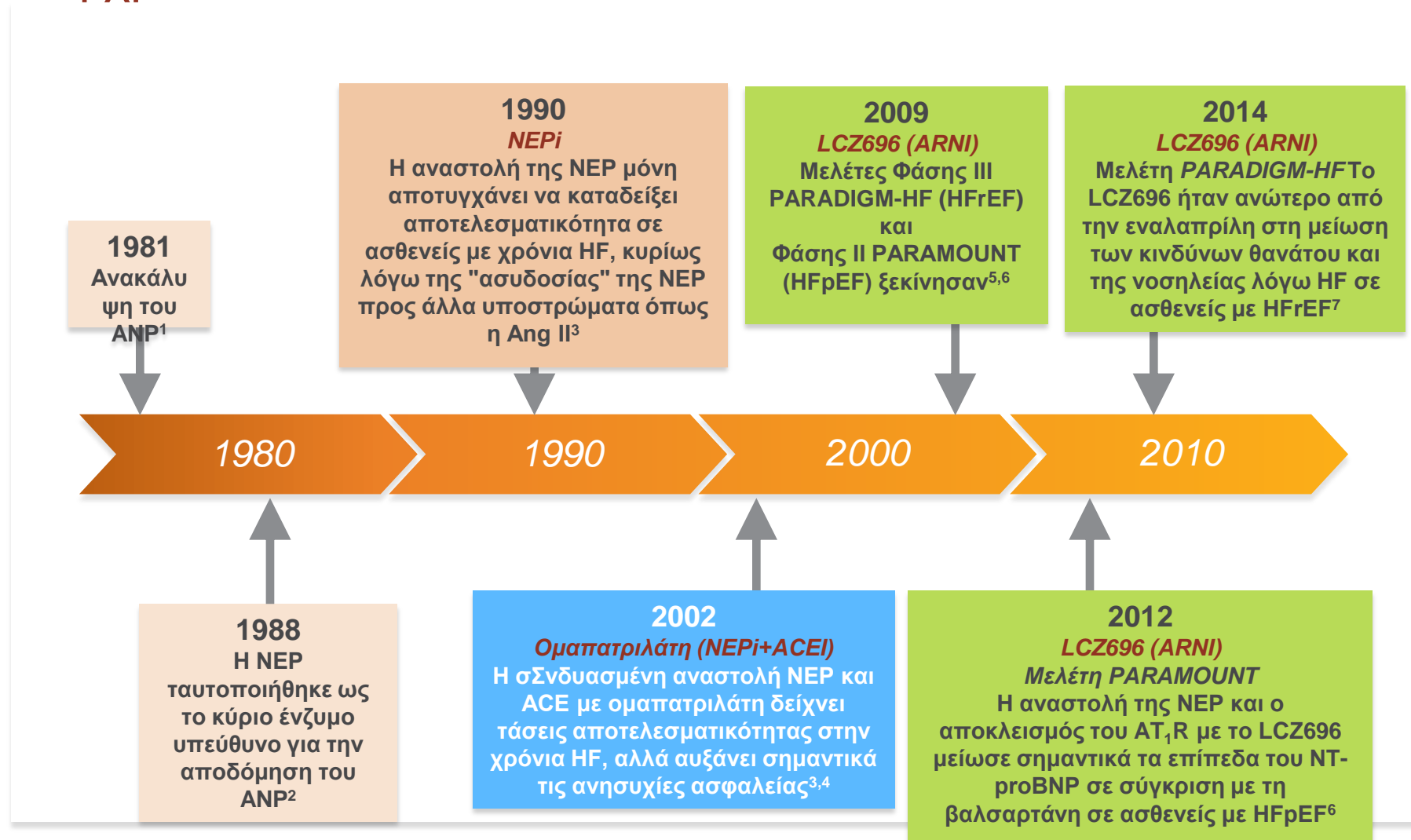
## Απέκκριση§

Κυρίως μέσω των ούρων (~42–65% της δόσης AHU377) και των κοπράνων (86% της δόσης βαλσαρτάνης)<sup>1,5</sup>

\*Δεδομένα από μελέτες σε μύες, επίμυες, σκύλους, κουνέλια, πιθήκους και ανθρώπους, †Δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους, ‡AHU377: ηπατικές τομές από επίμυες, σκύλους και ανθρώπους· βαλσαρτάνη: ηπατικό τμήμα από μύες, επίμυες, κουνέλια, σκύλους, σκίουροπιθήκους και ανθρώπους· §AHU377: σε πιθήκους και ανθρώπους· βαλσαρτάνη: σε μύες, επίμυες, σκύλους, σκίουροπιθήκους και ανθρώπους CYP29C=Κυτόχρωμα P450 ένζυμο 2C9

1. Αρχαιοποιημένα δεδομένα της Novartis  
2. Gu et al. J Clin Pharmacol 2010;50:401–14  
3. Ksander et al. J Med Chem 1995;38:1689–1700  
4. Nakashima et al. Xenobiotica 2005;35:589–602  
5. Waldmeier et al. Xenobiotica 1997;27:59–71

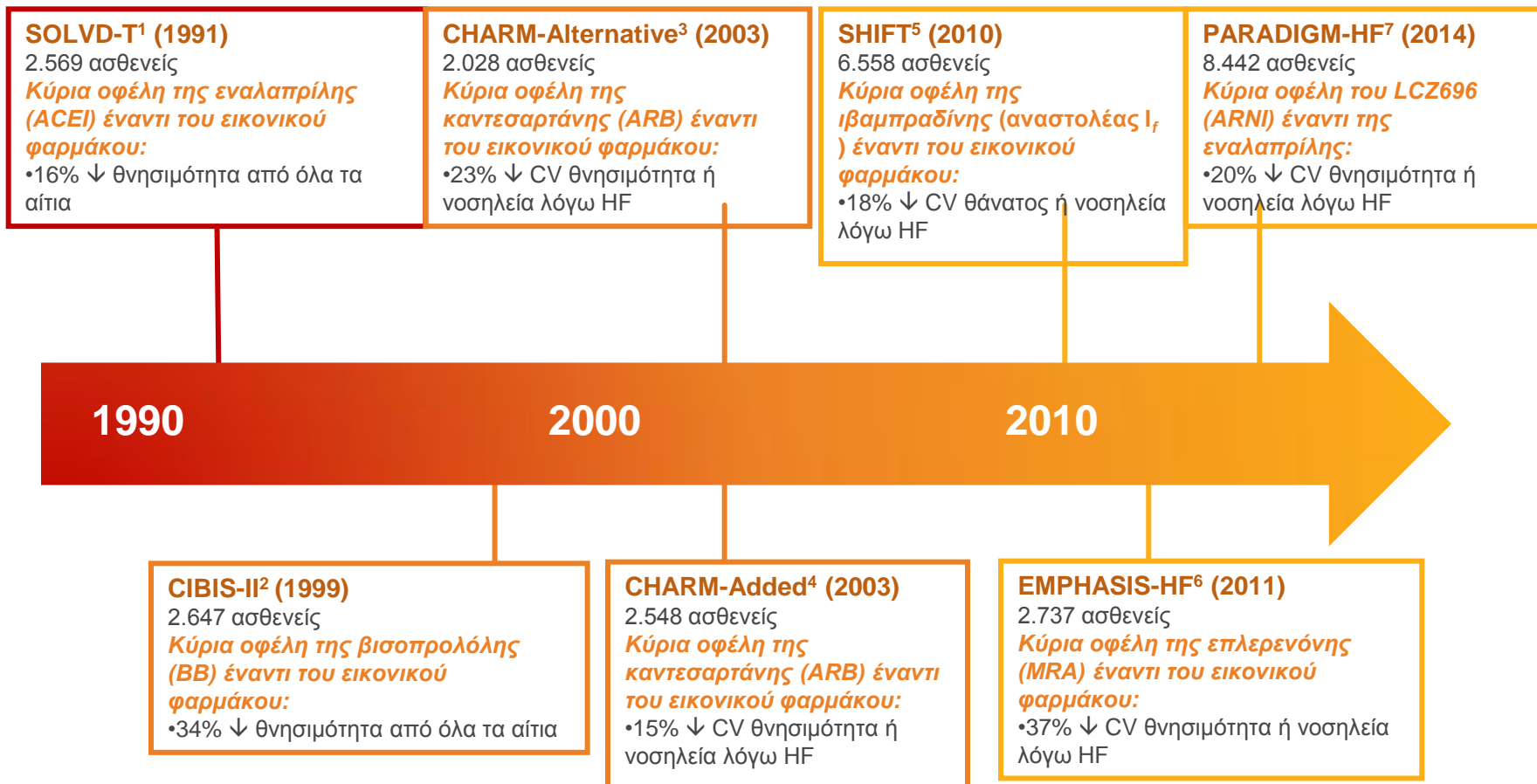
# Το LCZ696 είναι ο πρώτος παράγοντας που καταδεικνύει σημαντικό κλινικό όφελος με την ενίσχυση του συστήματος NP στη χρόνια HF



