

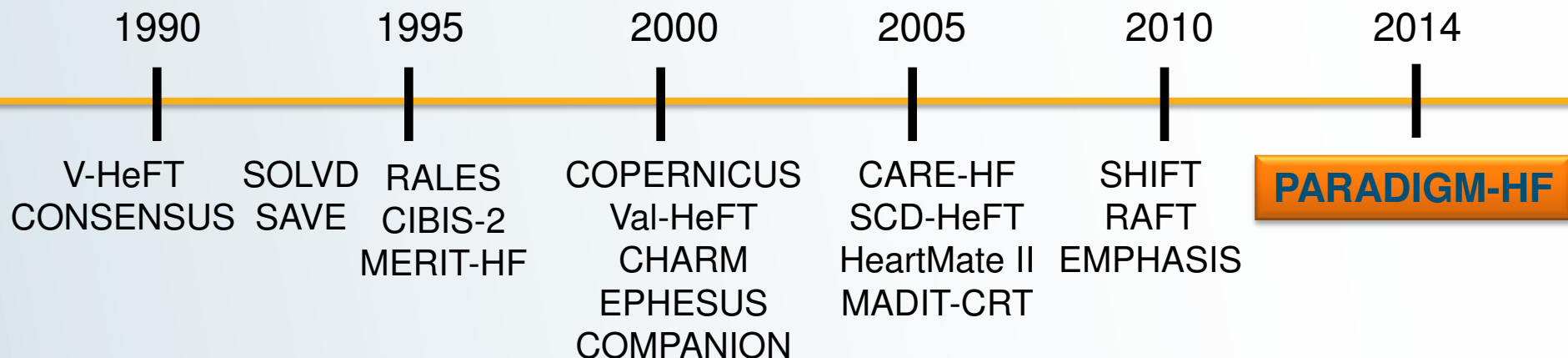
**Да подобрим качеството на  
живот и продължителността  
му чрез по-добро лечение на  
сърдечната недостатъчност**

Проф. Цветана Кътова

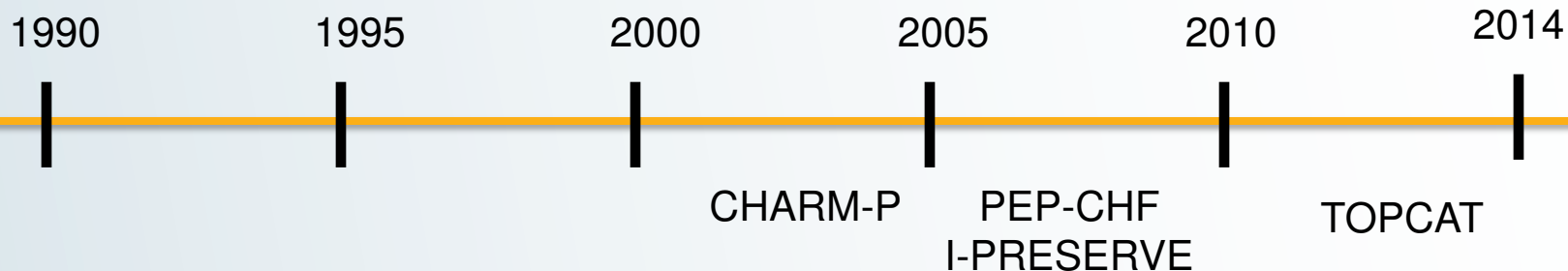
Национална кардиологична болница

# Водещи проучвания за сърдечна недостатъчност

## СНРИФ



## СНЗИФ



Препоръки на ЕКД  
за лечение на  
сърдечна  
недостатъчност,  
2012

Препоръки на АНА за лечение на  
сърдечна недостатъчност, 2013

# Основни промени спрямо препоръките от 2008

1. Разширение на индикацията на минералкортикоидни рецепторни антагонисти (МРА)
2. Нова индикация на инхибитора на синусовия възел ivabradine
3. Разширена индикация за сърдечната ресинхронизираща терапия (CRT)
4. Нова информация за ролята на коронарната реваскуларизация при СН
5. Признание за нарастващото приложение на камерните асистиращи устройства
6. Появата на транскатетерни клапни интервенции

