



NER инхибиция – механизъм и клинично приложение

А. Постаджиян
УМБАЛ "Света Анна", София

armanp@abv.bg

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 11, 2014

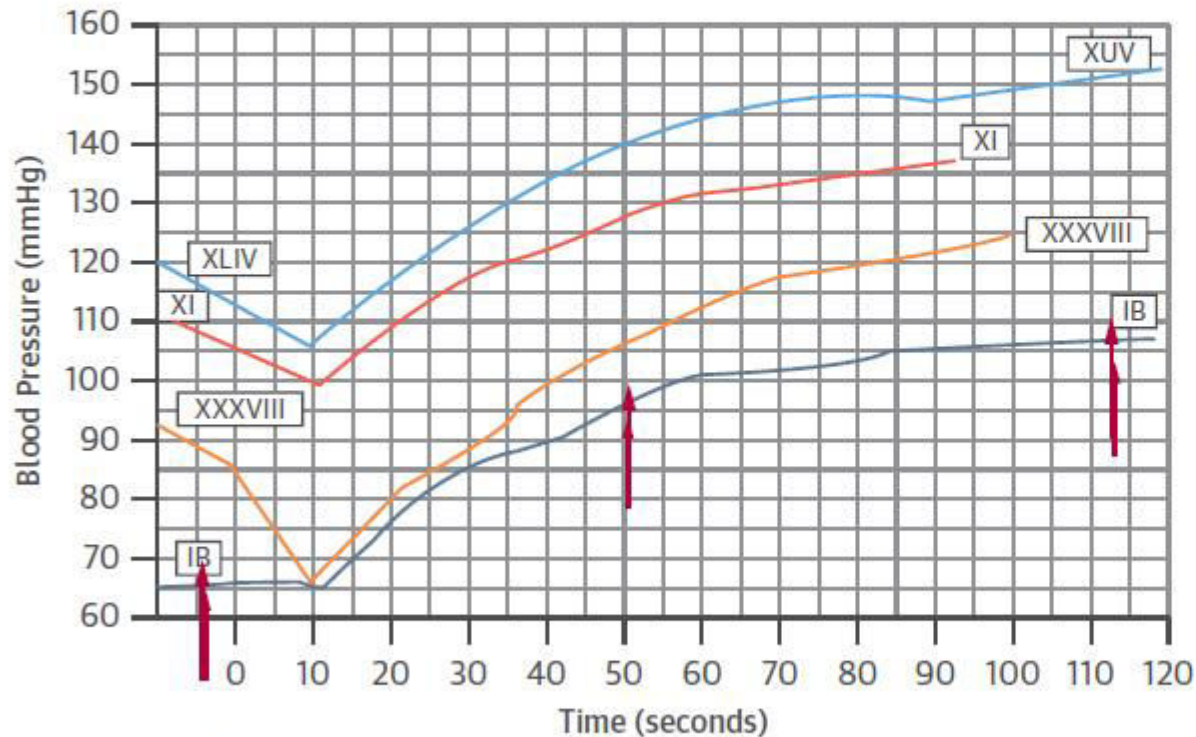
VOL. 371 NO. 11

Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril
in Heart Failure

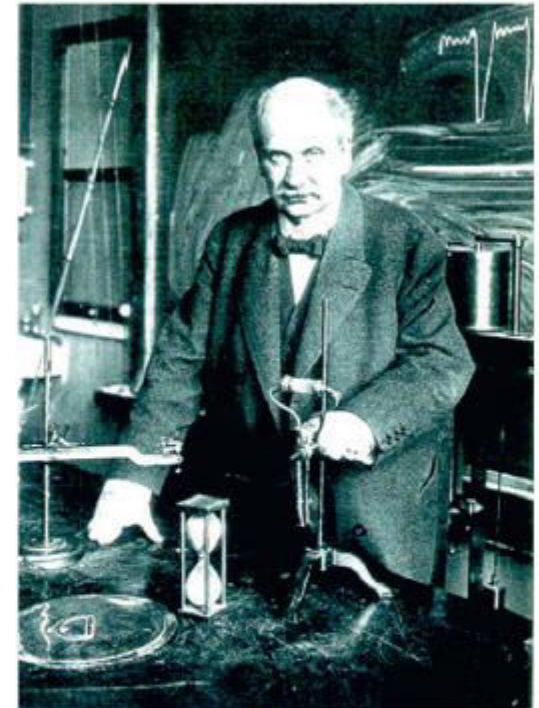
John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D.,
Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D.,
Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D.,
for the PARADIGM-HF Investigators and Committees*

FIGURE 2 The Tigerstedt and Bergman Experiments

"A [rabbit] kidney was pulverized with 21 ml of water. Injection into jugular vein. Within 80 s, there is a rise in mean arterial pressure from 62-67 mmHg to 100 mmHg, i.e. an increase by ca. 50%."



Experiment 1B, November 8, 1896
Tigerstedt and Bergman, *Niere und Kreislauf*
Skand. Arch. Physiol. 8: 223-271, 1898



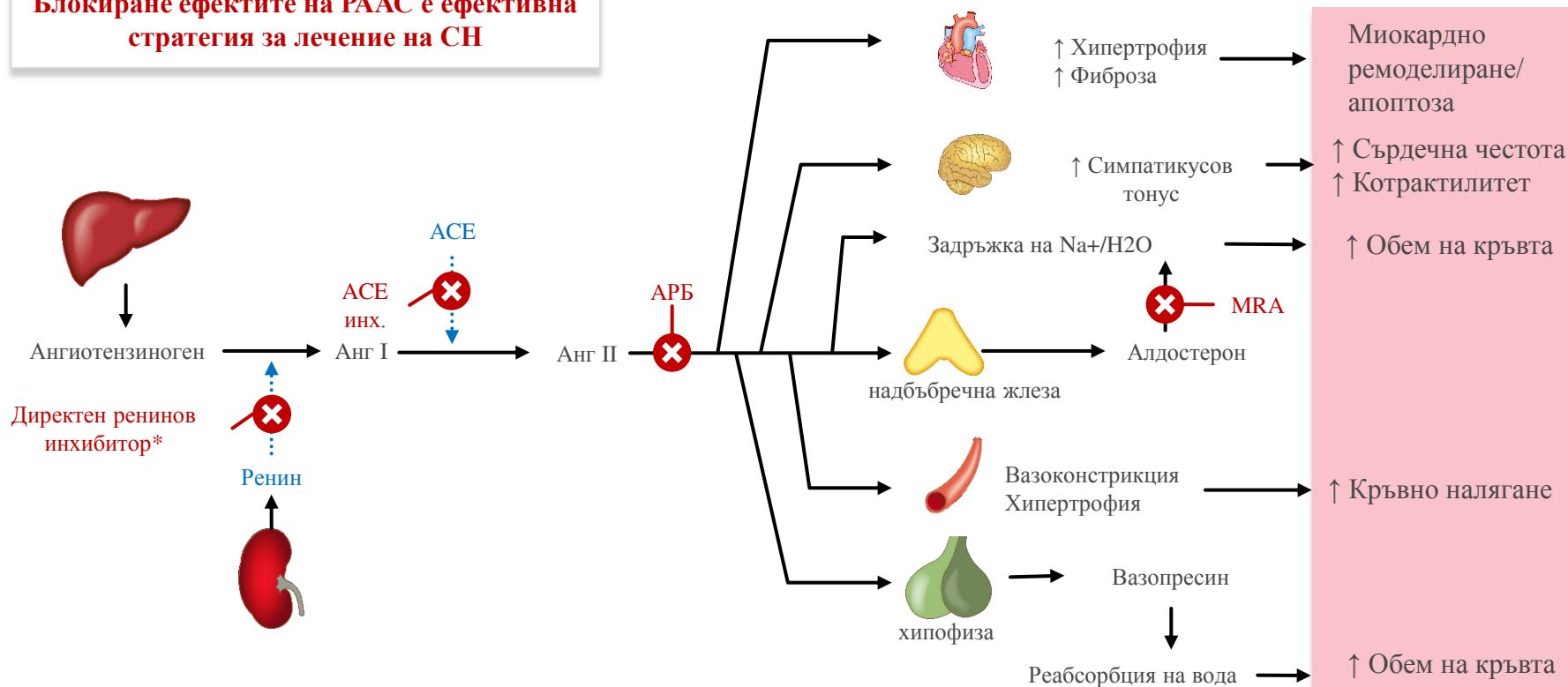
Robert Adolf Armand Tigerstedt (ca. 1910)

Активирането на РААС при СН първоначално е компенсаторно, но впоследствие става патологично

Сърдечната дисфункция води до активиране на РААС...

.....продължителната активация на РААС влошава допълнително сърдечната функция, създавайки порочен кръг

Блокиране ефектите на РААС е ефективна стратегия за лечение на СН

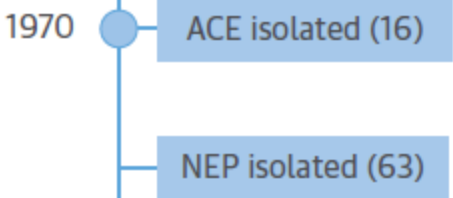
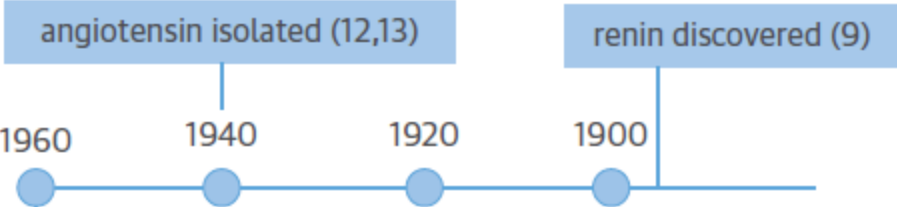


*Studies ongoing; not approved for treatment of HF

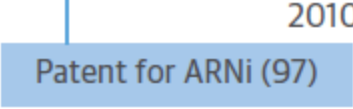
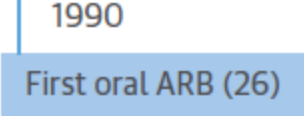
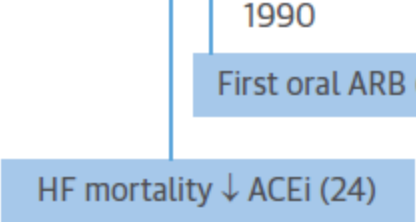
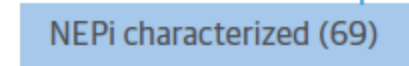
ACE=angiotensin-converting enzyme; ACEI=angiotensin-converting-enzyme inhibitor;
ARB=angiotensin receptor blocker; Ang=angiotensin;
HF=heart failure; MRA=mineralocorticoid receptor antagonist;
RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system

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

Robert Tigerstedt

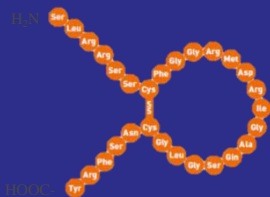


De Bold



Сърцето действа като ендокринен орган, освобождавайки в отговор на механичното разтягане натрийуретичните пептиди

Предсърден натрийуретичен пептид (ANP)



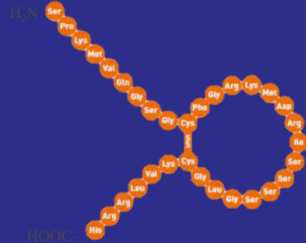
- Експресията се увеличава в **предсърдията** и камерите при сърдечна хипертрофия
- Открива се в плазмата

$t_{1/2}$ в плазмата = ~2 мин.

Ефекти:

- **Вазорелаксация**
- ↑ Диурезата/натриуреза
- ↓ Пролиферация
- ↓ Хипертрофия
- ↓ Фиброза
- ↓ РААС активиране (вкл.алдостерон)
- ↓ Симпатикусов тонус
- ↓ Преднатоварване
- ↑ Венозна капацитет
- ↑ RBF и GFR
- Миокардна релаксация
- Липидна мобилизация, метаболитни ефекти

В-тип натрийуретичен пептид (BNP)



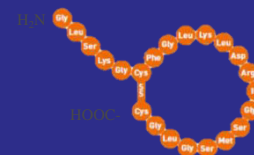
- Експресията се увеличава в **предсърдията и камерите** при сърдечна хипертрофия
- Открива се основно в сърцето и циркулира в плазмата.

$t_{1/2}$ в плазмата= ~20 мин.

Ефекти:

- **Вазорелаксация**
- ↑ Диуреза / натриуреза
- ↓ РААС вкл. Алдостерон
- ↓ Симпатикусов тонус
- ↑ RBF and GFR

С- тип натрийуретичен пептид (CNP)



- Открива се основно в **ЦНС и съдовете**
- Не се приема като сърдечен хормон – много ниски нива в циркулацията

$t_{1/2}$ в плазмата = ~3 мин.

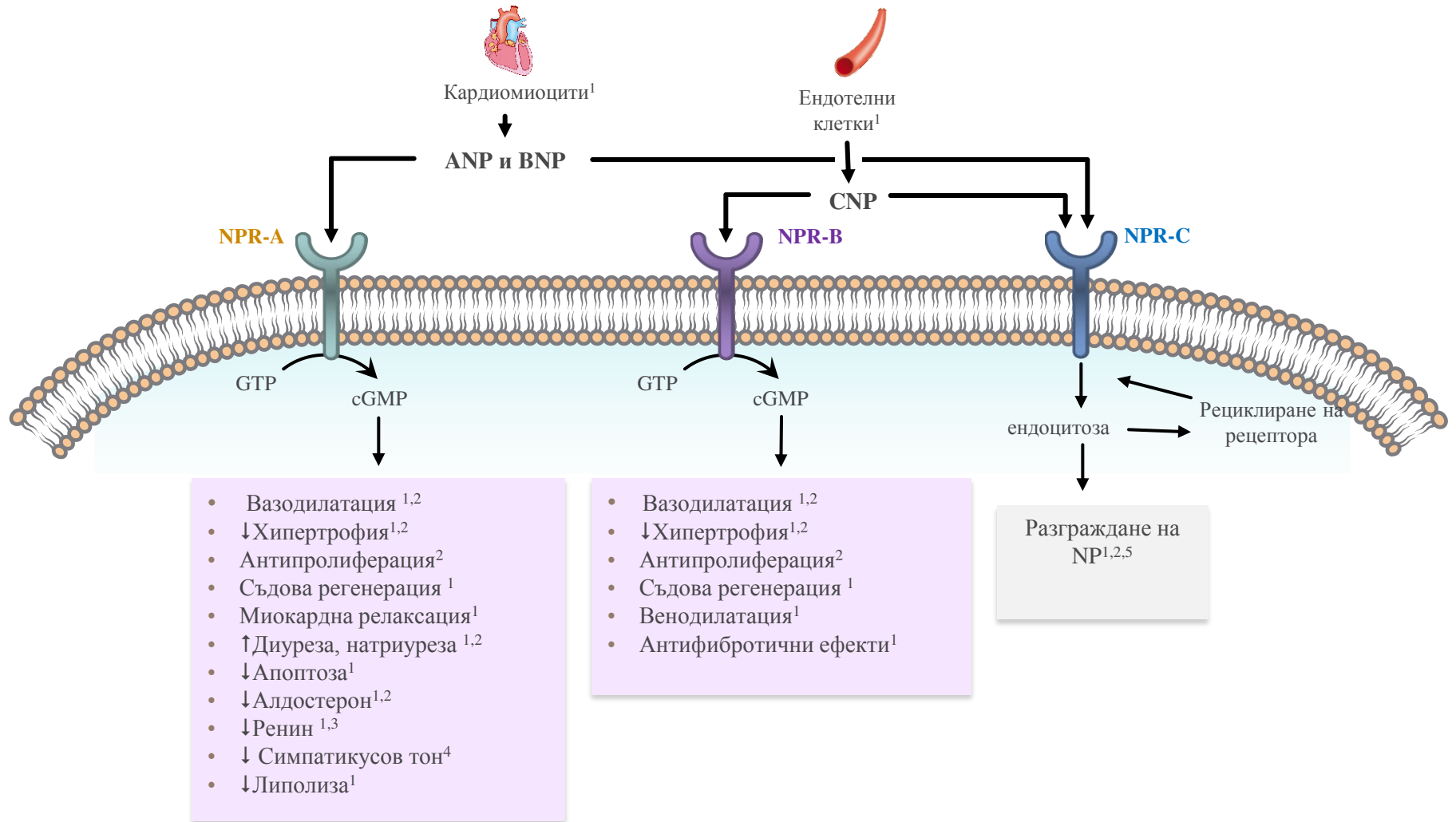
Ефекти:

- **Вазорелаксация**
- По-мощен венодилататор от ANP и BNP
- ↓ Пролиферация
- Регулира растежа на костите
- ↓ Хипертрофия
- ↓ Фиброза
- ↓ Възпаление
- ↓ Тромбоза

ANP=atrial natriuretic peptide; BNP=B-type natriuretic peptide;
CNP=C-type natriuretic peptide; GFR=glomerular filtration rate;
RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system; RBF=renal blood flow;
 $t_{1/2}$ =half-life

Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26
Pandey. J Am Soc Hypertens 2008;2:210–16; Von Lueder et al. Pharmacol Ther 2014;144:41–9 Potter.
FEBS J 2011;278:1808–17; Lumsden et al. Curr Pharm Des 2010;16:4080–8
Mangiafico et al. Eur Heart J 2013;34:886–93; Volpe. Int J Cardiol 2014 [ePub ahead of print]

Физиологичните ефекти на натриуретичните пептиди се реализират чрез свързване със специфични NP рецептори

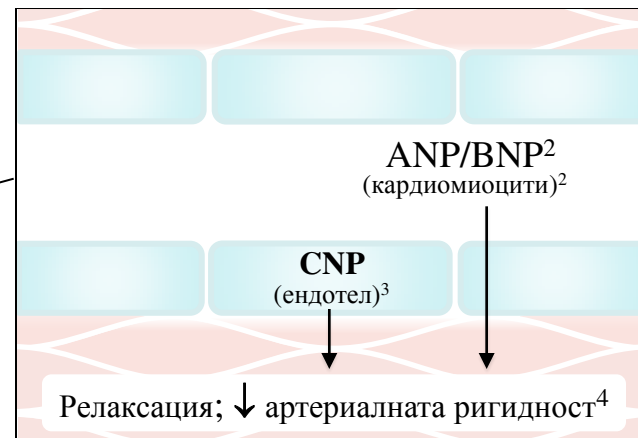


ANP=atrial natriuretic peptide; BNP=B-type natriuretic peptide;
cGMP=cyclic guanosine monophosphate; CNP=C-type natriuretic peptide;
GTP=guanosine triphosphate; NP=natriuretic peptide; NPR=natriuretic peptide receptor

1. Mangiafico et al. Eur Heart J 2013;34:886–93; 2. Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26; 3. Pandey. J Am Soc Hypertens 2008;2:210–26; 4. Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8;
5. Von Lueder et al. Pharmacol Ther 2014 [Epub ahead of print]

Потенциални полезни ефекти на NP при СН

Ефекти на ANP и BNP, освободени в сърцето и бъбреците и CNP в съдовете¹



↓ Симпатиков тонус²
↓ Вазопресин²
↓ Понижен прием на сол и вода²

↑ Na⁺/H₂O диуреза²
↓ Алдостерон²
↓ Ренин²

↓ Хипертрофия^{2,5-7}
↓ Фибробластна пролиферация^{4,8,9}

Вазодилатация^{2,3,4}
↓ Периферно съдово съпротивление⁴
↓ Пулмо-артериално налягане⁴
↓ Пулмо-капиллярно налягане⁴
↓ Налягане в дясното предсърдие⁴

1. Forssmann et al. Arch Histol Cytol 1989;52 Suppl:293-315; 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. Endocrinology 2003;144:2279-84;
8. D'Souza et al. Pharmacol Ther 2004 ;101:113-29; 9. Cao & Gardner. Hypertension 1995;25:227-34;

ANP=atrial natriuretic peptide; BNP=B-type natriuretic peptide; CNP=C-type natriuretic peptide; HF=heart failure

Влошената систолна функция на сърцето води до компенсаторно активиране на три основни неврохормонални системи

Система на Натриуретични пептиди

NPR ← NP

Вазодилатация

- ↓ Кръвно налягане
- ↓ Симпатиков тонус
- ↑ Натриуреза / диуреза
- ↓ Вазопресин
- ↓ Алдостерон
- ↓ Фиброза
- ↓ Хипертрофия



Симпатикусова нервна система

Epinephrine
Norepinephrine → $\alpha_1, \beta_1, \beta_2$ рецептори

Вазоконстрикция

- РААС активност ↑
- Вазопресин ↑
- Сърдечна честота ↑
- Контрактилитет ↑

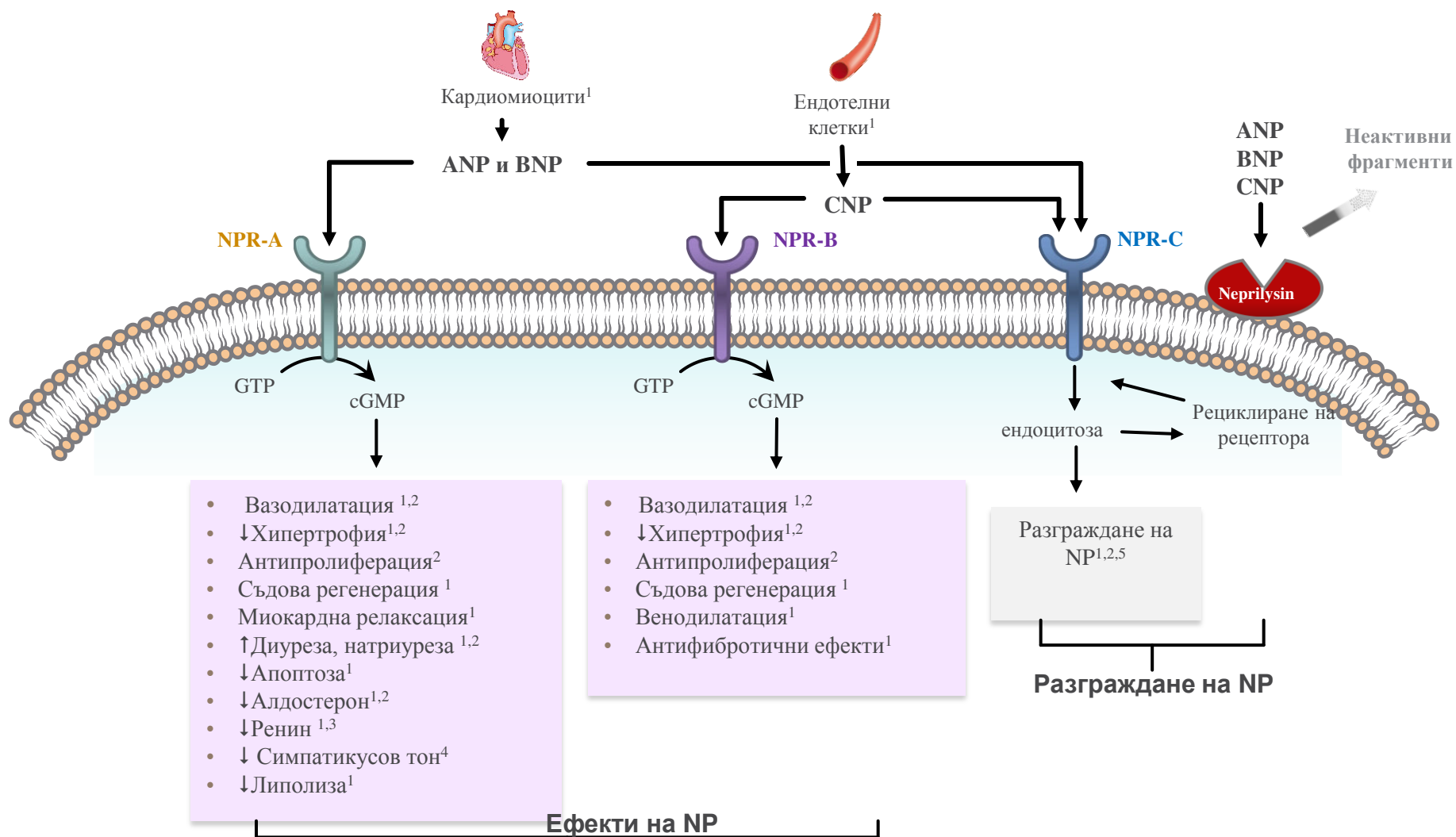
Ренин – ангиотензин-алдостеронова система

Ang II → AT_1R

Вазоконстрикция

- Кръвно налягане ↑
- Симпатиков тонус ↑
- Алдостерон ↑
- Хипертрофия ↑
- Фиброза ↑

NP се „неутрализрат“ чрез NPR-C и неприлизина



- Вазодилатация^{1,2}
- ↓Хипертрофия^{1,2}
- Антипролиферация²
- Съдова регенерация¹
- Миокардна релаксация¹
- ↑Диуреза, натриуреза^{1,2}
- ↓Апоптоза¹
- ↓Алдостерон^{1,2}
- ↓Ренин^{1,3}
- ↓Симпатиков тон⁴
- ↓Липолиза¹

- Вазодилатация^{1,2}
- ↓Хипертрофия^{1,2}
- Антипролиферация²
- Съдова регенерация¹
- Венодилатация¹
- Антифибротични ефекти¹

Разграждане на NP^{1,2,5}

Разграждане на NP

Ефекти на NP

ANP=atrial natriuretic peptide; BNP=B-type natriuretic peptide;
cGMP=cyclic guanosine monophosphate; CNP=C-type natriuretic peptide;
GTP=guanosine triphosphate; NP=natriuretic peptide; NPR=natriuretic peptide receptor

1. Mangiafico et al. Eur Heart J 2013;34:886–93; 2. Gardner et al. Hypertension 2007;49:419–26; 3. Pandey. J Am Soc Hypertens 2008;2:210–26; 4. Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8;
5. Von Lueder et al. Pharmacol Ther 2014 [Epub ahead of print]

BNP се разгражда в по-малка степен от неприлизина за разлика от ANP и CNP

In vitro кинетика на хидролизирането на натрийуретичните пептиди от човешкия неприлизин

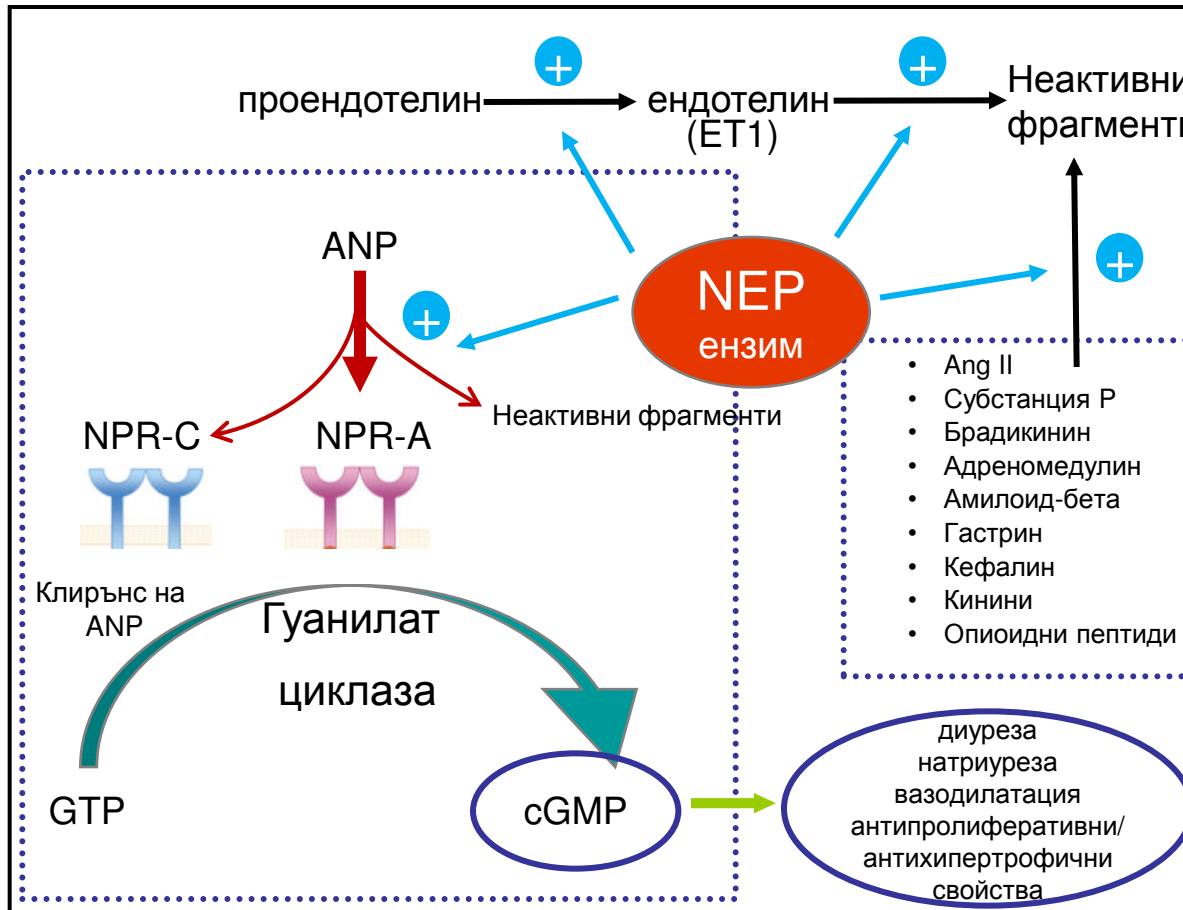
Субстрат	K_m (mM)	V_{max} (pmol/min)	K_{cat} (min ⁻¹)	K_{cat}/K_m (min ⁻¹ mM ⁻¹)
ANP-28	28.3	38.5	145	5.12
BNP-32	102	43.2	54.3	0.532
CNP-22	12.4	66.1	97.4	7.85

Values calculated from the disappearance of substrate peak after HPLC. Time of incubation=60 minutes; substrate concentration range=0.01–0.125 mM, respectively. K_{cat} calculated based on a molecular weight of 92,000

- ANP и CNP се разграждат от неприлизина при сходен ензимен афинитет
- BNP също се разграждат от неприлизина, но в по-малка степен от ANP и CNP

Неприлизинът (неутрална ендопептидаза 24.11; NEP) е отговорен за разпада на много вазоактивни пептиди