ACE=μεταρρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, ACEI=αναστολέας μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, Ang=αγγειοτασίνη, ANP=κοιλιακό ναντριουρητικό πεπτιδίο, ARNI=αναστολέας νεντριουρικής των υποδοχέων αγγειοτασίνης, AT<sub>1</sub>R=αγγειοτασίνη II τύπου 1, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρούμενο κλάσμα εξώθησης, HFpEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, NEP=νεντριουρική, NEPi=αναστολή της νεντριουρικής, NP=νεντριουρικό πεπτιδίο, NT-proBNP=αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού ναντριουρικού πεπτιδίου, PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure, PARAMOUNT=Prospective comparison of ARNI with ARB on Management of heart failure with preserved ejection fraction

1. de Bold et al. Life Sci 1981;28:89-94;  
 2. Sonnenberg et al. Peptides 1988;9:173-80;  
 3. Von Lueder et al. Pharmacol Ther 2014;144:41-9; 4. Packer et al. Circulation 2002;106:920-6; 5. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73;  
 6. Solomon et al. Lancet 2012;380:1387-95;  
 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

# Μελέτες ορόσημα σε ασθενείς με HFrEF



Τα ποσοστά είναι μειώσεις σχετικού κινδύνου έναντι συγκριτή  
ACEI=αναστολέας μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB=αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτασίνης, ARNI=αναστολέας νεπριλυσίνης των υποδοχέων αγγειοτασίνης, BB=βήτα αποκλειστής, CV=καρδιαγγειακός, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, MRA=ανταγωνιστής υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών. Βλ. σημειώσεις για ορισμούς των ονομάτων των μελετών

1. SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991;325:293-302  
2. CIBIS-II Investigators. Lancet 1999;353:9-13; 3. Granger et al. Lancet 2003;362:772-6  
4. McMurray et al. Lancet 2003;362:767-771; 5. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875-85  
6. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11-21; 7. McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004



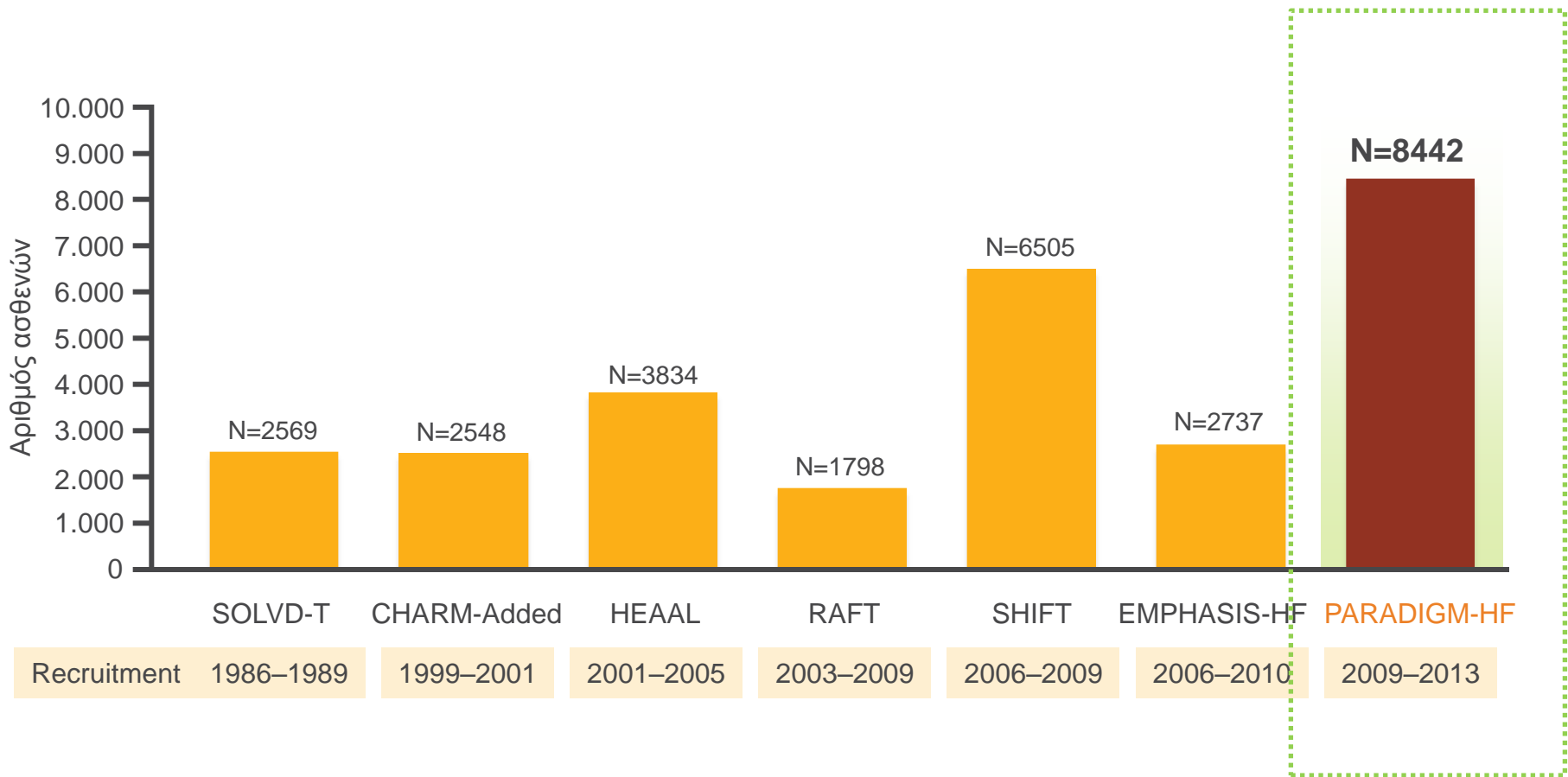
*Μελέτη PARADIGM*



**P**rospective comparison of **A**RNI with **A**CEI to **D**etermine **I**mpact on **G**lobal **M**ortality and morbidity in **H**eart **F**ailure

Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του LCZ696 σε σύγκριση με την εναλαπρίλη στη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης

# Η μεγαλύτερη μελέτη θνησιμότητας- νοσηρότητας σε ασθενείς με HFrEF



CHARM-Added=Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-Added trial, EMPHASIS-HF=Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival study in Heart Failure, HEAAL=Heart failure Endpoint evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure, RAFT=Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial, SHIFT=Systolic Heart Failure Treatment with the I<sub>1</sub> Inhibitor Ivabradine Trial, SOLVD-T=Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment trial



# Μελέτη με τη μεγαλύτερη γεωγραφική κατανομή σε ασθενείς με HF<sub>r</sub>EF

- 8.442 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 985 κέντρα σε 47 χώρες



HF<sub>r</sub>EF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης,  
PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to  
Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart  
Failure

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817–25
2. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73

# Κύρια κριτήρια εισαγωγής

- Χρόνια ΚΑ κλάσης II–IV κατά NYHA με LVEF  $\leq 40\%$ \*
- Επίπεδα BNP (ή NT-proBNP):
  - $\geq 150$  pg/mL (ή  $\geq 600$ ), ή
  - $\geq 100$  pg/mL (ή  $\geq 400$ ) και νοσηλεία λόγω ΚΑ εντός των τελευταίων 12 μηνών
- Σταθερή θεραπεία για  $\geq 4$  εβδομάδες με ΑΜΕΑ ή ΑΥΑ<sup>‡</sup>, και β-αποκλειστή
- Ανταγωνιστής αλδοστερόνης θα πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο για όλους τους ασθενείς (θεραπεία με σταθερή δόση για  $\geq 4$  εβδομάδες, εφόσον χορηγείται)