# Проучването Qualify

- Проучване, анализиращо придържането към терапията, препоръчвана от Европейските указания при пациенти с СНРИФ
- 36 страни, 547 центъра, 7250 пациента ,ср. възраст 63 год. и средна продължителност на СН 4 години, 3/4 в синусов ритъм, средна ИФ 31%, 57% с ИБС, 34% с диабет, 64.7% с АХ
- ACE – 86.7%, 27.9% -таргетни дози
- АРБ- 21%, 6.9% с таргетни дози
- ББ – 87%, 15% с таргетни доози, 51% с доза под 50% от таргетната
- МРА – 69%, 70% с таргетна доза
- Ивабрадин- 33%, само 7% с таргетна доза 66% от пациентите са с честота над 75
- Диуретици- 83%

# Проучвания за MRA

- **RALES**- алдостеронови антагонисти при тежка ЗСН (предварително приключено поради очевидни ползи)
- **EMPHASIS HF** - Eplerenone сравнен с placebo
- **Harmonic** – за намаляване на хиперкалиемията
- **BAU 94-8862** – с нестероидни MRA (**Finerenone**)

# IVABRADINE

15 April 2015

The screenshot shows the FDA's News & Events page for the approval of Corlanor. The page is titled "FDA approves Corlanor to treat heart failure" and is dated April 15, 2015. The main content area contains a "Release" section with the following text:

The U.S. Food and Drug Administration today approved Corlanor (ivabradine) to reduce hospitalization from worsening heart failure.

Corlanor is approved for use in certain people who have long-lasting (chronic) heart failure caused by the lower-left part of their heart not contracting well. The drug is indicated for patients who have symptoms of heart failure that are stable, a normal heart rate with a resting heart rate of at least 70 beats per minute and are also taking beta blockers at the highest dose they can tolerate.

Heart failure is a common condition affecting about 5.5 million people in the United States. It is a condition in which the heart can't pump enough blood to meet the body's needs. Heart failure develops over time as the heart's pumping action grows weaker. The leading causes of heart failure are diseases that damage the heart, such as coronary heart disease and high blood pressure.

"Heart failure is a leading cause of death and disability in adults," said Norman Stockbridge, M.D., Ph.D., director of the Division of Cardiovascular and Renal Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "Corlanor is thought to work by decreasing heart rate and represents the first approved product in this drug class."

Corlanor was reviewed under the FDA's priority review program, which provides for an expedited review of drugs that are intended to treat a serious disease or condition and may provide a significant improvement over available therapy. It was also granted fast track designation, which helps facilitate the development and expedite the review of drugs to treat serious or life-threatening conditions and fill an unmet medical need. For products that have been designated as fast track, FDA may review portions of a marketing application on a rolling basis.

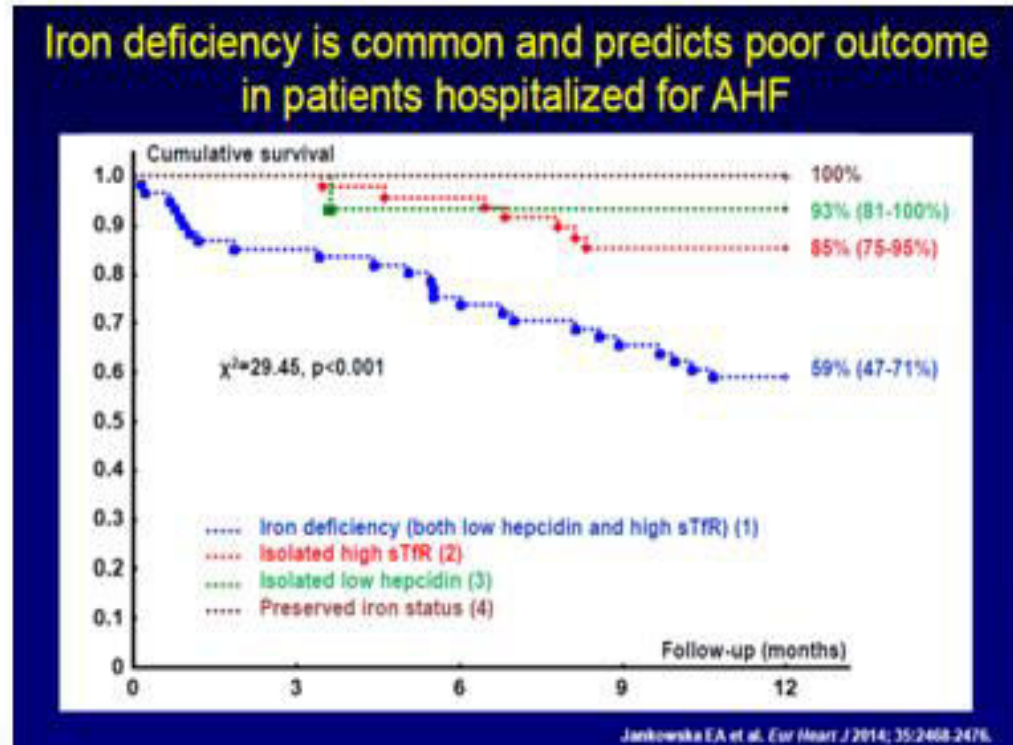
The safety and efficacy of Corlanor was studied in a clinical trial of 6,505 participants. Corlanor reduced the time to first occurrence of hospitalization for worsening heart failure compared to an inactive drug (placebo).