Метаболизъм на ANP и др. пептидни хормони чрез NEP^{1,2,8,9}

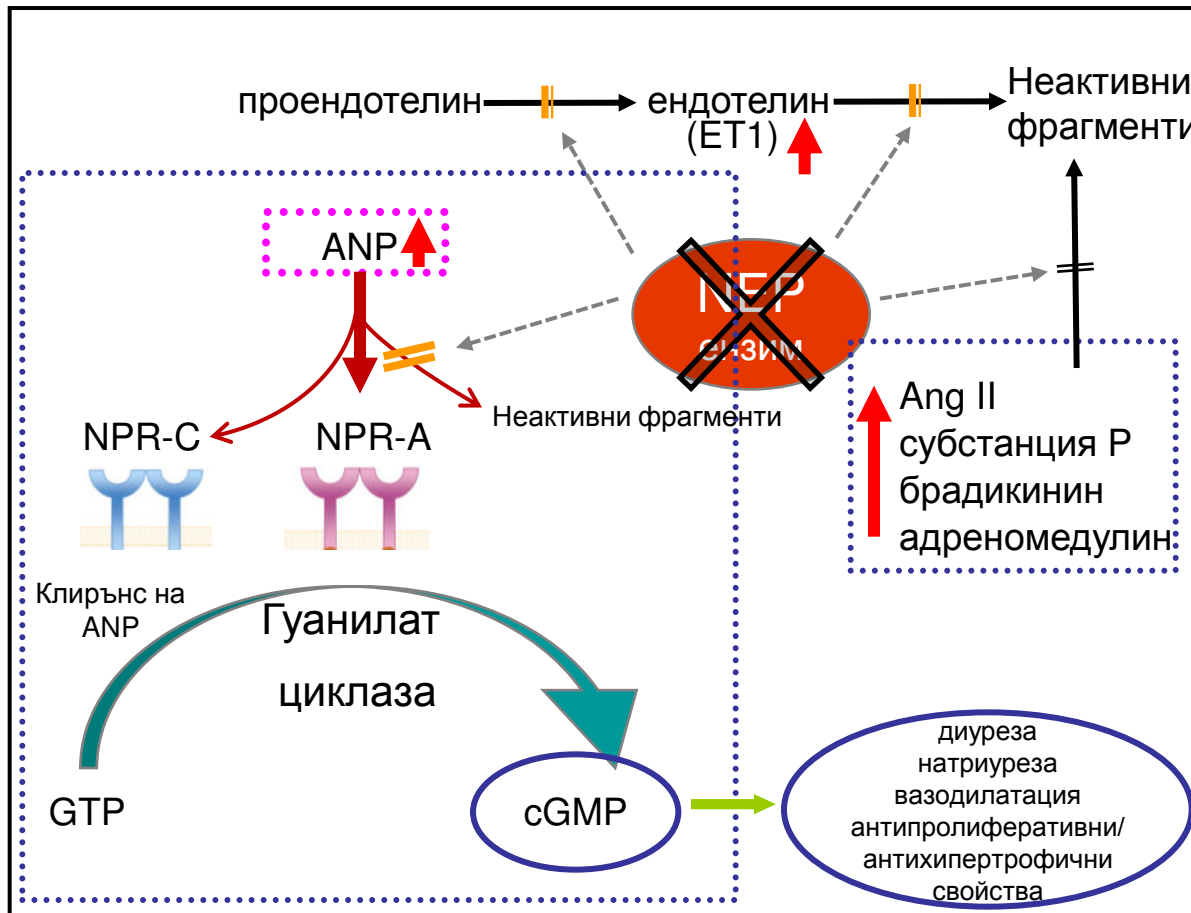


- NEP е основен ензим, отговорен за деградацията на NPs (ANP, BNP, CNP)^{1,3-5}
- NEP катализира деградацията и на др. вазоактивни пептиди:
 - вазодилататори
 - субстанция Р⁶
 - брадикинин¹
 - вазоконстриктори
 - ET-1⁷
 - Ang II¹

1. Erdos, Skidgel. FASEB J 1989;3:145–51; 2. Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; 3. Stephenson et al. Biochem J 1987;243:183–7; 4. Lang et al. Clin Sci 1992;82:619–23; 5. Kenny et al. Biochem J 1993;291:83–8; 6. Skidgel et al. Peptides 1984;5:769–76; 7. Abassi et al. Metabolism 1992;41:683–5; 8. Murphy et al. Br J Pharmacol 1994;113:137–42; 9. Jiang et al. Hypertens Res 2004;27:109–17

Неприлизиновата инхибиция увеличава нивата и активността на ендогенните NP

Метаболизъм на ANP и др. пептидни хормони чрез NEP¹⁻⁴

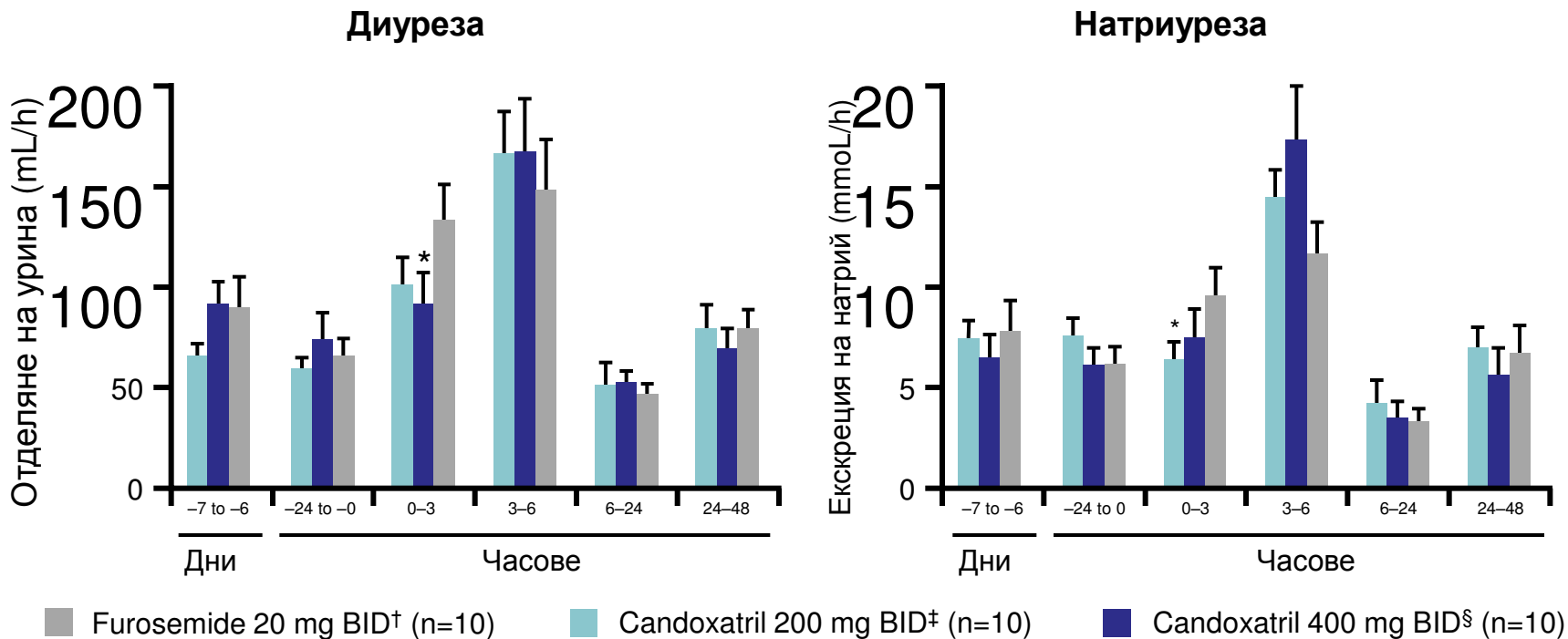


- NEP е основен ензим, отговорен за деградацията на NPs^{1,3-5}
- BNP, а не NT-proBNP е субстрат на NEP⁶
- Неприлизиновата инхибиция усилва ефектите на NP⁷
- Потенциалните ефекти на NEP инхибицията могат да се намалят от компенсаторно повишение на Ang II^{2,5,7}

1. Erdos, Skidgel. FASEB J 1989;3:145–51; 2. Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8;
 3. Murphy et al. Br J Pharmacol 1994;113:137–42; 4. Jiang et al. Hypertens Res 2004;27:109–17;
 5. Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; 6. Martinez-Rumayor et al. Am J Cardiol 2008;101[suppl]:3A-8A;
 7. Richards et al. J Hypertens 1993;11:407–16

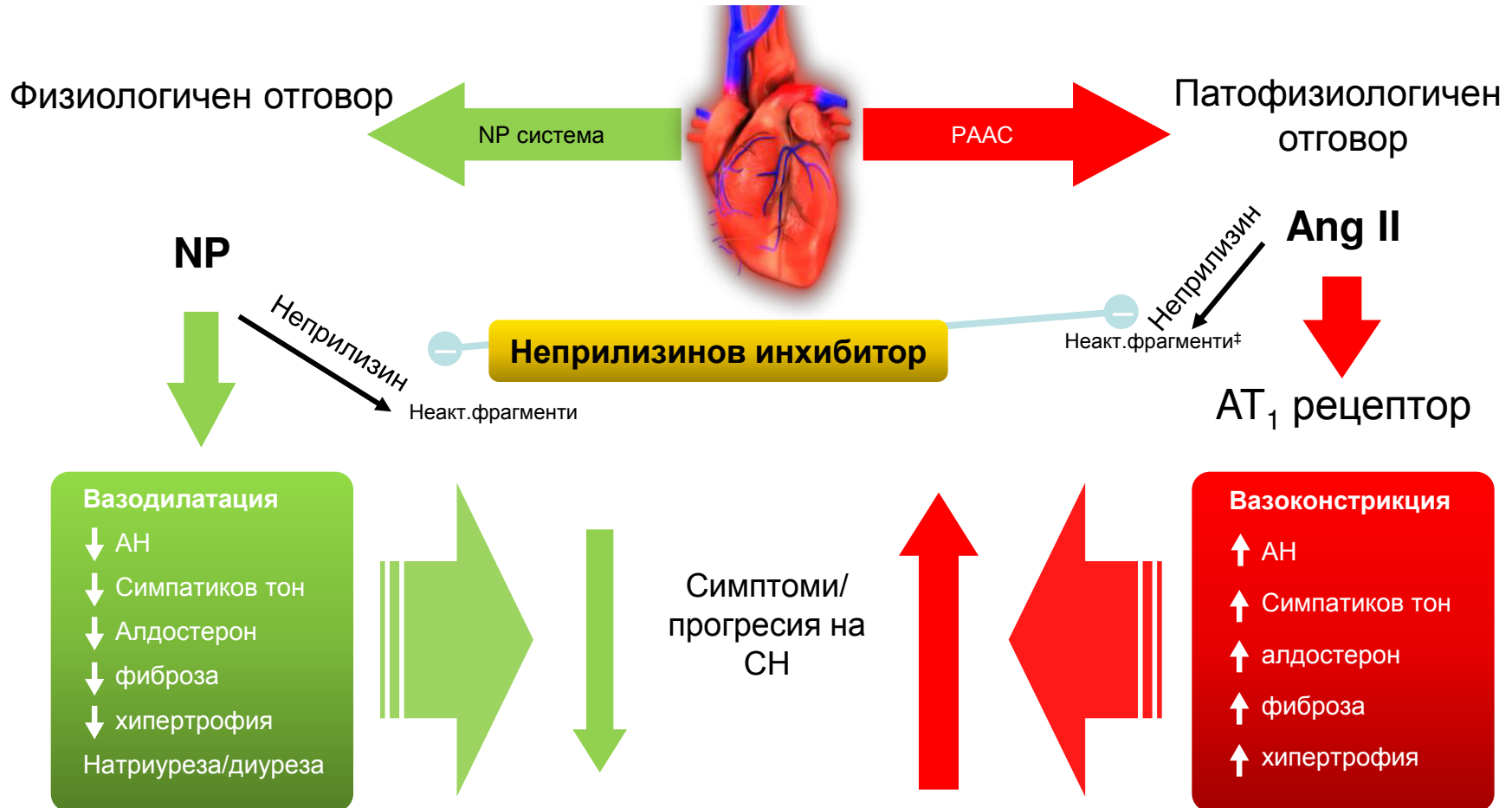
NEP инхибицията води до диуреза и натриуреза, подобни по сила на бримковите диуретици

- Изпитването сравнява ефектите на NEP инхибитора candoxatril и бримковия диуретик фуросемид за лечение на пациенти с лека ХСН



*0.10 >p>0.05 vs furosemide; [†]40 mg TDD; [‡]400 mg TDD; [§]800 mg TDD
 BID=twice daily; TDD=total daily dose
 Northridge et al. Am Heart J 1999;138:1149-57

Благоприятните ефекти на NER инхибицията могат да отключат повишение на Ang II

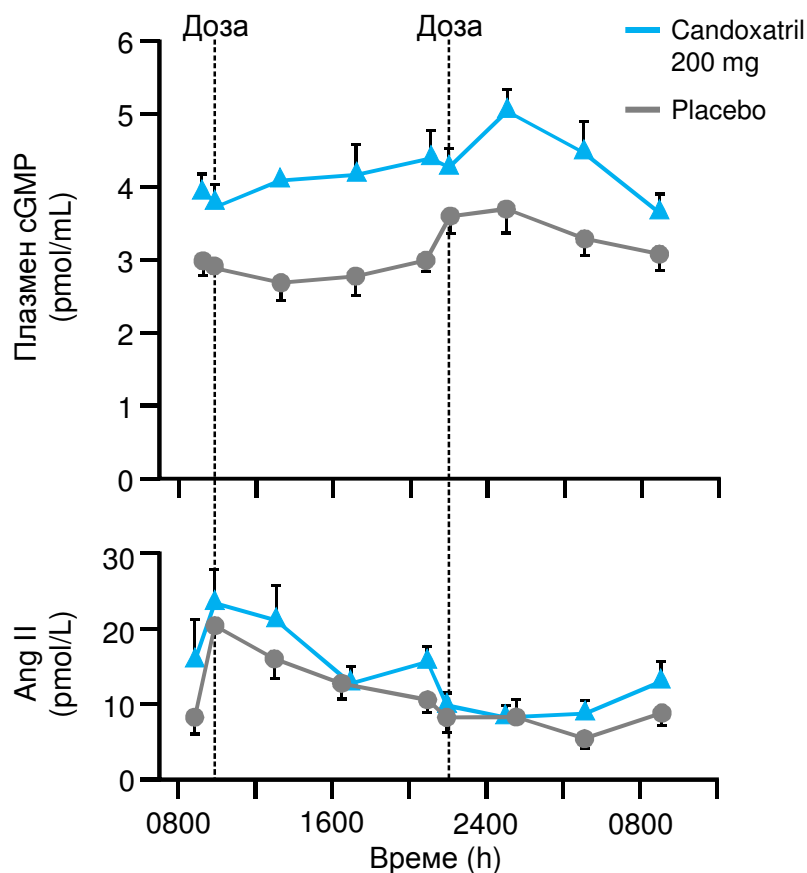


†In-vitro evidence

Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Schrier et al. Kidney Int 2000;57:1418–25; Schrier & Abraham. N Engl J Med 1999;341:577–85; Stephenson et al. Biochem J. 1987;241:237–47.