\*Τα κριτήρια εισαγωγής ως προς το κλάσμα εξώθησης μειώθηκαν στο  $\leq 35\%$  σε μια τροποποίηση του πρωτοκόλλου. <sup>‡</sup>Δοσολογία αντίστοιχη με εναλαπρίλη  $\geq 10$  mg/ημέρα. ACEI=αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB=αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτασίνης, BNP=B-τύπου νατριουρητικό πεπτιδίο, FC=χειρουργική κλάση, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HFref=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, LVEF=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, NT-proBNP=αμινοτελικό άκρο του πρόδρομου εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, NYHA=Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

# Κύρια κριτήρια αποκλεισμού

- **Ιστορικό αγγειοιδήματος**
- **eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>** κατά το screening, το τέλος της προκαταρκτικής περιόδου χορήγησης εναλαπρίλης ή την τυχαιοποίηση ή μείωση κατά >35% του eGFR μεταξύ screening του αρχικού ελέγχου και του τέλους της προκαταρκτικής περιόδου χορήγησης εναλαπρίλης ή μεταξύ του αρχικού ελέγχου και της τυχαιοποίησης
- **Κάλιο ορού >5,2 mmol/L** κατά το screening ή >5,4 mmol/L κατά το τέλος της προκαταρκτικής περιόδου χορήγησης εναλαπρίλης ή κατά το τέλος της προκαταρκτικής περιόδου χορήγησης LCZ696
- Απαίτηση θεραπείας με **ταυτόχρονη χορήγηση AMEA και AYA**
- **Συμπτωματική υπόταση, SBP <100 mmHg** κατά το screening ή SBP <95 mmHg κατά το τέλος της προκαταρκτικής περιόδου χορήγησης εναλαπρίλης ή κατά την τυχαιοποίηση
- **Τρέχουσα οξεία απορρυθμισμένη ΚΑ**
- Ιστορικό σοβαρής πνευμονοπάθειας
- **Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο**, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδική ισχαιμική προσβολή, καρδιακή, καρωτιδική ή άλλη μείζονα καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση, PCI ή καρωτιδική αγγειοπλαστική κατά τους **τελευταίους 3 μήνες** πριν από το screening

Δεκέμβριος 2009- Νοέμβριος 2012

Τυχοποίηση

n=8.442

Διπλά τυφλή  
Περίοδος θεραπείας

Μονά τυφλή ενεργή  
εισαγωγική περίοδος θεραπείας

Εναλαπρίλη  
10 mg BID\*

LCZ696  
100 mg BID†

LCZ696  
200 mg BID‡

Εναλαπρίλη 10 mg BID#

LCZ696 200 mg BID§

2  
εβδομάδες

1-2  
εβδομάδες

2-4  
εβδομάδες

Διάμεση μετέπειτα  
παρακολούθηση 27 μηνών

Έκπλυση  
24 ώρες

Έκπλυση  
24 ώρες

Επιπρόσθετα στην τυπική θεραπεία της HFrEF (μη συμπεριλαμβανομένων των AMEA και ΑΥΑ)

\*Εναλαπρίλη 5 mg BID (10 mg TDD) για 1-2 εβδομάδες ακολουθούμενη από εναλαπρίλη 10 mg BID (20 mg TDD) ως προαιρετική αρχική προκαταρκτική δόση για τους ασθενείς εκείνους που λαμβάνουν ARB ή χαμηλή δόση ACEI, †200 mg TDD, ‡400 mg TDD, §20 mg TDD, #20 mg TDD. ACEI=αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ARB=αποκλειστής υποδοχέων αγγειοτασίνης, BID=δισ ημερησίως, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure, TDD=συνολική ημερήσια δόση

McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73  
McMurray et al. Eur J Heart Fail 2014;16:817-25  
McMurray et al. N Engl J Med 2014;371:993-1004

s  
c  
r  
e  
e  
n  
i  
n  
g

# Πρωτεύων στόχος

- Αξιολόγηση επίδρασης του LCZ696 200 mg BID σε σύγκριση με την εναλαπρίλη 10 mg BID, επιπρόσθετα της συμβατικής θεραπείας της HFrEF, στην καθυστέρηση του **χρόνου έως την πρώτη εμφάνιση είτε καρδιαγγειακού θανάτου είτε νοσηλείας λόγω ΚΑ**<sup>1</sup>

## ➤ Λογική επιλογής καταληκτικού σημείου

- Η πρωτογενής έκβαση **καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας λόγω ΚΑ** επελέγη ως εκείνη που αντικατοπτρίζει καλύτερα το κύριο φορτίο θνητότητας και νοσηρότητας της HFrEF<sup>1,2</sup>
  - ~80% των θανάτων σε πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με HFrEF είναι καρδιαγγειακά σχετιζόμενοι<sup>3-5</sup>
  - Η ΚΑ συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο νοσηλείας,<sup>6</sup> αντιπροσωπεύοντας την κύρια αιτία νοσηλείας σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών<sup>6-9</sup>
- Το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις πρόσφατες μελέτες ΚΑ (CHARM-Added, SHIFT και EMPHASIS-HF)<sup>1</sup>

BID=δύο ημερησίως, CHARM-Added=Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity in patients with HFrEF who were on ACE inhibitors, CV=καρδιαγγειακός, EMPHASIS-HF=Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure, SHIFT=Systolic Heart Failure Treatment with the I<sub>1</sub> Inhibitor Ivabradine Trial

1. McMurray et al. Eur J Heart Fail 2013;15:1062-73; 2. Dunlay et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2011;4:68-75; 3. McMurray et al. Lancet 2003;362:767-77; 4. Swedberg et al. Lancet 2010;376:875-88; 5. Zannad et al. N Engl J Med 2011;364:11-2; 6. Cowie et al. Oxford Health policy Forum 2014; 7. Hunt et al. J Am Coll Cardiol 2009;53:e1-90; 8. Yancy et al. Circulation 2013;128:e240-327; 9. Rodriguez-Artalejo et al. Rev Esp Cardiol 2004;57:163-70

# Δευτερεύοντες στόχοι

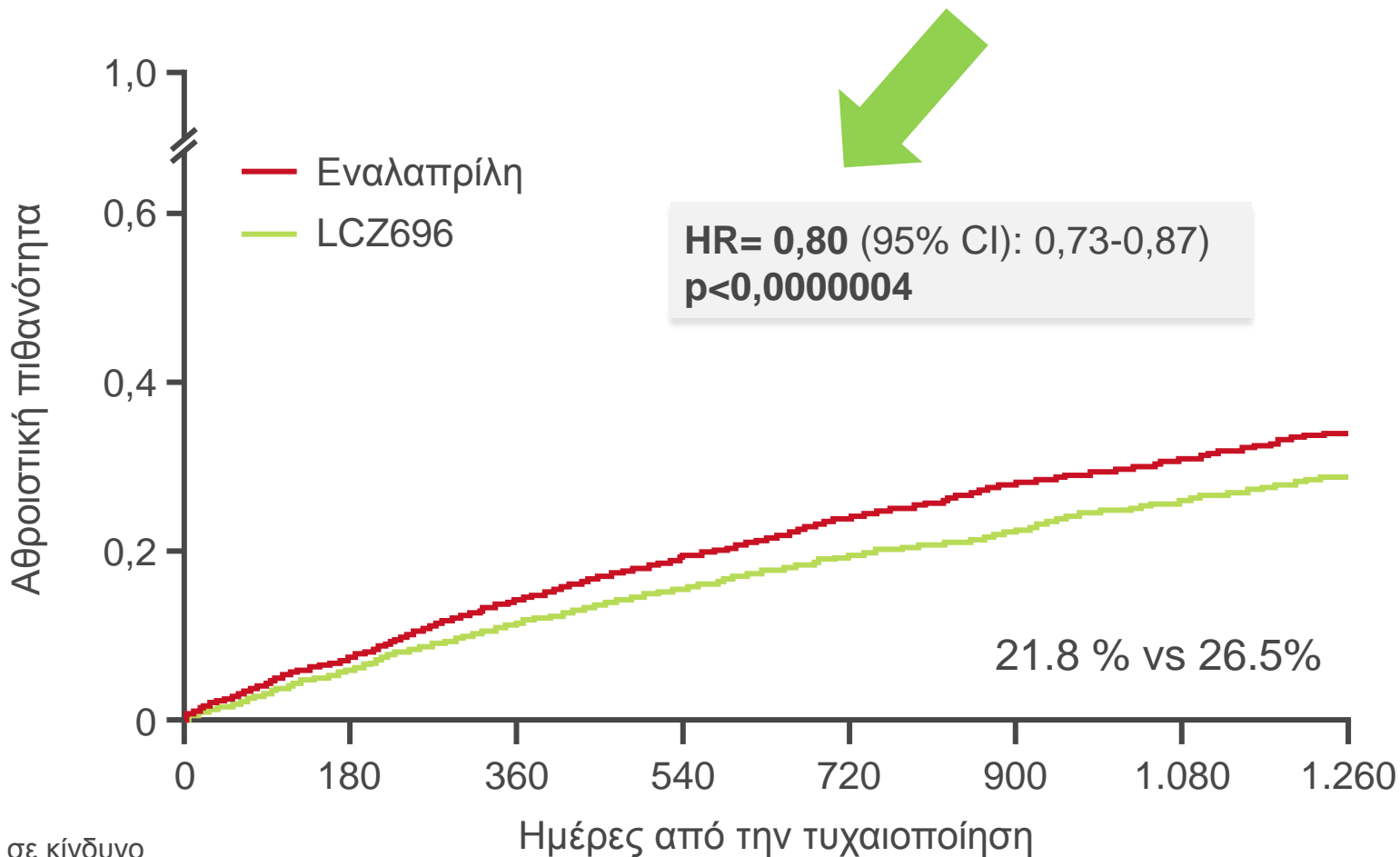
- Αξιολόγηση εάν το LCZ696 ήταν ανώτερο από την εναλαπρίλη ως προς τα εξής:
  1. βελτίωση της **ποιότητας ζωής** (βαθμολογίας ερωτηματολογίου **KCCQ**)
  2. **Θνητότητα από όλα τα αίτια**
  3. καθυστέρηση χρόνου έως νέα εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής
  4. καθυστέρηση χρόνου υποβάθμισης νεφρικής λειτουργίας, όπως ορίζεται από:
    - 50% μείωση του eGFR από την αρχική τιμή, ή
    - >30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> μείωση του eGFR σε σχέση με την αρχική τιμή και σε τιμή <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (υποδηλώνοντας την ανάπτυξη μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας), ή
    - ανάπτυξη νεφρικής νόσου τελικού σταδίου