The most common side effects observed in clinical trial participants were too much

On the right side of the page, there are several sections: "Enroll" (with a "Go" button), "Books" (with a "Go" button and "301-555-4543" contact info), "Consumers" (with a "Go" button and "askFDA@FDA" contact info), "Share" (with social media icons for Facebook, Twitter, and Email, and a "128" share count), "FDA News Release feed" (with a "View FDA News Blog" link), and "Related information" (with links to "National Heart, Lung, and Blood Institute: What is Heart Failure?", "FDA: New Molecular Entity and New Therapeutic Biological Product Approvals for 2015", and "Information about specific drug products, Drugs@FDA").

# Интравенозно Fe при СН

- FAIR-HF
- CONFIRM-HF (2014)





# Барорефлексна активираща терапия

- ВАР – намалява симпатиковата и повишава парасимпатиковата активност чрез активация на каротидните барорецептори ( 146 пациенти, III ф.кл. ИФ под 35%, 6 месеца проследяване с резултат:

Повишаване на изминатото разстояние при 6 мин. тест,  
намаляване на хоспитализации,  
намаляване на NT-pro-BNP

# Разочарования

---

- **SERVE-HF** адаптивна сервовентиляция – повишена смъртност
- **CUPID-** чрез генна терапия калциева ир- регулация
- **MOOD HF** - липса на ефект от антидепресанти

# Резултати от PARADIGM-HF

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

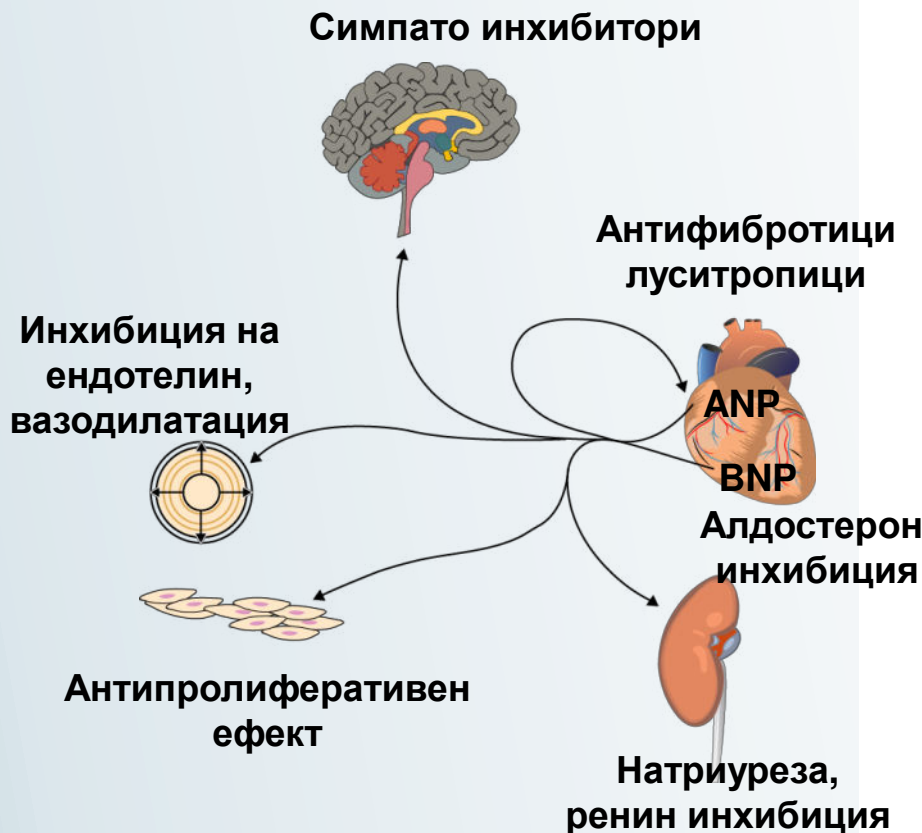
SEPTEMBER 11, 2014

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\*

# Натриуретичните пептиди имат потенциала да защитават сърцето, съдовете и бъбреците



ANP=предсърден натриуретичен пептид; BNP=В-тип натриуретичен пептид;