Повишената активност на РААС се противопоставя на ефектите на NER инхибицията

NER инхибиция с candoxatril



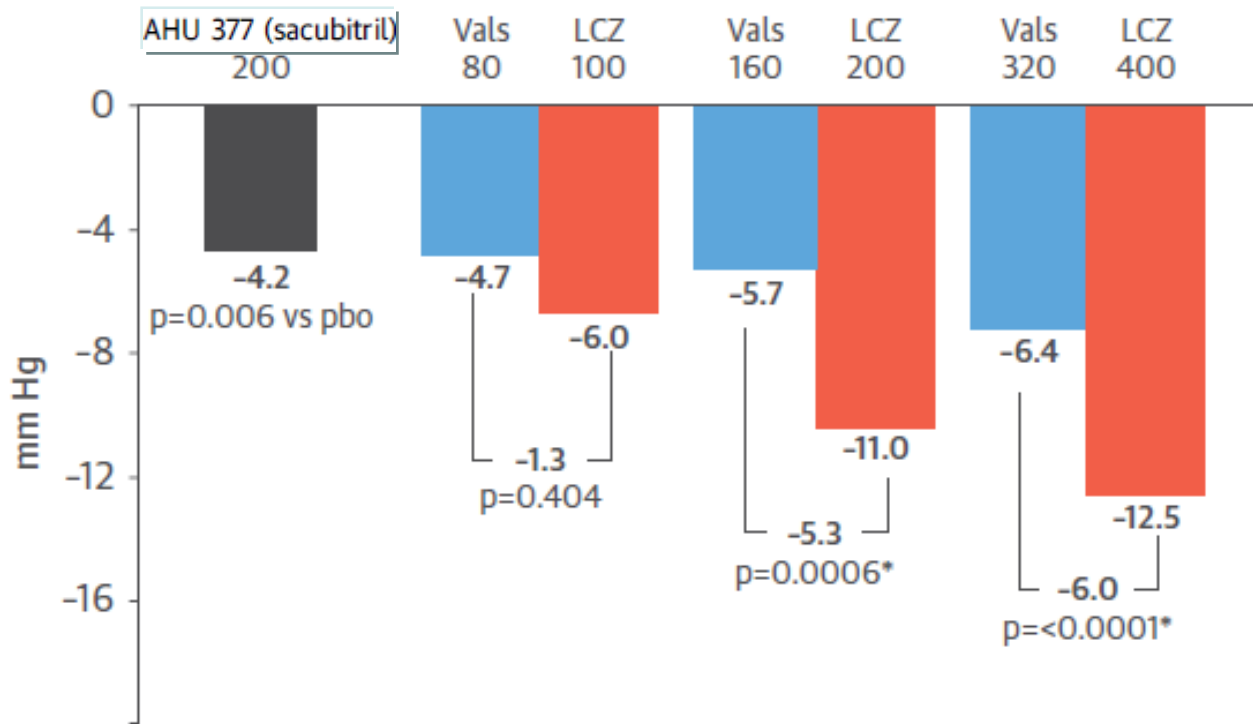
- NER инхибицията усилва ефектите на NPs (показано чрез повишение на плазмения cGMP)
- NER инхибицията причинява значима редукция на АН ($p < 0.05$) (data not shown)
 - NER инхибицията обаче води до компенсаторно повишаване на нивата на Ang II, който има вазоконстрикторни и хипертензивни ефекти
- Това предполага потенциални клинични ползи от комбиниране на NER инхибицията с РААС блокада

Serial mean (\pm SE) plasma cGMP and Ang II concentrations in patients with hypertension ($n=12$ per group) on the fourth day of treatment with candoxatril 200 mg or placebo BID. Plasma cGMP and Ang II were increased by candoxatril vs placebo ($p < 0.001$, $p < 0.05$ respectively).

FIGURE 3 Effects of LCZ696 on BP

Complementary Blood Pressure Lowering
with NEP inhibition and ARB

Mean Sitting **Systolic** BP Reduction: Placebo-subtracted



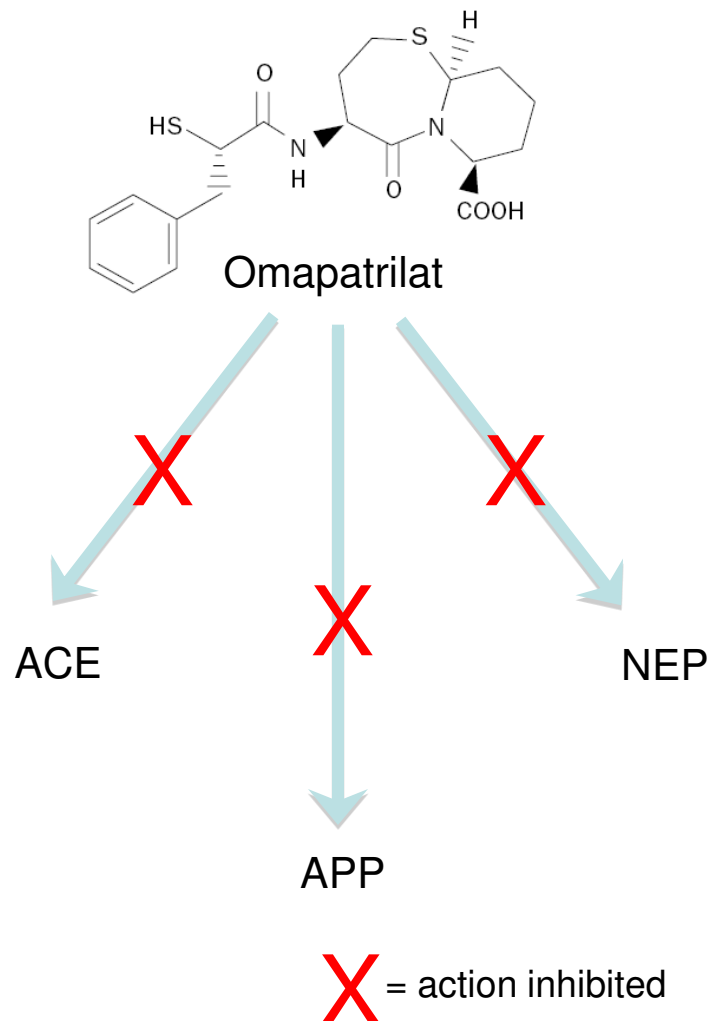
Placebo effect = -7.72 mmHg

n = 154 to 172 /group

Valsartan LCZ 696 AHU 377

Оmapatrilat е разработен като ACE-NEP (нар. още вазопептидазен) инхибитор

- Оmapatrilat, е едновременно ACE и NEP инхибитор. Той е първият представител на нов клас медикаменти, наречени **вазопептидазни инхибитори** и целево разработени за лечение на АХ и СН¹⁻³
- В проучванията от Phase III, при пациенти с АХ и СН се установява, че оmapatrilat води до по-голямо понижение на АН в сравнение със самостоятелното приложение на ACE инх,¹ както и до намаление на СС заболеваемост и смъртност³
- В същото време оmapatrilat се свързва с висока честота на ангиоедем в сравнение с ACE инх.^{1,3}
- Повишената честота на **ангиоедем** с оmapatrilat се дължи най-вероятно на блокирането на 3 ензима участващи в разграждането на брадикинина: APP, ACE и NEP⁴
- Разработването на оmapatrilat е преустановено заради повишения риск от ангиоедем



ACE=angiotensin-converting enzyme; APP=aminopeptidase P

1. Kostis et al. Am J Hypertens 2004;17:103-11; 2. Rouleau et al. Lancet 2000;356:615-20
3. Packer et al. Circulation 2002;106:920-6; 4. Fryer et al. Br J Pharmacol 2008;153:947-55

Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure

The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)

Methods and Results—We randomly assigned 5770 patients with New York Heart Association class II to IV heart failure to double-blind treatment with either the ACE inhibitor enalapril (10 mg BID, n=2884) or to the ACE-NEP inhibitor omapatrilat (40 mg once daily, n=2886) for a mean of 14.5 months. The primary end point—the combined risk of death or hospitalization for heart failure requiring intravenous treatment—was used prospectively to test both a superiority and noninferiority hypothesis (based on the effect of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD] Treatment Trial). A primary end point was achieved in 973 patients in the enalapril group and in 914 patients in the omapatrilat group (hazard ratio 0.94; 95% CI: 0.86 to 1.03, $P=0.187$)—a result that fulfilled prespecified criteria for noninferiority but not for superiority. The omapatrilat group also had a 9% lower risk of cardiovascular death or hospitalization ($P=0.024$) and a 6% lower risk of death ($P=0.339$). Post hoc analysis of the primary end point with the definition used in the SOLVD Treatment Trial (which included all hospitalizations for heart failure) showed an 11% lower risk in patients treated with omapatrilat (nominal $P=0.012$).

Conclusion—Omapatrilat reduces the risk of death and hospitalization in chronic heart failure but was not more effective than ACE inhibition alone in reducing the risk of a primary clinical event. Between-group differences in favor of omapatrilat observed in secondary and post hoc analyses warrant further study. (*Circulation*. 2002;106:920-926.)

Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure

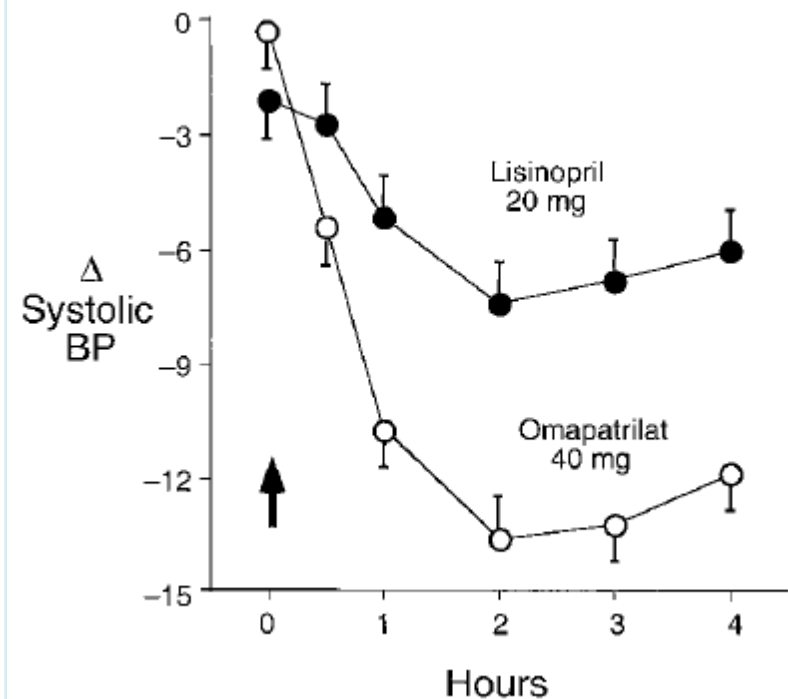
The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)

Randomized Exercise and Symptoms Study (IMPRESS)

TABLE 2. Adverse Events With a Frequency >5%

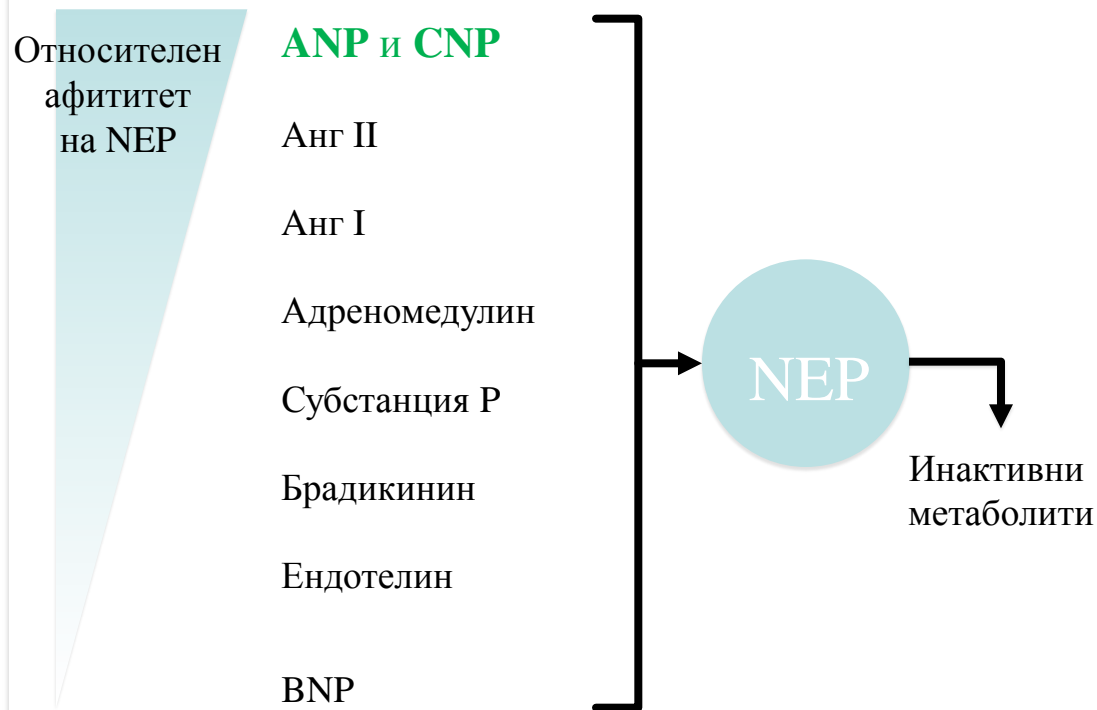
	Enalapril	Omapatrilat
Heart failure	737 (25.6)	653 (22.6)
Dizziness	401 (13.9)	561 (19.4)
Hypotension	332 (11.5)	564 (19.5)
Impaired renal function	291 (10.1)	196 (6.8)
Fatigue	276 (9.6)	233 (8.1)
Cough	259 (9.0)	279 (9.7)
Angina pectoris	256 (8.9)	238 (8.2)
Musculoskeletal pain	252 (8.7)	256 (8.9)
Nausea or vomiting	223 (7.7)	207 (7.2)
Edema	195 (6.8)	152 (5.3)
Upper respiratory infection	194 (6.7)	238 (8.2)
Chest pain	182 (6.3)	178 (6.2)
Diarrhea	170 (5.9)	202 (7.0)
Headache	145 (5.0)	153 (5.3)

Values are n (%).



Неприлизинът има много субстрати, които метаболизира с различна степен на афинитет

Метаболизиране на натриуретичните и други вазоактивни пептиди*
от NEP¹⁻⁹



Приложение на NEP инхибицията

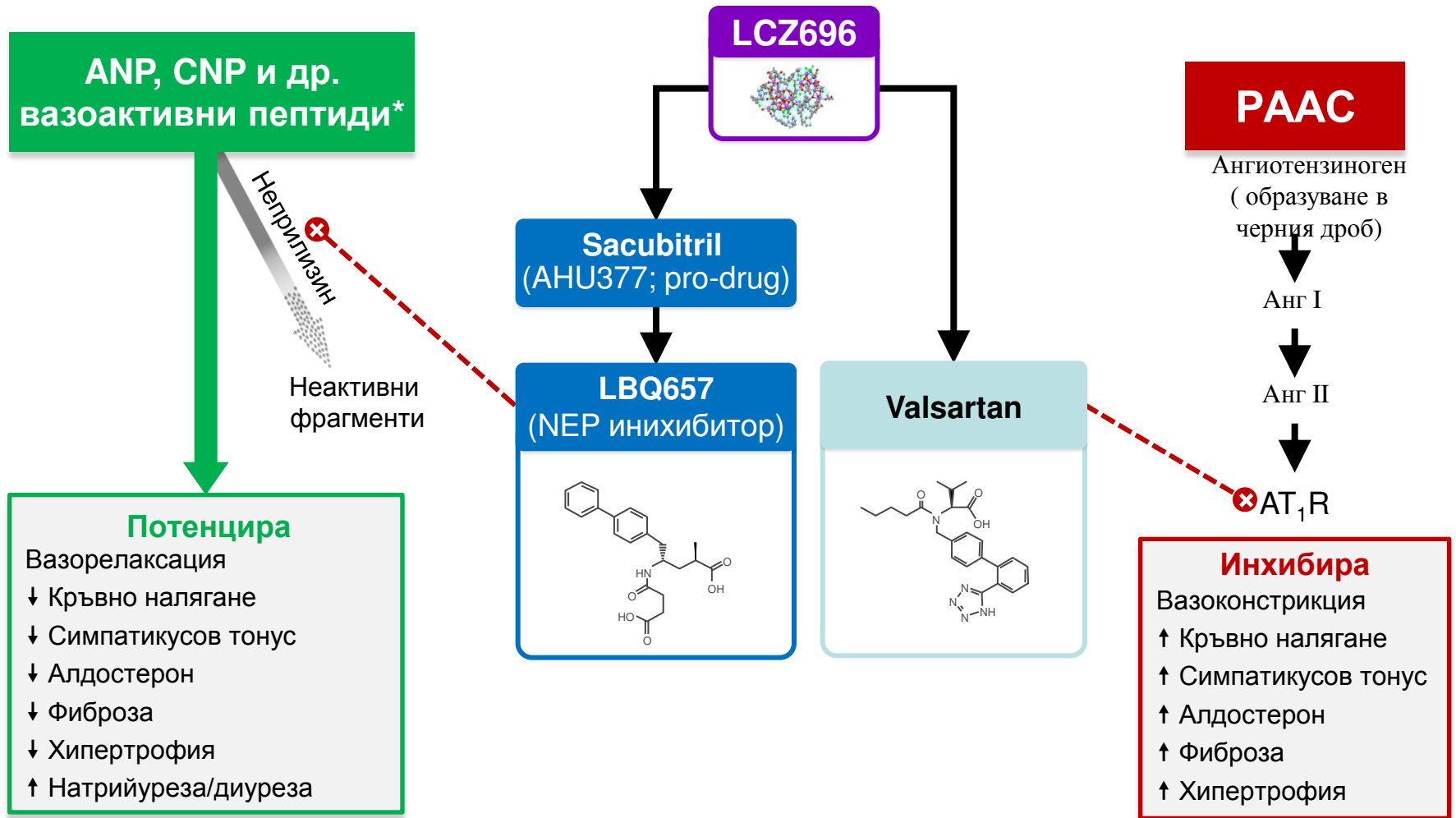
- NEP субстратите имат различни вкл. противоположни биологични ефекти¹⁰
- Общият ефект ще зависи от нетния ефект от метаболизма на отделните NEP субстрати¹⁰
- Ползите от въздействието върху NP с-мата се неутрализират от патологично повишините нива на Анг II¹¹
- Необходима е допълнителна супресия на РААС^{2,11,12}