eGFR=εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, KCCQ=Ερωτηματολόγιο Καρδιομυοπάθειας του Kansas City, PARADIGM-HF=Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure

# Καταληκτικά σημεία ασφαλείας

- Παρακολούθηση για:
  - σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα
  - υπερκαλιαιμία
  - συμπτωματική υπόταση
  - αυξημένη κρεατινίνη ορού
  - αγγειοοίδημα
  - άλλα ανεπιθύμητα συμβάντα
- Η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων πραγματοποίησε αξιολόγηση της ασφάλειας μετά την ολοκλήρωση της μονά τυφλής προκαταρκτικής περιόδου από τους πρώτους 100, 300 και 600 ασθενείς.
- Ο αριθμός των ασθενών με έκθεση στο LCZ696 περιορίστηκε στους 600 έως την ολοκλήρωση από την ΕΠΔ μιας διπλά τυφλής αξιολόγησης της ασφάλειας της θεραπείας 4 εβδομάδων για τους αρχικούς 200 τυχαιοποιημένους ασθενείς

# Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (σύνθετο): Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω ΚΑ

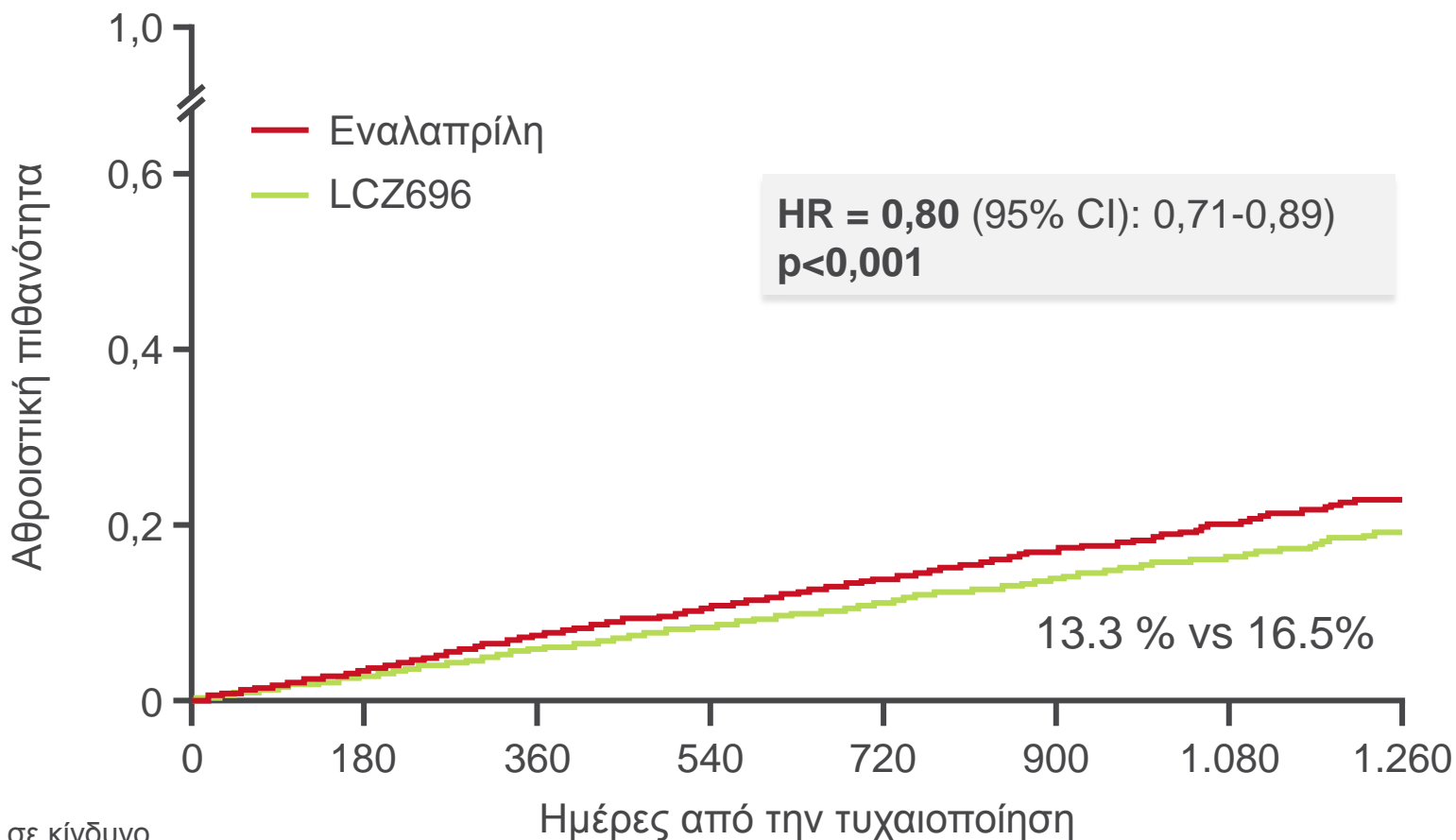


Αρ. σε κίνδυνο

LCZ696	4.187	3.922	3.663	3.018	2.257	1.544	896	249
Εναλαπρίλη	4.212	3.883	3.579	2.922	2.123	1.488	853	236