*Not an exhaustive list of all neprilysin substrates; the most relevant substrates for cardiovascular physiology are listed

Ang=angiotensin; ANP=atrial natriuretic peptide;
BNP=B-type natriuretic peptide;
CNP=C-type natriuretic peptide; NEP=neprilysin;
NP=natriuretic peptide; RAAS=renin angiotensin
aldosterone system

1. Erdos, Skidgel. FASEB J 1989;3:145-51; 2. Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321-8; 3. Stephenson et al. Biochem J 1987;243:183-7; 4. Lang et al. Clin Sci 1992;82:619-23; 5. Kenny et al. Biochem J 1993;291:83-8; 6. Skidgel et al. Peptides 1984;5:769-76; 7. Abassi et al. Metabolism 1992;41:683-5; 8. Murphy et al. Br J Pharmacol 1994;113:137-42; 9. Jiang et al. Hypertens Res 2004;27:109-17; 10. Langenickel & Dole. Drug Discovery Today: Ther Strateg 2012;9:e131-9; 11. Richards et al. J Hypertens 1993;11:407-16; 12. Ferro et al. Circulation 1998;97:2323-30

LCZ696 инхибира NEP (чрез LBQ657) и блокира AT1R (чрез valsartan)



*Nephilysin substrates listed in order of relative affinity for NEP: ANP, CNP, Ang II, Ang I, adrenomedullin, substance P, bradykinin, endothelin-1, BNP
 Ang=angiotensin; ANP=atrial natriuretic peptide; AT₁=angiotensin II type 1; BNP=B-type natriuretic peptide; CNP=C-type natriuretic peptide; NEP=neprilysin; RAAS=renin angiotensin aldosterone system

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;
 Feng et al. Tetrahedron Letters 2012;53:275-6

Едновременното NEP инхибиране и РААС блокада с ARNI има комплементарни ефекти при СН

LCZ696

Стимулиране на медираните от cGMP, ефекти на натрийуретичните пептиди

- ↑ Вазодилатация
- ↑ Натрийуреза/диуреза
- ↓ Пролиферация
- ↓ Хипертрофия
- ↓ Симпатиков тон
- ↓ Алдостерон
- ↓ Съдово ремоделиране

Медирани от блокадата на РААС ефекти

- ↓ Вазоконстрикция
- ↓ Задръжка на Na⁺/H₂O
- ↓ ЛКХ/ремоделиране
- ↓ Алдостерон
- ↓ Миокардна фиброза
- ↓ Симпатиков тон
- ↓ Периферно съдово съпротивление

Нисък риск от ангиоедем с LCZ696

- Активният брадикинин увеличава съдовия пермеабилитет и предизвика силна вазодилатация ¹
- Инхибирането на брадикинин-метаболизиращи ензими може да предизвика остро развитие на ангиоедем ²
- Брадикинин се разгражда *in-vivo* от следните ензими, подредени по-значимост ² :

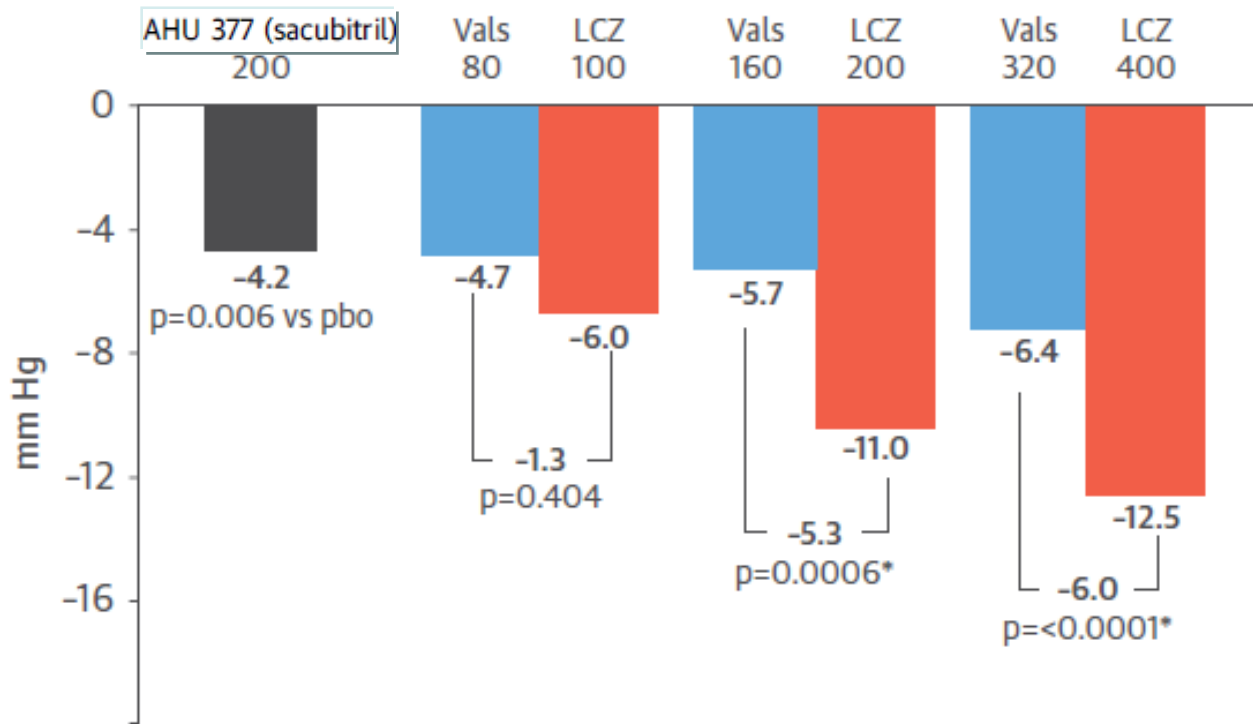
ACE > APP >> NEP или **DPP-4**

- Не се очаква LCZ696 да повишава риска от ангиоедем³
- LCZ696 инхибира само един от ензимите (NEP), участващи в метаболизирането на брадикинина

FIGURE 3 Effects of LCZ696 on BP

Complementary Blood Pressure Lowering
with NEP inhibition and ARB

Mean Sitting **Systolic** BP Reduction: Placebo-subtracted

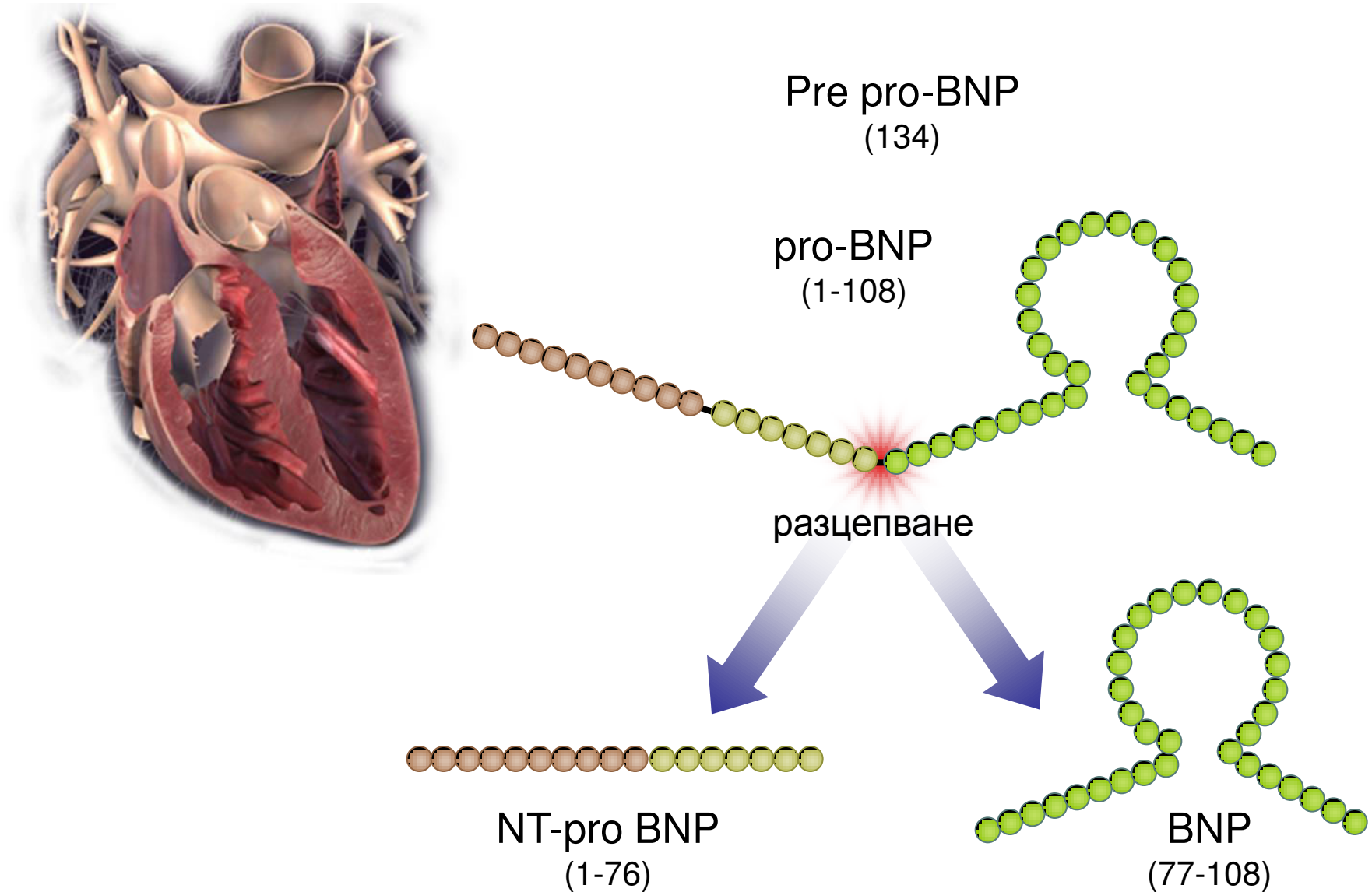


Placebo effect = -7.72 mmHg

n = 154 to 172 /group

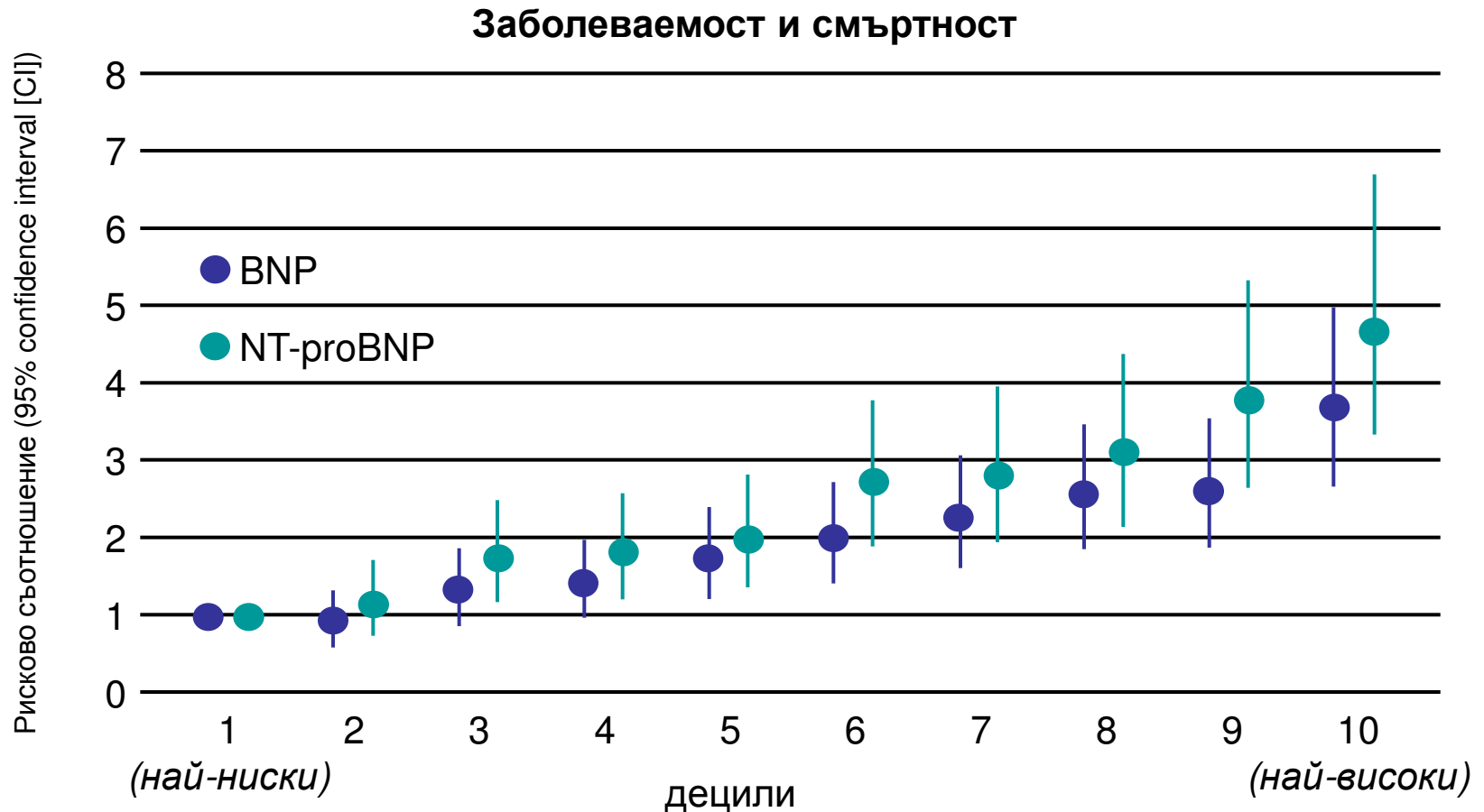
Valsartan LCZ 696 AHU 377

В-тип натриуретичен пептид



BNP и NT-proBNP са прогностични маркери при пациенти с хронична СН

- Повишените нива на В-тип натриуретичния пептид (BNP) и N-терминалния proBNP (NT-proBNP) са свързани с лош изход при СН



BNP и NT-proBNP: приложение в практиката

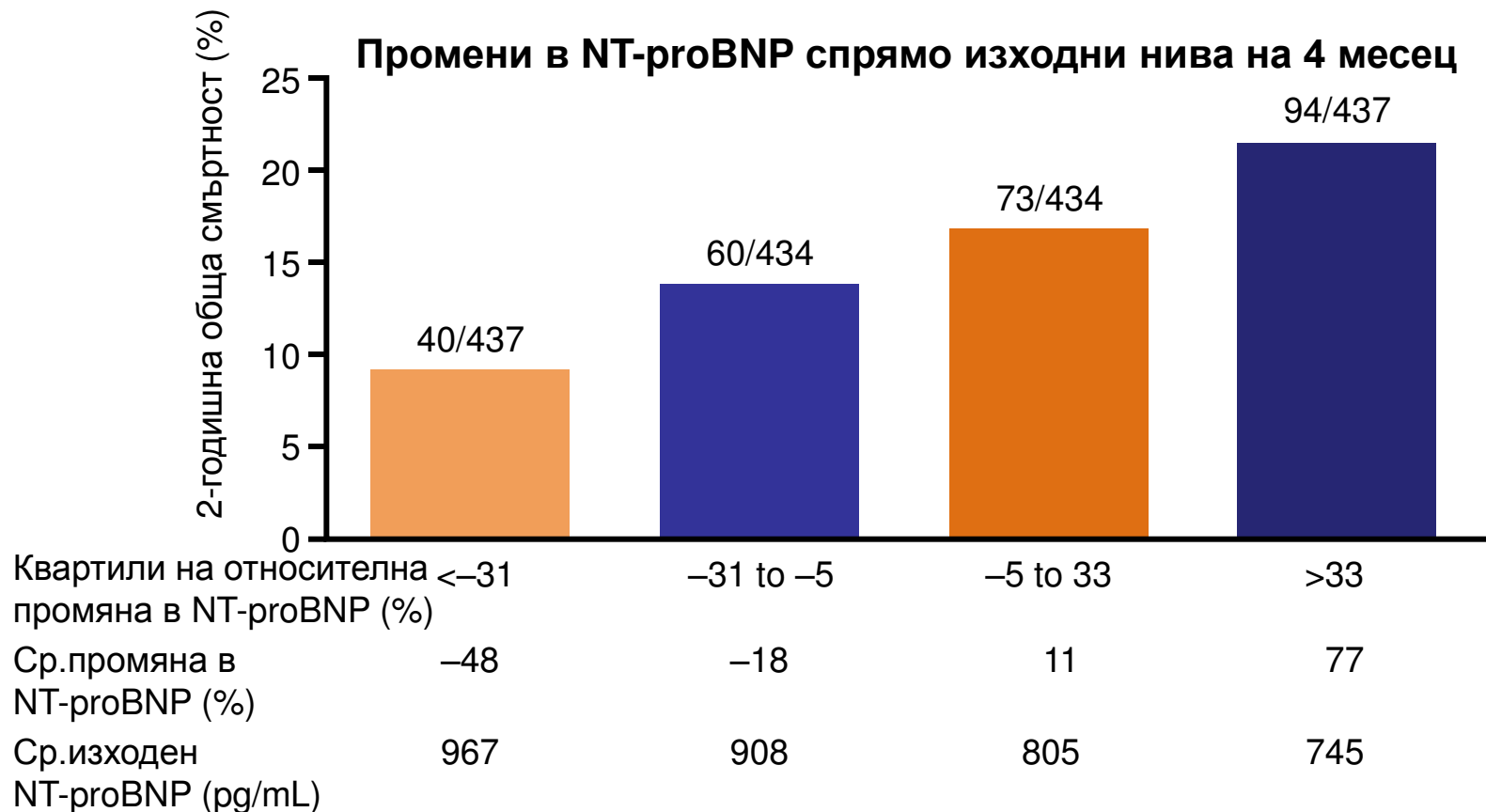
Измерването на NP може да потвърди диагнозата на СН



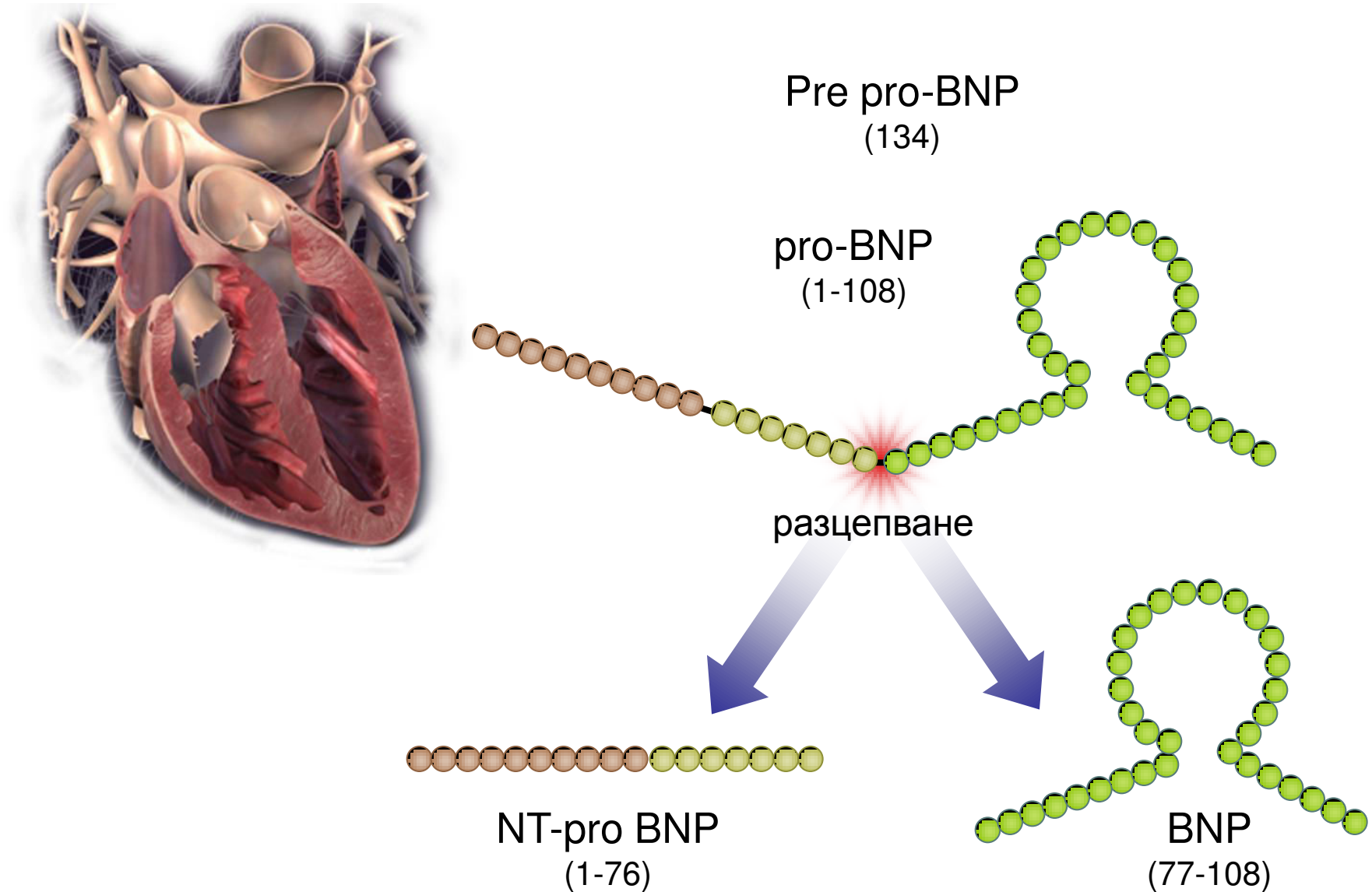
- Клинична значимост на изследването на BNP и NT-proBNP при пациенти със СН:
 - **Подпомагане диагнозата** СН при пациенти с диспнея;
 - **Прогноза** и стратифициране на риска;
 - **Скрининг** за при високо-рискови популации;
 - **Проследяване** ефекта на лечението.

Понижението на NT-proBNP е свързано с подобрена прогноза за пациентите с HFrEF

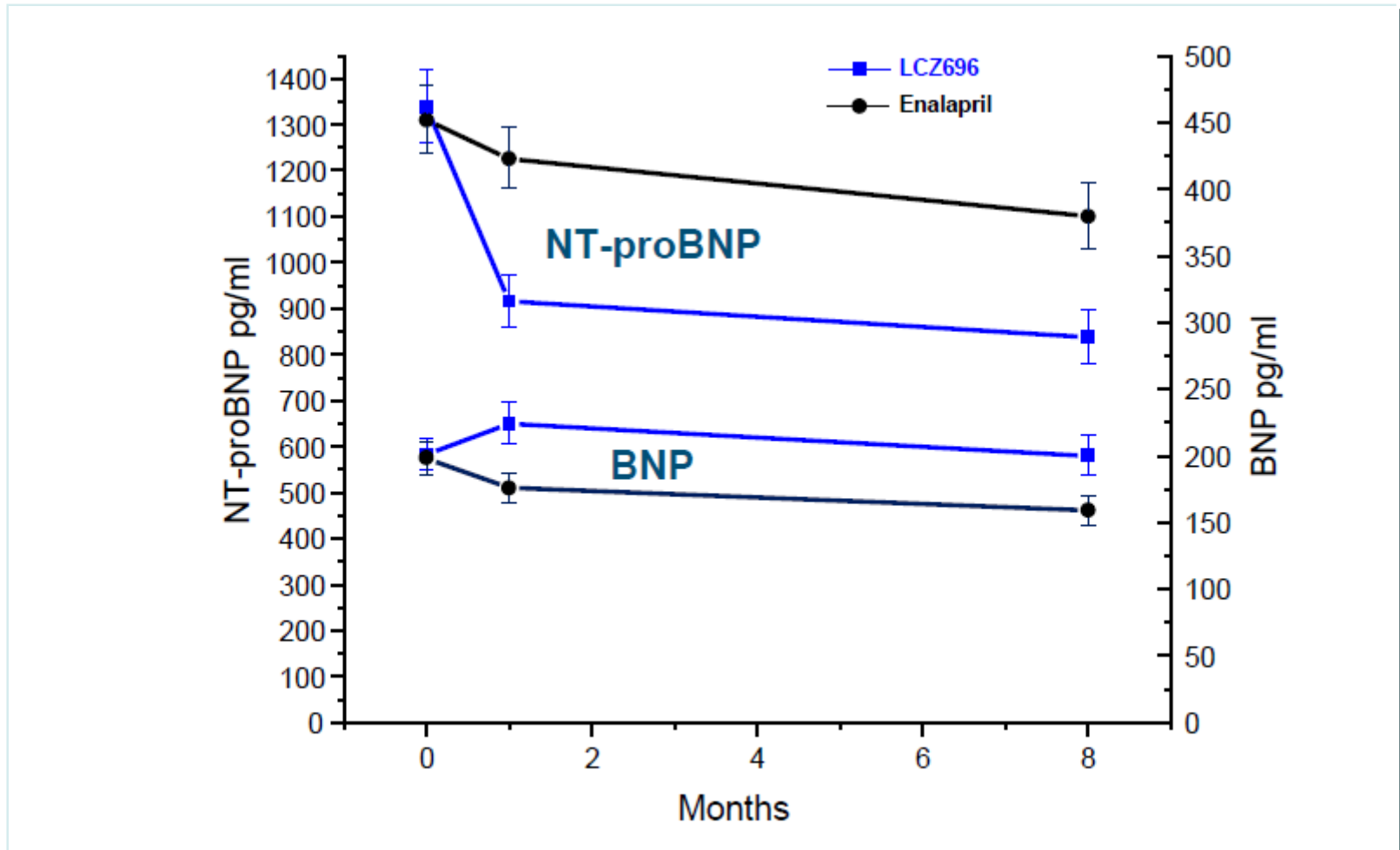
- Понижението на нивата на NT-proBNP за 4 месеца е свързано с намалена смъртността за 2-годишен период