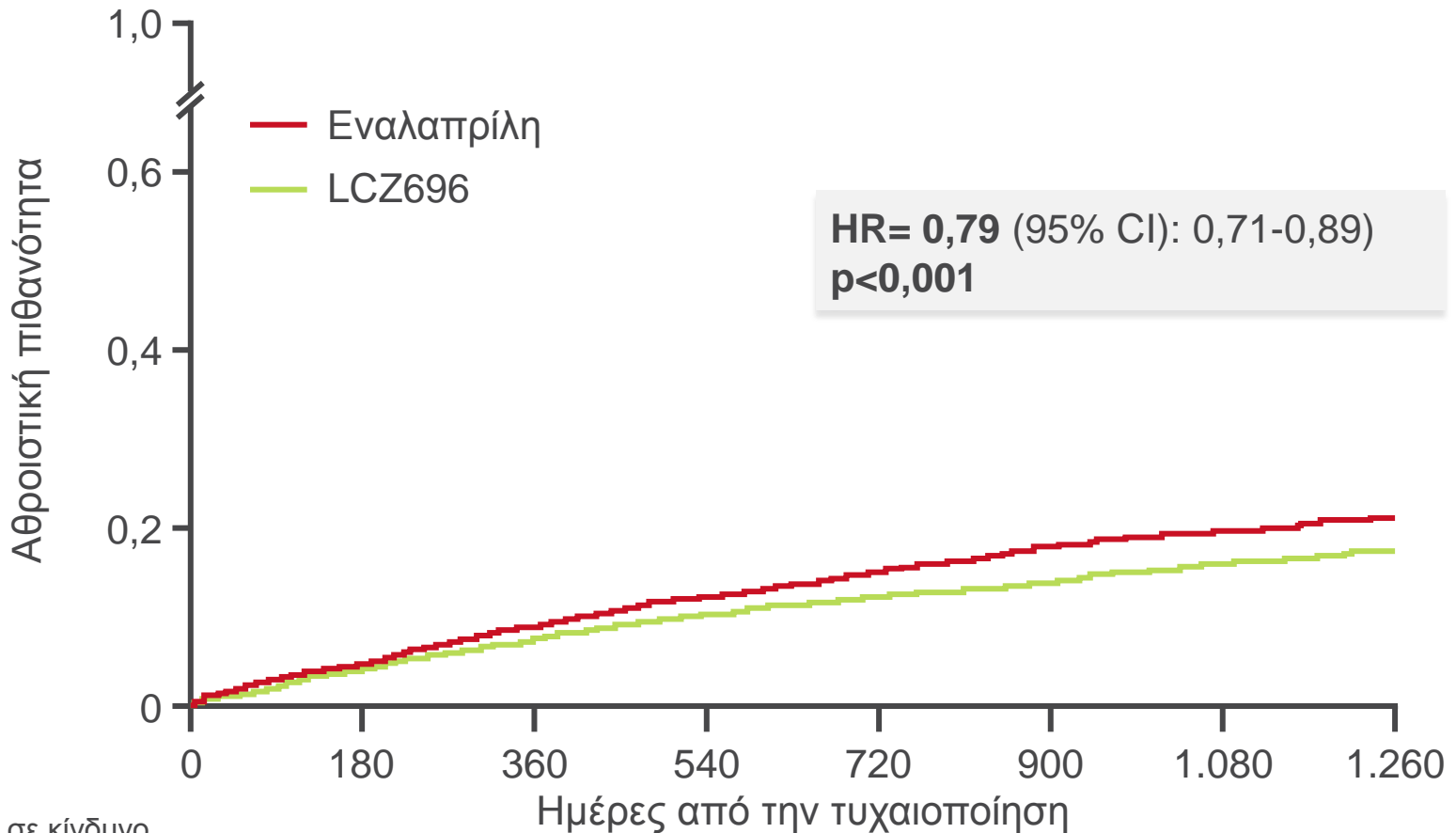
# Στοιχεία πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου: Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας



Αρ. σε κίνδυνο

LCZ696	4.187	4.056	3.891	3.282	2.478	1.716	1.005	280
Εναλαπρίλη	4.212	4.051	3.860	3.231	2.410	1.726	994	279

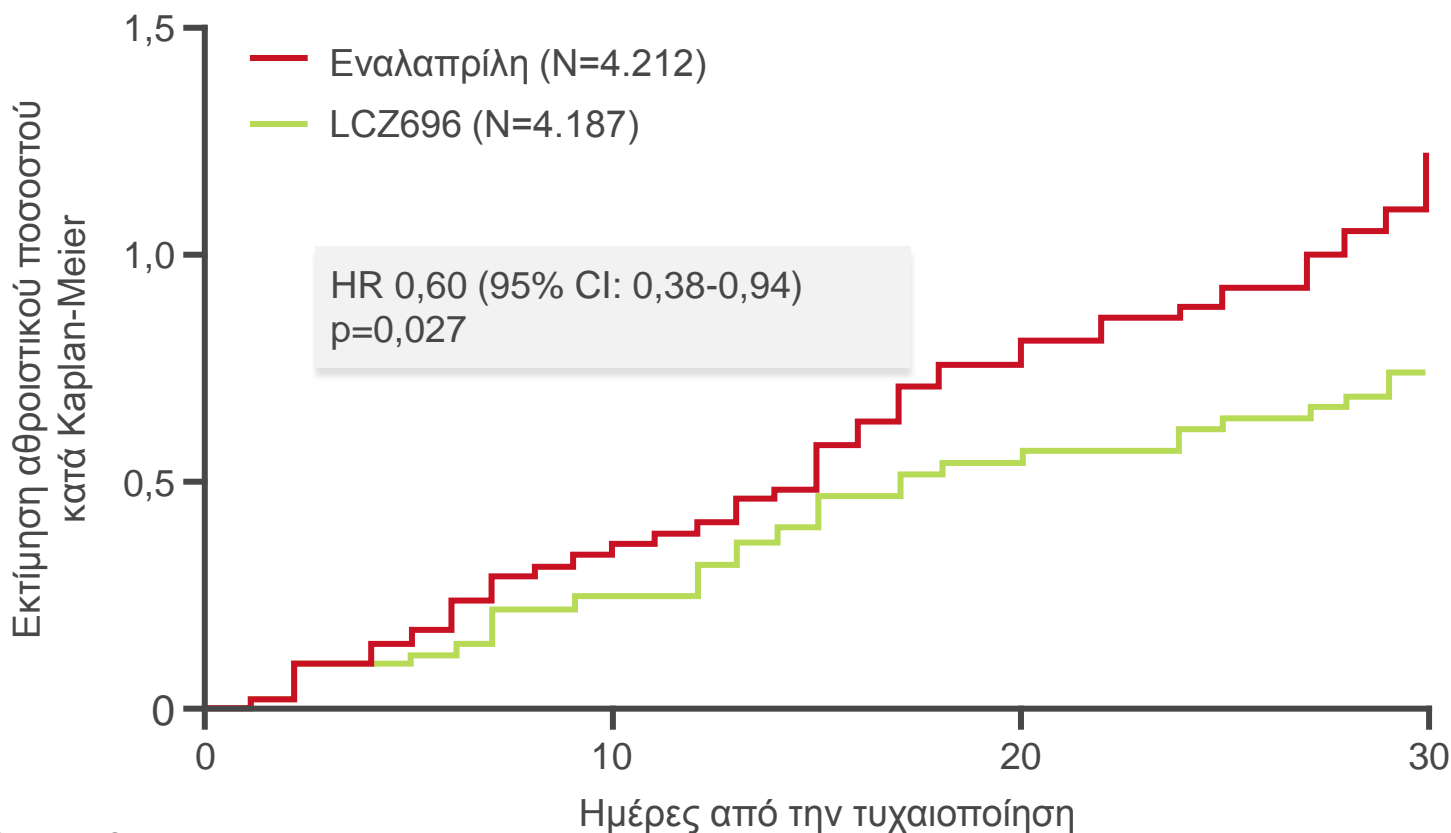
# Στοιχεία πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου: Πρώτη νοσηλεία λόγω ΚΑ



Αρ. σε κίνδυνο

LCZ696	4.187	3.922	3.663	3.018	2.257	1.544	896	249
Εναλαπρίλη	4.212	3.883	3.579	2.922	2.123	1.488	853	236

# Μείωση νοσηλείας λόγω ΚΑ με το LCZ696 εμφανής εντός 30 πρώτων ημερών από την τυχαιοποίηση



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

LCZ696	4.187	4.174	4.153	4.140
Εναλαπρίλη	4.212	4.192	4.166	4.143

Εμφανίζεται η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier της αθροιστικής πιθανότητας πρώτης νοσηλείας λόγω HF κατά τις πρώτες 30 ημέρες από την τυχαιοποίηση. Η ανάλυση στις 30 ημέρες ήταν προκαθορισμένη και επίσης αντιπροσώπευε το νωρίτερο χρονικό σημείο κατά το οποίο ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ της ομάδας του LCZ696 και της ομάδας της εναλαπρίλης. CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HR=λόγος κινδύνου

# Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Έκβαση, n (%)	LCZ696 (n=4.187)	Εναλαπρίλη (n=4.212)	Hazard Ratio* (95% CI)	Τιμή P‡
<b>Σύνθετο πρωτεύον καταληκτικό</b>				
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή πρώτη νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΚΑ	914 (21,8)	1.117 (26,5)	<b>0,80</b> (0,73-0,87)	<b>&lt;0,001</b>
Θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας	558 (13,3)	693 (16,5)	<b>0,80</b> (0,71-0,89)	<b>&lt;0,001</b>
Πρώτη νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΚΑ	537 (12,8)	658 (15,6)	<b>0,79</b> (0,71-0,89)	<b>&lt;0,001</b>