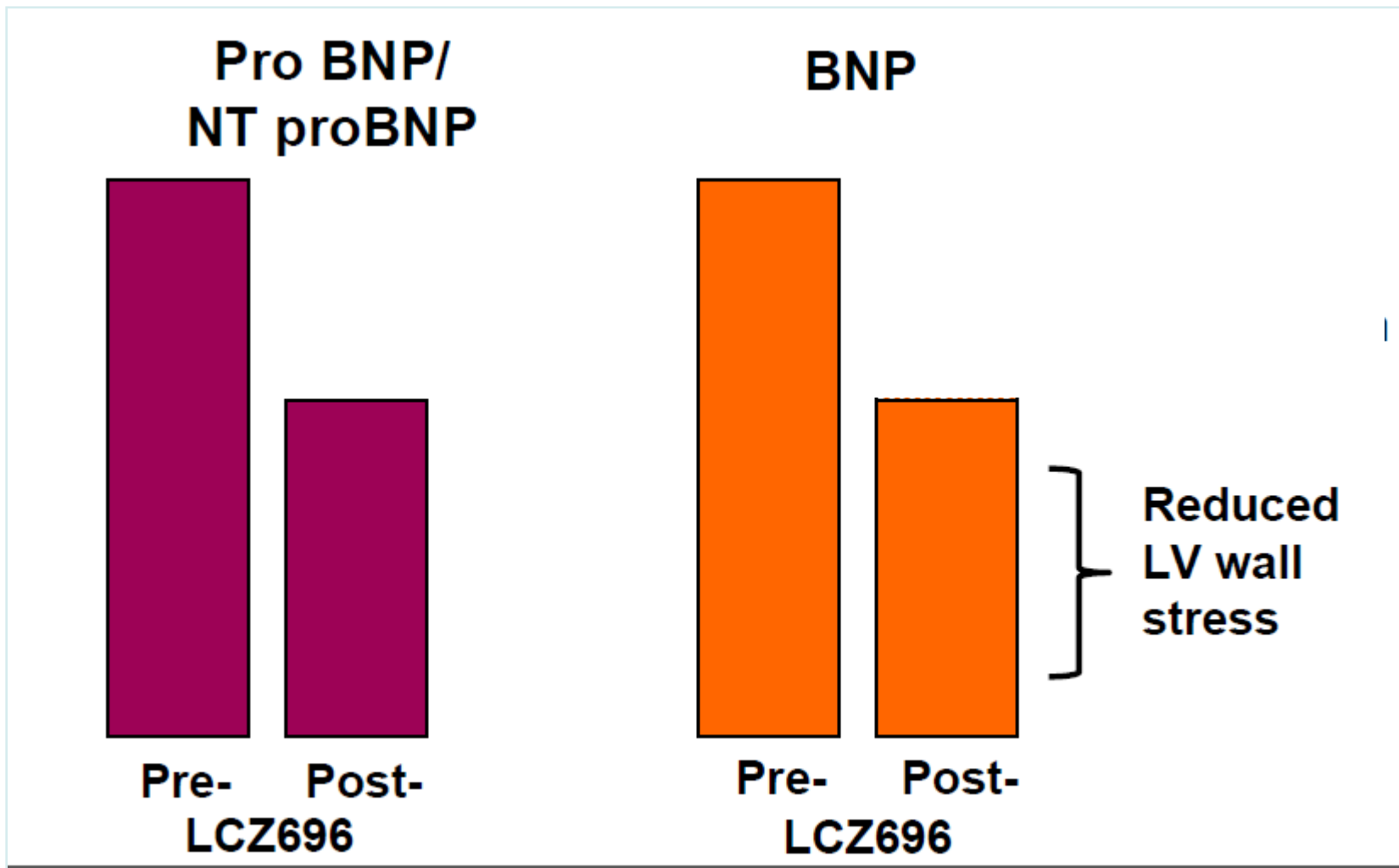
В-тип натриуретичен пептид



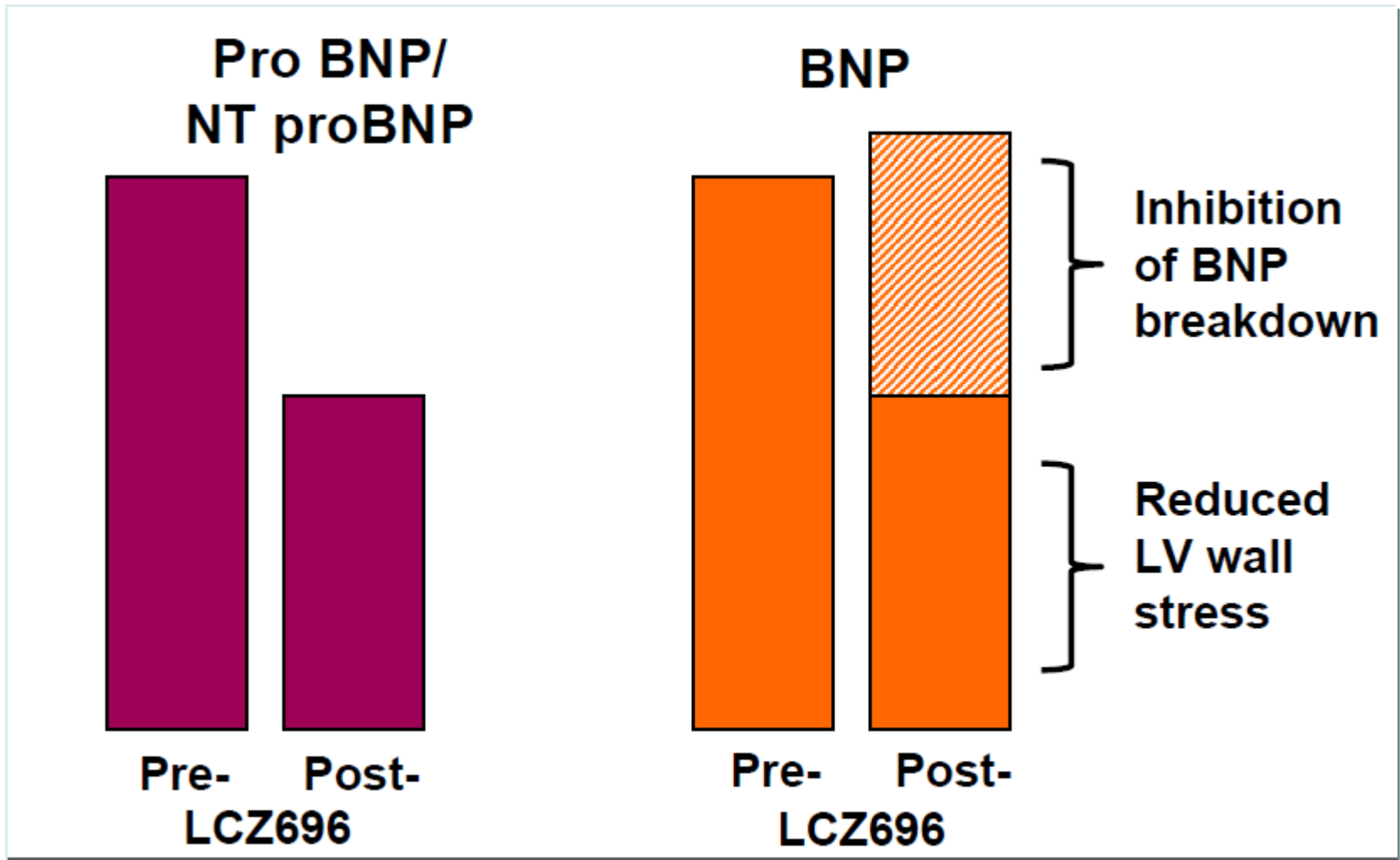
PARADIGM HF – NT-proBNP и BNP

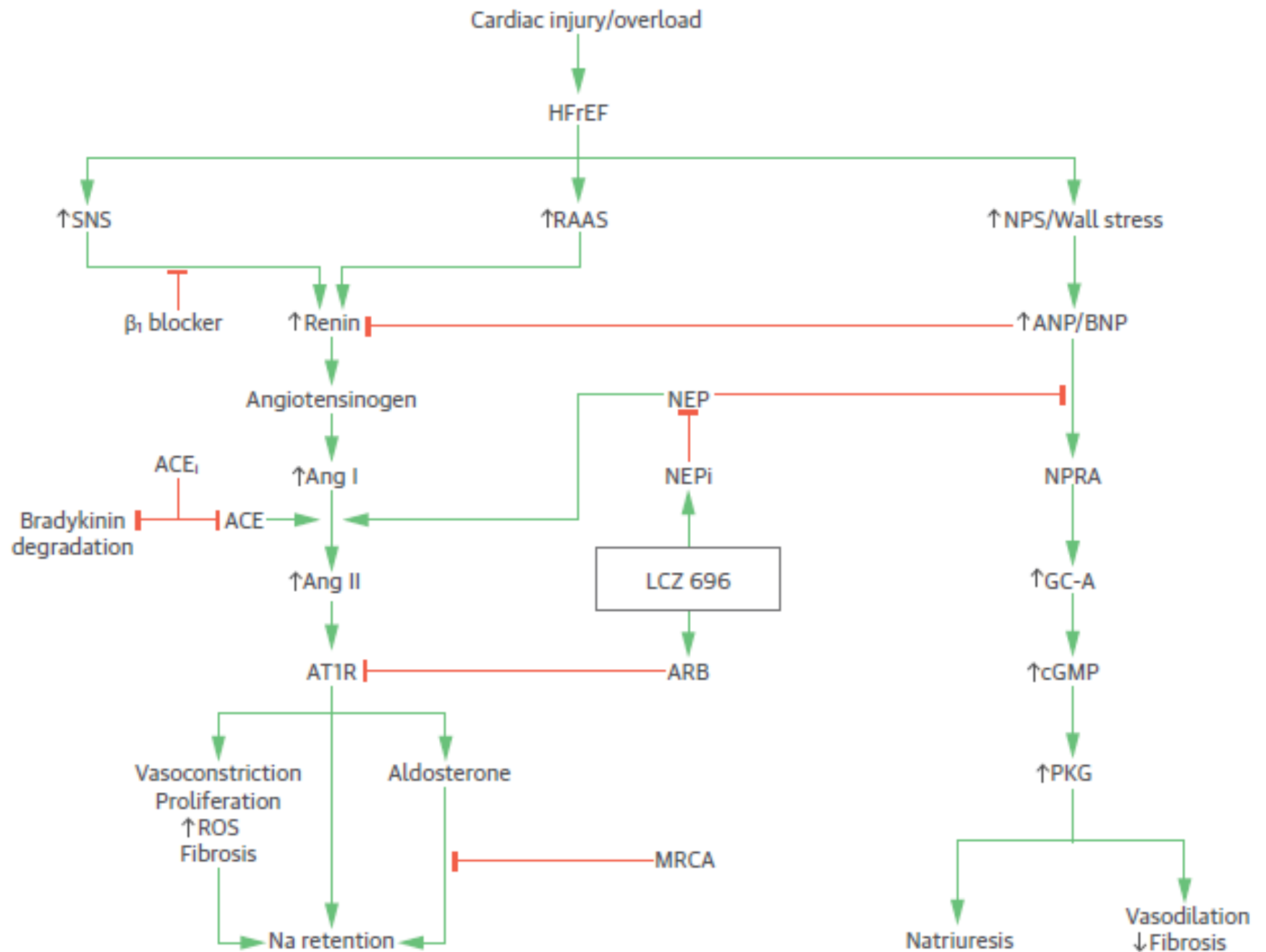


Промяна в нивата на NT-proBNP и BNP



Промяна в нивата на NT-proBNP и BNP

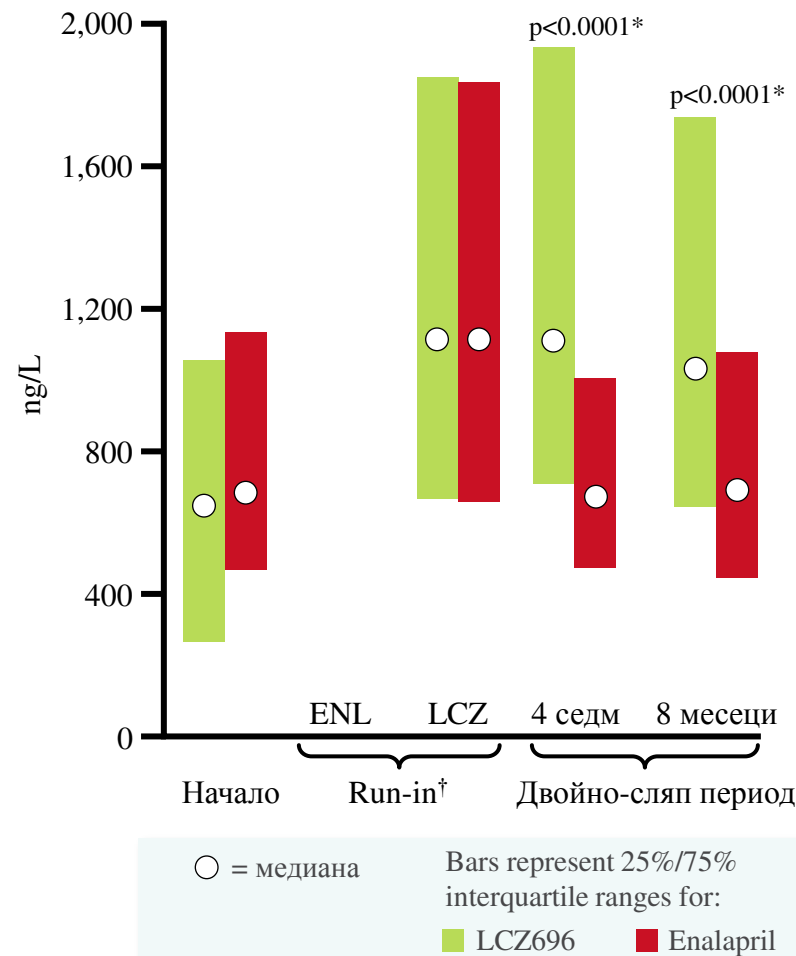




Повишаването на cGMP в проучването PARADIGM-HF пряко отразява инхибирането на неприлизина с LCZ696

- cGMP е вторичен сигнален пептид, който се образува в резултат на свързването на натриуретичните пептиди със специфичните им рецептори - RA (NPR-A) и RB (NPR-B)¹
- Нивото на cGMP в урината се повишава по-рано (отчетено на 4 седмици) при приложение на LCZ696 в сравнение с enalapril; по-високите нива на cGMP са поддържани по-дълго с LCZ696 в сравнение с enalapril (отчетено на 8 месеца)²
- Ранното и продължително увеличение на нивото на cGMP показва повишаване активността на натриуретичните и вазоактивни пептиди в следствие на инхибиране на неприлизина²

Urinary cGMP



*p-values denote significant difference between the two treatment groups

†Urinary cGMP was not measured at the end of the enalapril phase of the run-in period. All patients received enalapril, followed by LCZ696, during the single-blind run-in period to ensure an acceptable side effect profile.

Groups represented here show division by final randomization group

cGMP=cyclic guanosine monophosphate; ENL=enalapril;
LCZ=LCZ696; NPR=natriuretic peptide receptor

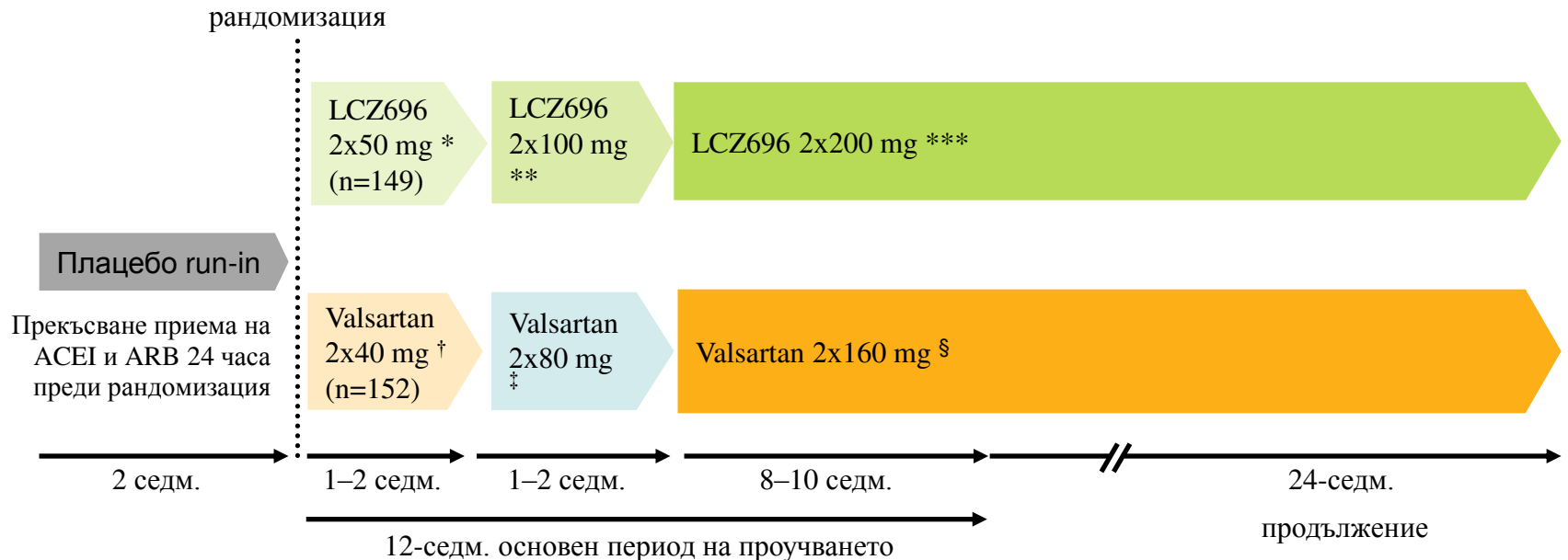
1. Potter et al. Handb Exp Pharmacol 2009;191:341–66;

2. Packer et al. Circulation 2014; epub ahead of print:

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748

PARAMOUNT: дизайн на проучването

- 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, паралелно-групово, активно контролирано проучване за оценка ефективността и безопасността на LCZ696 2x200 mg дневно спрямо valsartan 2x160 mg при пациенти с ХСН и запазена ФИ (≥45%), последван от 24-седм. период на допълнително наблюдение
- 685 пациента, 65 центъра, 13 страни са скринирани в PARAMOUNT, от които 308 са рандомизирани в изпитването



*100 mg TDD; **200 mg TDD; ***400 mg TDD; †80 mg TDD; ‡160 mg TDD; §320 mg TDD-

Solomon et al. Lancet 2012;380:1387-95

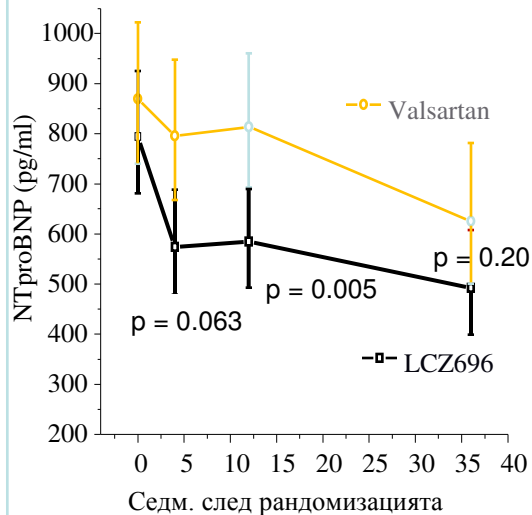
LCZ696 in HFpEF

PARAMOUNT Phase II results

- По-голяма редукция на NT-proBNP с LCZ696 на 12 седм. спрямо valsartan (23%, $p=0.005$); тази промяна се запазва до 36 седм. но не запазва статистическа значимост (15%, $p=0.20$).
- По-голямо намаление на размера на LA на 36 седм. с LCZ696 (LAV : $p=.0009$; LAVI: $p=.0026$; LAD=.01).
- Повече пациенти с подобрение в класа по NYHA с LCZ696 ($p=0.05$)

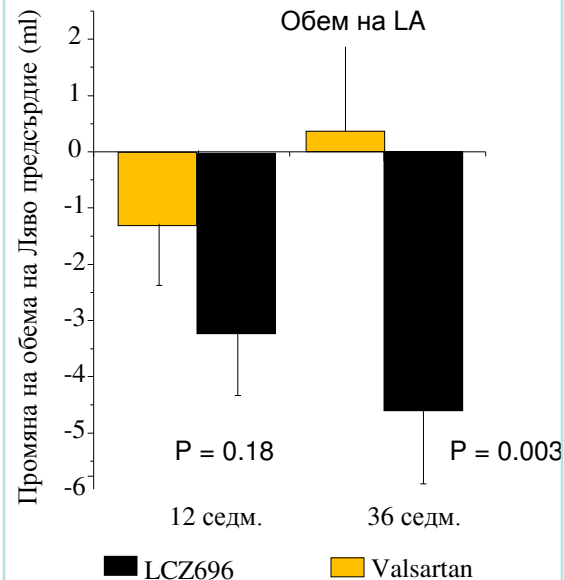
Намаление на NT-proBNP

1° крайна цел: NT-proBNP
(23% намаление на 12 седм.)