- Η διαφορά υπέρ του **LCZ696** διαπιστώθηκε νωρίς στη μελέτη και σε κάθε ενδιάμεση ανάλυση
- Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, ο αριθμός των ασθενών που έχρηζαν θεραπειάς (NNT) για την πρόληψη:
  - ενός πρωτεύοντος συμβάντος ήταν 21 ασθενείς, και
  - ενός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ήταν 32 ασθενείς

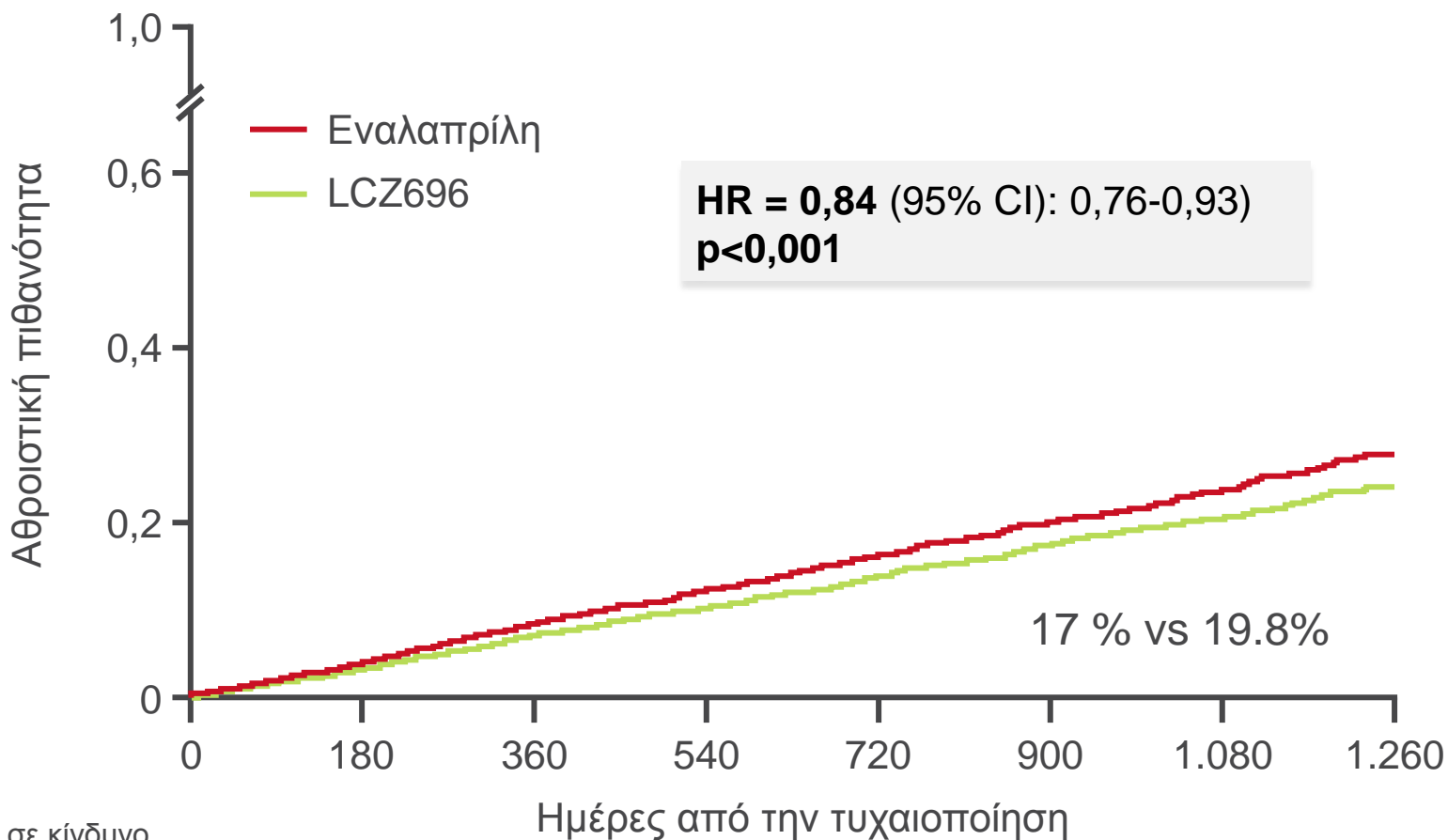
\*Υπολογίστηκε με τη χρήση στρωματοποιημένων μοντέλων αναλογικών κινδύνων του Cox, ‡Οι αμφίπλευρες τιμές p υπολογίστηκαν με στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις. CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CV=καρδιαγγειακός, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, NNT=αριθμός που έχρηζε θεραπείας

# Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Έκβαση	LCZ696 (n=4.187)	Εναλαπρίλη (n=4.212)	Hazard Ratio* ή διαφορά (95% CI)	Τιμή P‡
Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, n (%)	711 (17,0)	835 (19,8)	<b>0,84</b> (0,76-0,93)	<b>&lt;0,001</b>
Μεταβολή κλινικής συνοπτικής βαθμολογίας KCCQ <sup>§</sup> στους 8 μήνες, μέσος όρος ± SD	-2,99 ± 0,36	-4,63 ± 0,36	1,64 (0,63-2,65)	0,001
Νέα εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής <sup>¶</sup> , n (%)	84 (3,1)	83 (3,1)	0,97 (0,72-1,31)	0,83
Έκπτωση νεφρικής λειτουργίας <sup>#</sup> , n (%)	94 (2,2)	108 (2,6)	0,86 (0,65-1,13)	0,28

\*Υπολογίστηκε με τη χρήση στρωματοποιημένων μοντέλων αναλογικών κινδύνων του Cox. †Οι αμφίπλευρες τιμές p υπολογίστηκαν με στρωματοποιημένο έλεγχο log-rank χωρίς προσαρμογή για πολλαπλές συγκρίσεις. ‡Οι βαθμολογίες KCCQ κυμαίνονται από 0 έως 100 – οι υψηλότερες βαθμολογίες υποδηλώνουν λιγότερα συμπτώματα και λιγότερους σωματικούς περιορισμούς που σχετίζονται με την HF. §Αξιολογήθηκαν 2.670 ασθενείς στην ομάδα του LCZ696 και 2.638 στην ομάδα της εναλαπρίλης που δεν είχαν κολπική μαρμαρυγή κατά την τυχαιοποίηση. ¶Ορίζεται ως: (α) ≥50% μείωση του eGFR από την τυχαιοποίηση, (β) >30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> μείωση του eGFR από την τυχαιοποίηση ή σε τιμή <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ή (γ) εξέλιξη σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. CI=διάστημα εμπιστοσύνης, eGFR=εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, KCCQ=Ερωτηματολόγιο Καρδιομυοπάθειας του Kansas City, SD=τυπική απόκλιση

# Θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας



Αρ. σε κίνδυνο

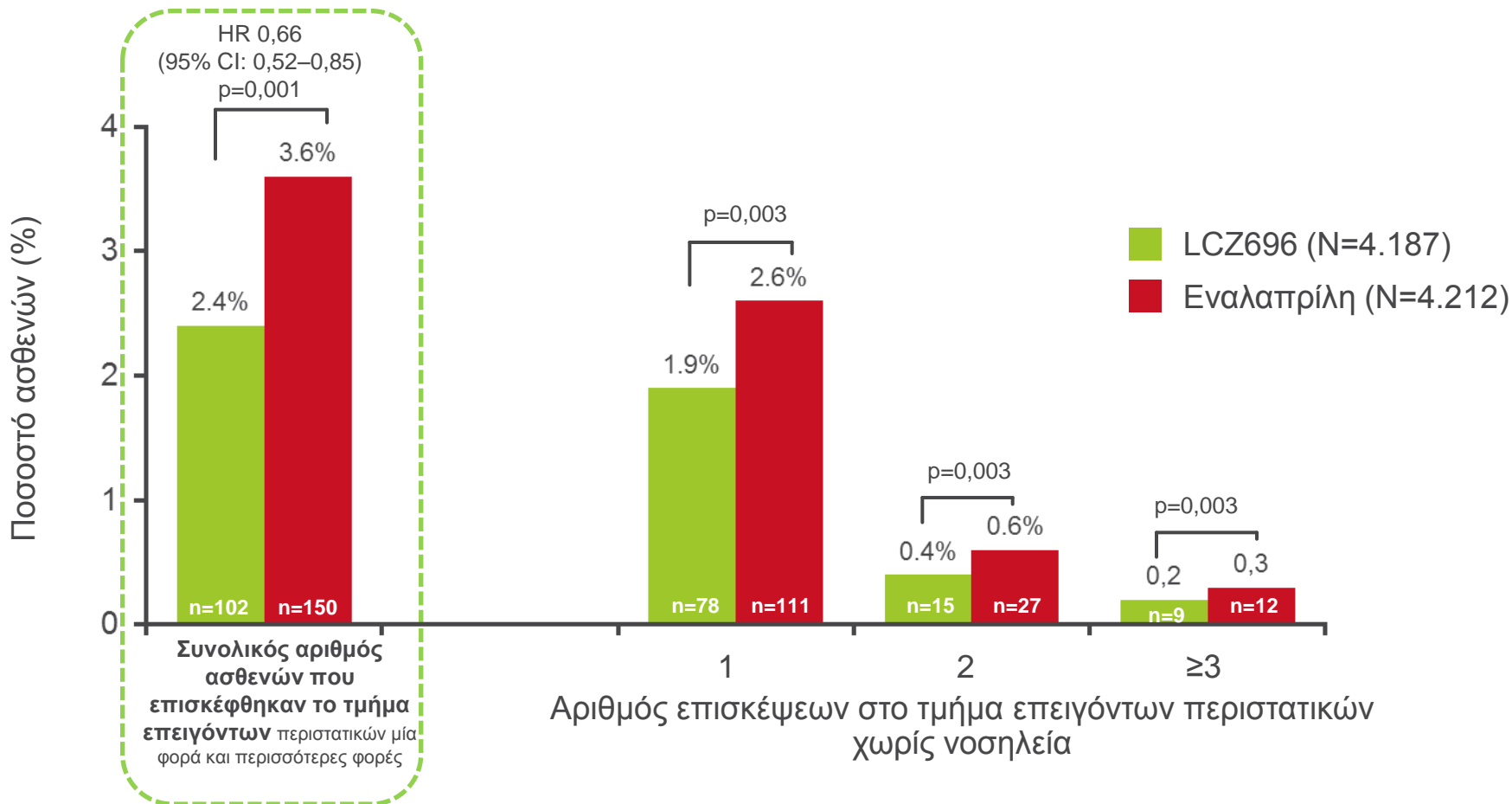
LCZ696	4.187	4.056	3.891	3.282	2.478	1.716	1.005	280
Εναλαπρίλη	4.212	4.051	3.860	3.231	2.410	1.726	994	279

# Προοπτικά καθορισμένα συμβάντα ασφαλείας

Συμβάν, n (%)	LCZ696 (n=4.187)	Εναλαπρίλη (n=4.212)	Τιμή p
<b>Υπόταση</b>			
Συμπτωματική	588 (14,0)	388 (9,2)	<0,001
Συμπτωματική με <90 mmHg	112 (2,7)	59 (1,4)	<0,001
<b>Αυξημένη κρεατινίνη ορού</b>			
≥2,5 mg/dL	139 (3,3)	188 (4,5)	0,007
≥3,0 mg/dL	63 (1,5)	83 (2,0)	0,10
<b>Αυξημένο κάλιο ορού</b>			
>5,5 mmol/L	674 (16,1)	727 (17,3)	0,15
>6,0 mmol/L	181 (4,3)	236 (5,6)	0,007
<b>Βήχας</b>	474 (11,3)	601 (14,3)	<0,001
<b>Αγγειοοίδημα (αξιολογημένο από τυφλή επιτροπή εμπειρογνομόνων)</b>			
Καμία θεραπεία ή μόνο χρήση αντιισταμινικών	10 (0,2)	5 (0,1)	0,19
Κατεχολαμίνες ή γλυκοκορτικοειδή χωρίς νοσηλεία	6 (0,1)	4 (0,1)	0,52
Νοσηλεία χωρίς μειωμένη λειτουργία αεραγωγών	3 (0,1)	1 (<0,1)	0,31
Μειωμένη λειτουργία αεραγωγών	0	0	---

- **Λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα του LCZ696** από ό,τι στην ομάδα της εναλαπρίλης **διέκοψαν το φάρμακο της μελέτης εξαιτίας ΑΕ** (10,7 έναντι 12,3%, p=0,03)

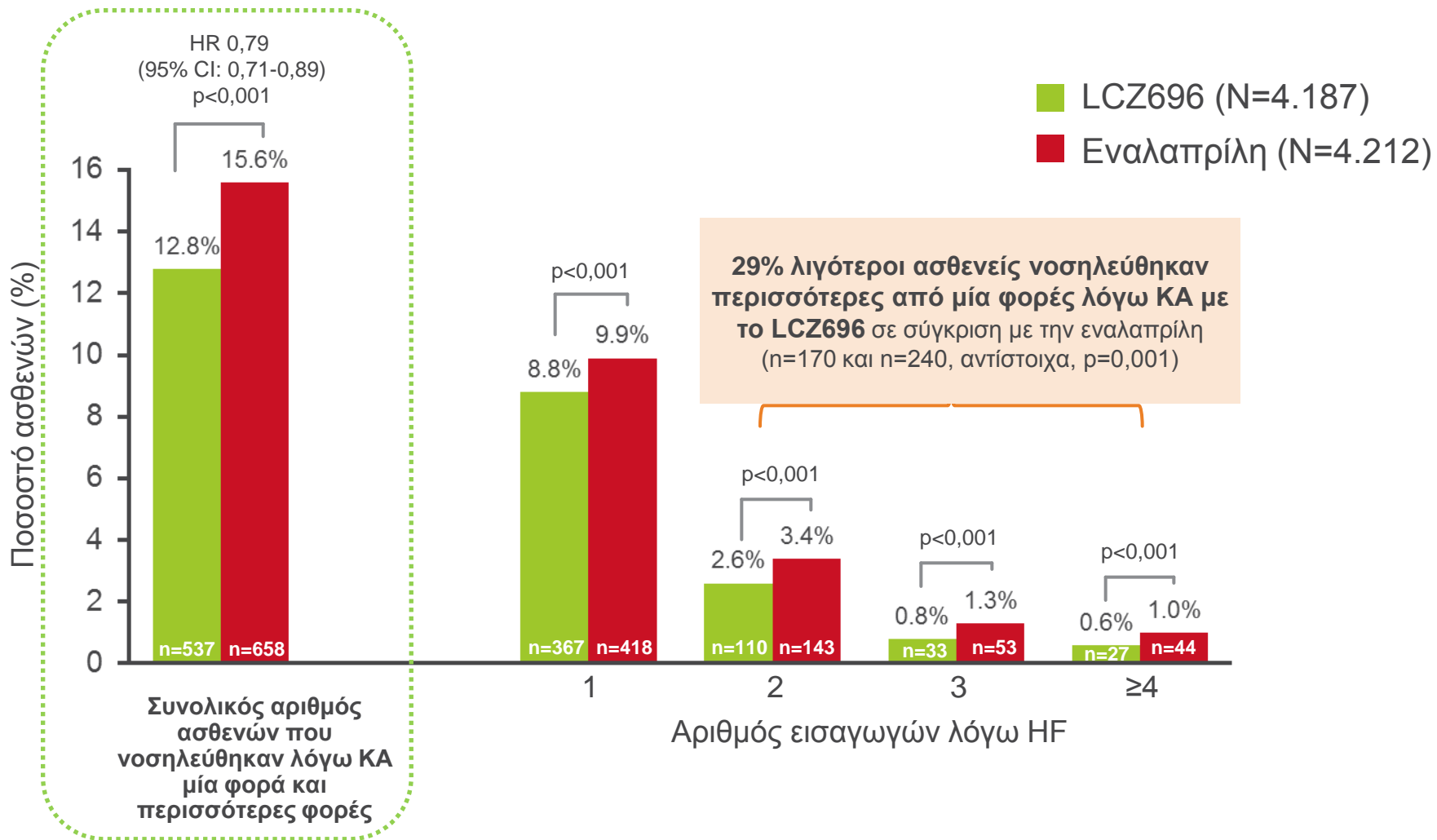
# Χαμηλότερο ποσοστό ασθενών με HFrEF που έλαβαν LCZ696 δέχθηκαν φροντίδα στο ΤΕΠ για επιδείνωση της ΚΑ (έξοδος χωρίς νοσηλεία)



CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HR=λόγος κινδύνου



# Η θεραπεία με **LCZ696** οδήγησε σε χαμηλότερη πιθανότητα πολλαπλών νοσηλειών λόγω ΚΑ



CI=διάστημα εμπιστοσύνης, HF=καρδιακή ανεπάρκεια, HFrEF=καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, HR=λόγος κινδύνου

## □ Η μελέτη PARADIGM-HF πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο:

- Η θεραπεία με **LCZ696** μείωσε τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλείας λόγω **ΚΑ** κατά **20%** σε σύγκριση με την αναστολή του AMEA με εναλαπρίλη σε ασθενείς με HFrEF<sup>1</sup>
- Το **LCZ696** ήταν πιο αποτελεσματικό από την εναλαπρίλη στη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και της θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας, καθώς και στην πρόληψη της κλινικής εξέλιξης της **ΚΑ** σε ασθενείς με **HFrEF** που επιβιώνουν <sup>1</sup>

## □ Σε μια ανάλυση των προκαθορισμένων διερευνητικών μετρήσεων της μη θανατηφόρας κλινικής εξέλιξης, διαπιστώθηκε ότι<sup>2</sup>

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το **LCZ696** ήταν λιγότερο πιθανό να:

- εμφανίσουν **επιδείνωση της ΚΑ**
- χρειαστούν **νοσηλεία, εντατικοποίηση της θεραπείας της ΚΑ** ή εμφύτευση συσκευής ή μεταμόσχευση καρδιάς λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας
- αναφέρουν **επιδείνωση της ποιότητας ζωής**

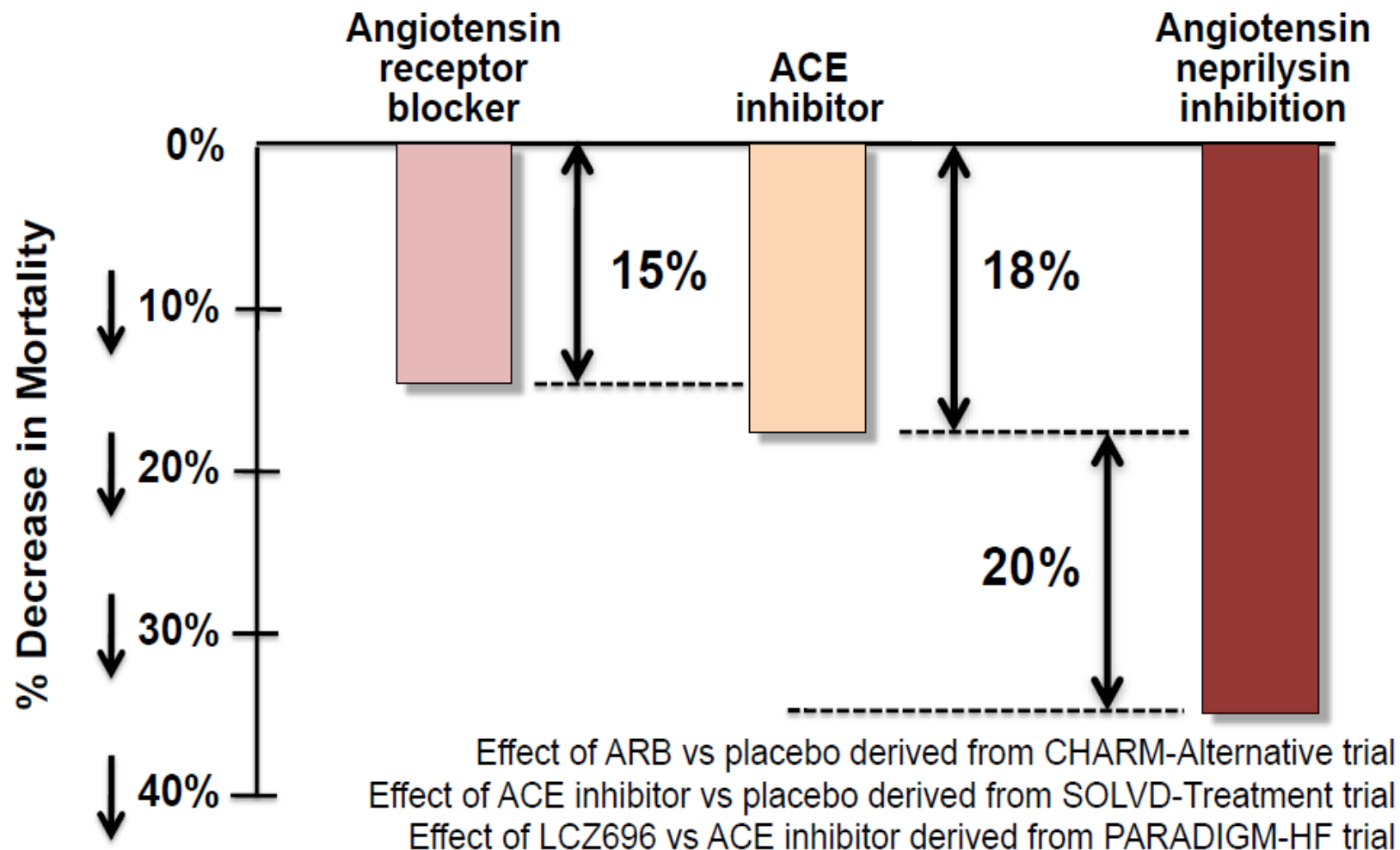
## □ Τα οφέλη του **LCZ696** παρατηρήθηκαν παρά την εντατικοποίηση της βασικής θεραπείας για **ΚΑ** στην ομάδα της εναλαπρίλης

- **Μειώνει τον κίνδυνο και τα ποσοστά πολλαπλών εκδηλώσεων κλινικής επιδείνωσης στους ασθενείς που επιβιώνουν με ΚΑ, σε σύγκριση με τις συνιστώμενες από τις κατευθυντήριες οδηγίες δόσεις εναλαπρίλης<sup>2</sup>**
- **Οι μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων NT-proBNP και τροπονίνης Τ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LCZ696 , υποδηλώνοντας ότι το LCZ696 μειώνει το καρδιακό stress και τον καρδιακό τραυματισμό, συνάδουν με τις ευεργετικές κλινικές επιδράσεις του LCZ696 που παρατηρήθηκαν στη μελέτη PARADIGM-HF<sup>2</sup>**
- **Η αύξηση των επιπέδων BNP και cGMP που παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με LCZ696 αντικατοπτρίζουν την αναστολή της νεπριλυσίνης<sup>2</sup>**
- **Η επίδραση του LCZ696 στη σταθεροποίηση της πορείας της ΚΑ είναι πιθανό να έχει σημαντικές επιπτώσεις τόσο για την ποιότητα ζωής όσο και για τη χρήση πόρων σε αυτήν τη διαταραχή<sup>2</sup>**

# Σχόλια από το συνοδευτικό κύριο άρθρο του *NEJM*

- «Η δοκιμή PARADIGM-HF μπορεί κάλλιστα να αντιπροσωπεύει ένα νέο ορόσημο ελπίδας για τους ασθενείς με HF»
- «Ένα καινοτόμο φάρμακο, το LCZ696, ένας διπλός αναστολέας του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II και της νεπριλυσίνης, μπορεί να αποδειχθεί ο πρώτος παράγοντας διατάραξης του θεραπευτικού αλγόριθμου της καρδιακής ανεπάρκειας που έχει παραμείνει ουσιαστικά αμετάβλητος για μια δεκαετία»
- «Τα ευεργετικά αποτελέσματα που καταγράφηκαν στη δοκιμή PARADIGM-HF μπορεί να έχουν εφαρμογή σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών, ακόμη και σε εκείνους που λαμβάνουν επί του παρόντος την καλύτερη δυνατή θεραπεία»

# Το LCZ696 διπλασιάζει το όφελος της επιβίωσης συγκριτικά με την gold-standard θεραπεία



# Ανάγκη για πολυδύναμες ομάδες εξειδικευμένες στην καρδιακή ανεπάρκεια

## Παρακολούθηση ασθενών σε ειδικά ιατρεία