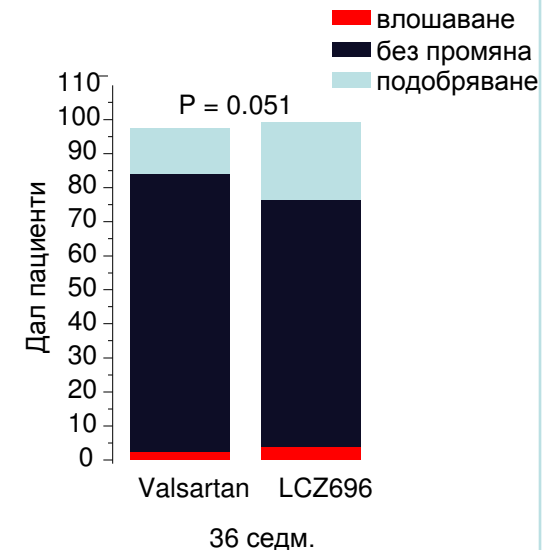
Намаление на ремоделирането на LA

2° крайна цел: размер на LA
(7% намаление на 36 седм.)



Промяна на NYHA клас

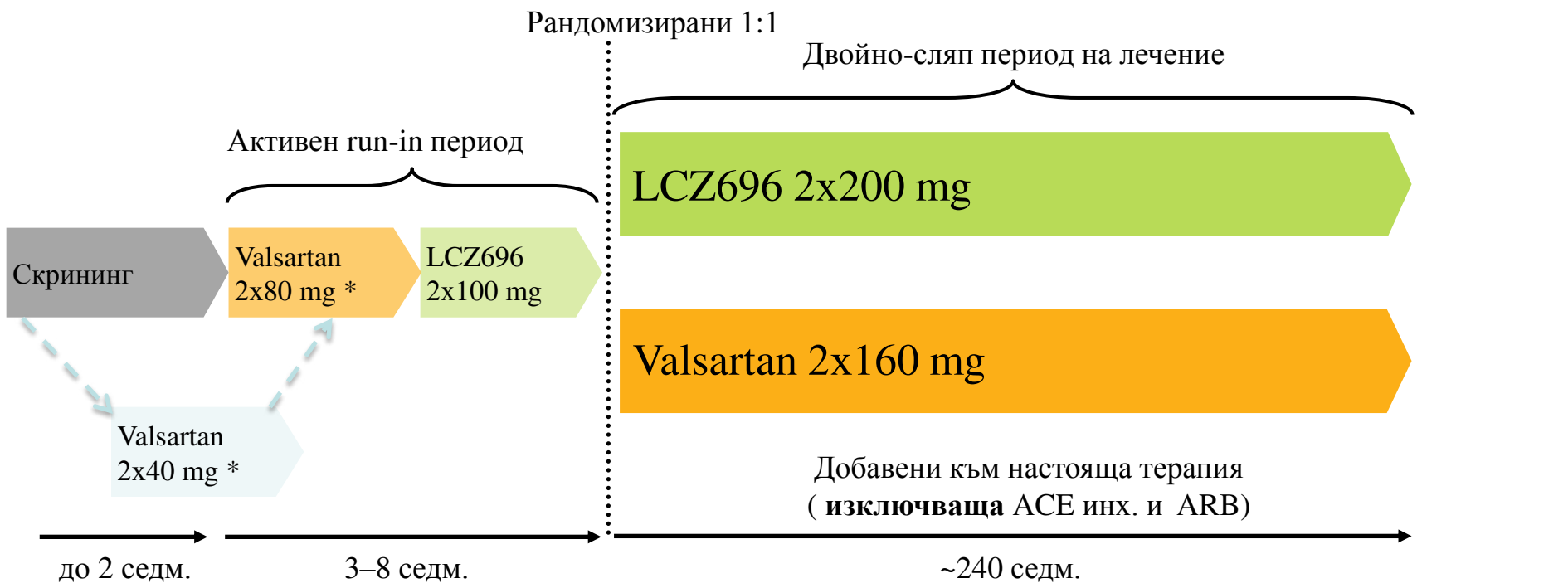
2° крайна цел: NYHA
(9% подобрение на 36 седм.)



NYHA: New York Heart Association Classification

PARAGON-HF- дизайн на проучването:

~4,300 пациенти със СН (NYHA клас II–IV) и LVEF \geq 45%



Visit	1	101	102	103	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	up to 221
Time	-10/-7w	-8/-5w	-6/-4w	-4/-2w	0	4w	16w	32w	48w	60w	72w	84w	96w	108w	120w	132w	144w	up to 240w*

*Valsartan 40 mg BID (up to 2 weeks) followed by valsartan 80 mg BID as an optional starting run-in dose for those patients being treated with less than the minimum dose of ACEI or ARB at Visit 1.

□ Indicates telephone visit contact visit

Първична крайна цел : СС смърт и хоспитализации за СН (първа и последващи) (очаквани~1,721 събития)

Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure

The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE)

TABLE 2. Adverse Events With a Frequency >5%

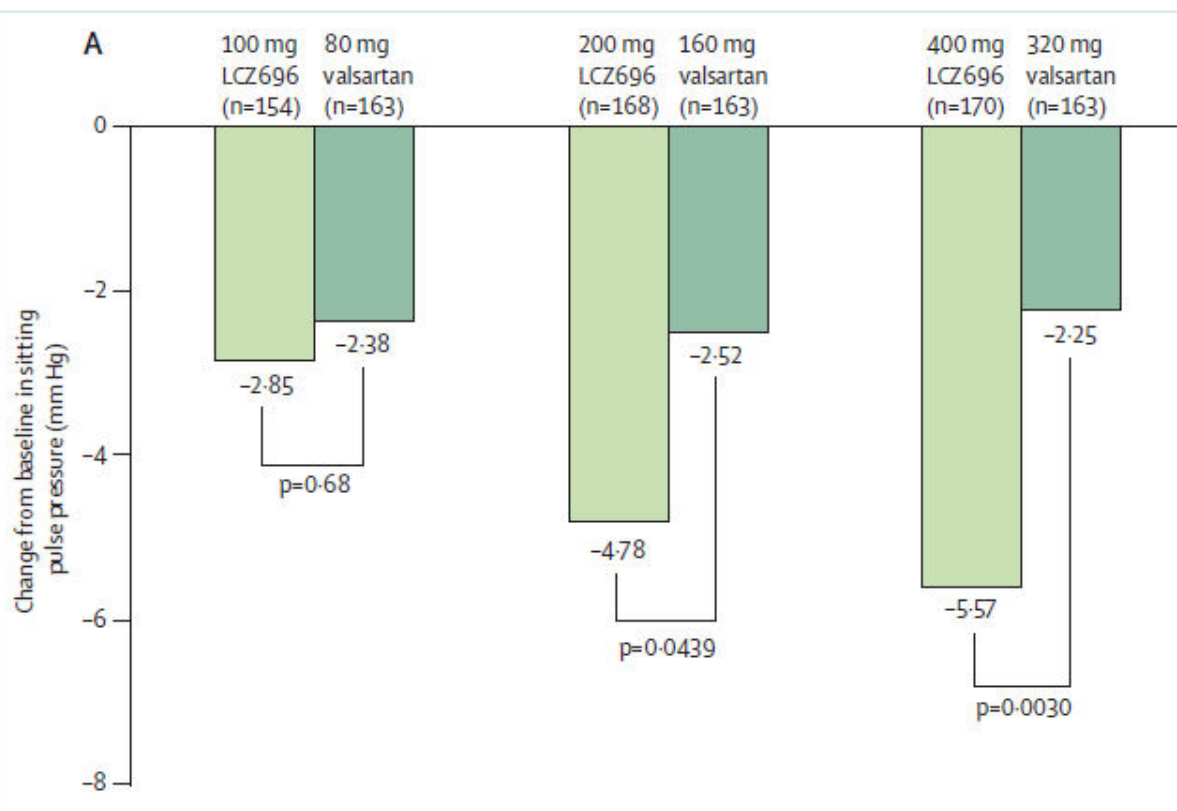
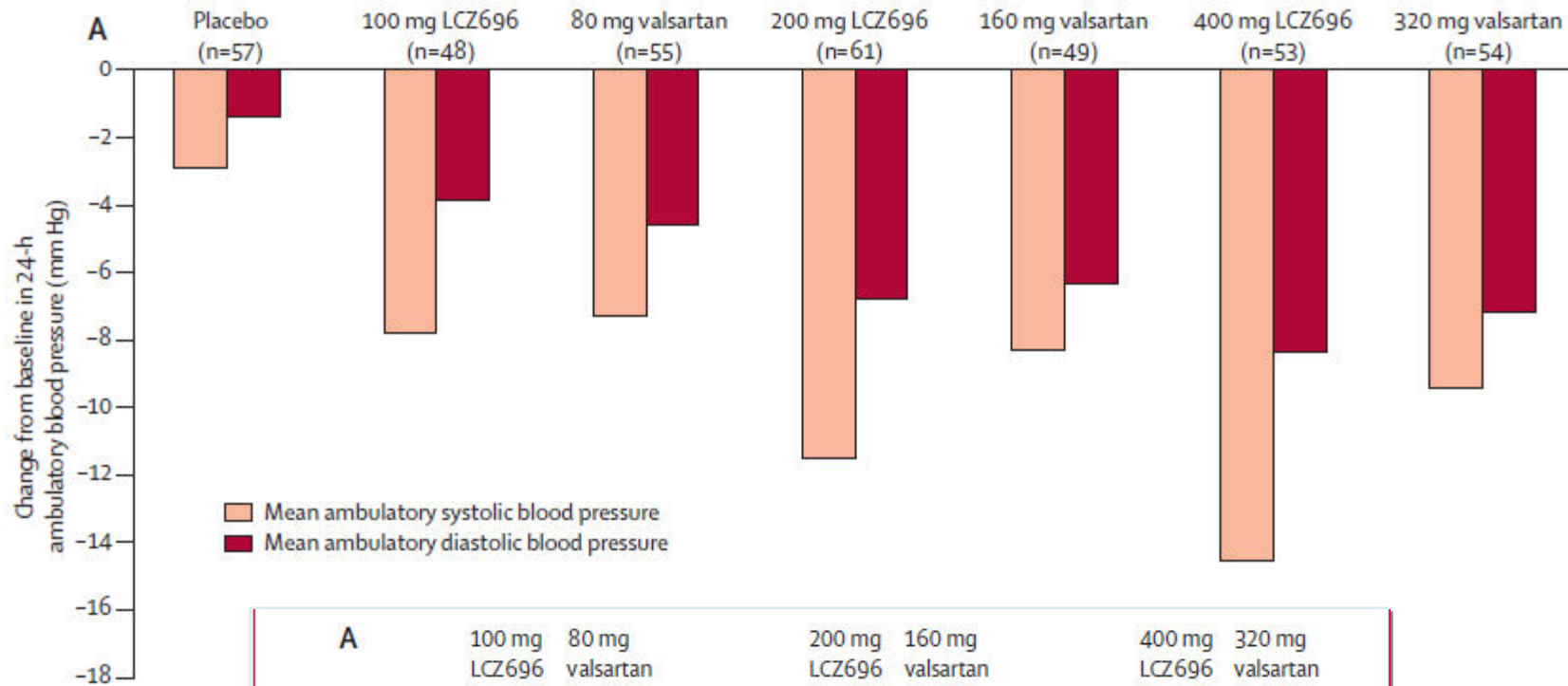
	Enalapril	Omapatrilat
Heart failure	737 (25.6)	653 (22.6)
Dizziness	401 (13.9)	561 (19.4)
Hypotension	332 (11.5)	564 (19.5)
Impaired renal function	291 (10.1)	196 (6.8)
Fatigue	276 (9.6)	233 (8.1)
Cough	259 (9.0)	279 (9.7)
Angina pectoris	256 (8.9)	238 (8.2)
Musculoskeletal pain	252 (8.7)	256 (8.9)
Nausea or vomiting	223 (7.7)	207 (7.2)
Edema	195 (6.8)	152 (5.3)
Upper respiratory infection	194 (6.7)	238 (8.2)
Chest pain	182 (6.3)	178 (6.2)
Diarrhea	170 (5.9)	202 (7.0)
Headache	145 (5.0)	153 (5.3)

Values are n (%).

Проспективно дефинирани събития свързани с безопасността

Събитие, n (%)	LCZ696 (n=4187)	Enalapril (n=4212)	p- стойност [‡]
Хипотония			
Симптоматична	588 (14.0)	388 (9.2)	<0.001
Симптоматична и систолно АН <90 mmHg	112 (2.7)	59 (1.4)	<0.001
Повишен серумен креатинин			
≥2.5 mg/dL	139 (3.3)	188 (4.5)	0.007
≥3.0 mg/dL	63 (1.5)	83 (2.0)	0.10
Повишен серумен калий			
>5.5 mmol/L	674 (16.1)	727 (17.3)	0.15
>6.0 mmol/L	181 (4.3)	236 (5.6)	0.007
Кашлица	474 (11.3)	601 (14.3)	<0.001
Ангиоедем (потвърден от заслепена експертна комисия)			
Без лечение или само антихистамини	10 (0.2)	5 (0.1)	0.19
Катехоламини или КС без хоспитализация	6 (0.1)	4 (0.1)	0.52
Хоспитализация без компрометирани дих. пътища	3 (0.1)	1 (<0.1)	0.31
Компрометирани дихателни пътища	0	0	---

По-малко пациенти в групата на LCZ696, в сравнение с еналаприл са преустановили лечението по изпитването поради нежелано събитие (10.7% спрямо 12.3%, p=0.03)



UKHARP (UK Heart and Renal Protection) III trial (ISRCTN11958993)

LCZ696 with the ARB, irbesartan, in patients with proteinuric renal disease and an estimated glomerular filtration rate >20 and <60 ml/min/1.73 m²

PARAMETER (Prospective comparison of Angiotensin Receptor neprilysin inhibitor with Angiotensin receptor blocker Measuring arterial stiffness in the Elderly) study (NCT01692301)

comparing LCZ696 with an ARB (olmesartan) in 432 elderly (age >60 years) hypertensive patients with a pulse pressure >60 mm Hg The endpoints are changes in central aortic systolic and pulse pressures determined noninvasively

LCZ696: too good to be true?

Robert M. Califf*

Division of Cardiology, Department of Medicine, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; and Duke Translational Medicine Institute, Durham, NC, USA

Heart failure: a state of
“neurohumoral imbalance”



Vasoconstrictor/
anti-natriuretic
/pro-mitotic mediators

Vasodilator/
natriuretic/
anti-mitotic mediators

A paradigm shift: from “neuro-
humoral inhibition” to “neuro-
humoral modulation”



Vasoconstrictor/
anti-natriuretic
/pro-mitotic mediators

Vasodilator/
natriuretic/
anti-mitotic mediators