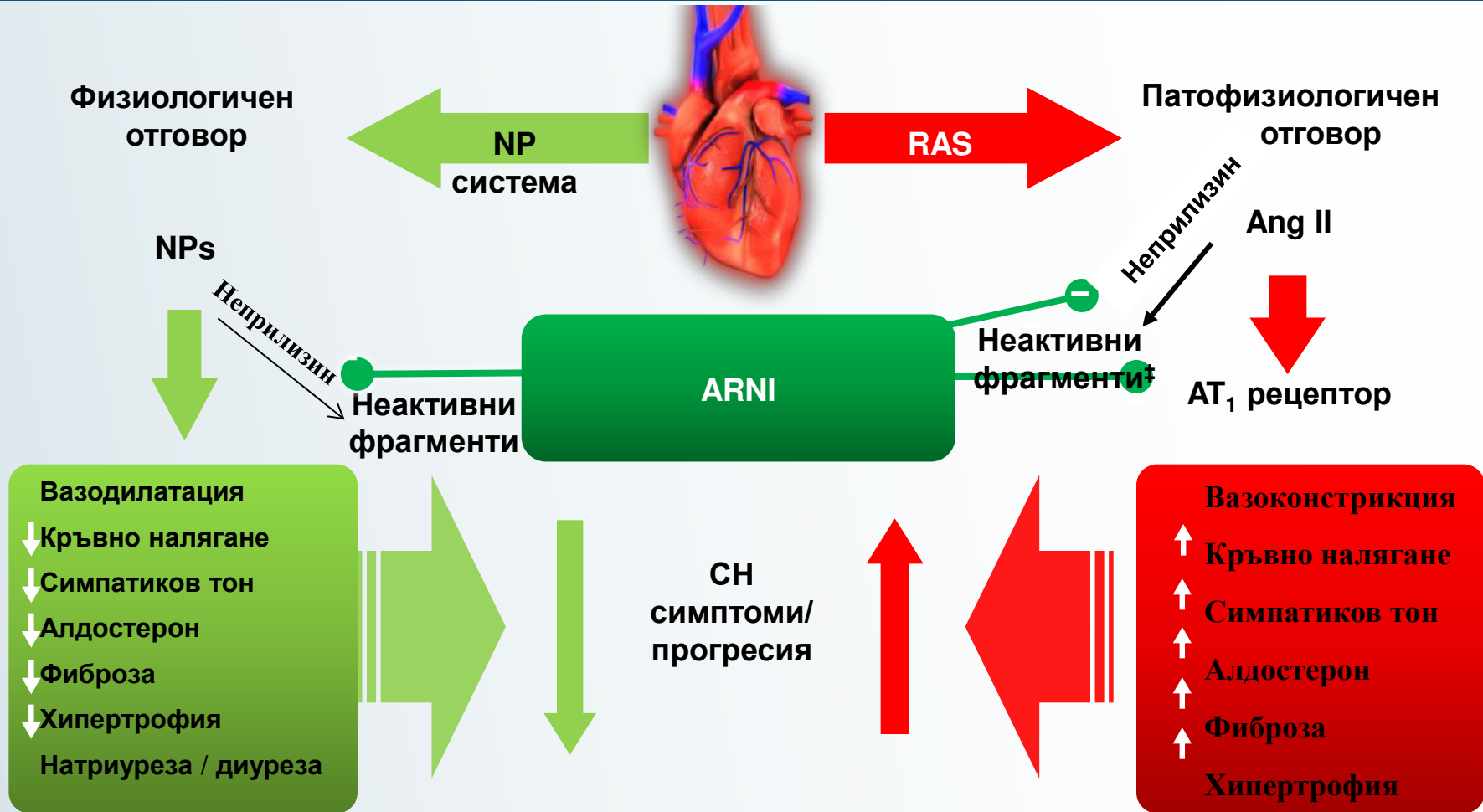
RAS=renin-angiotensin-aldosterone система LVH=левокамерна хипертрофия;

Boerrigter & Burnett. Expert Opin Invest Drugs 2004;3:643–52;  
Rubattu et al. Am J Hypertens 2008;21:733–41

■ Натриуретичните пептиди (NPs) се освобождават в отговор на стреса на сърдечната стена и действуват на мозъка, бъбрека, съдовата система и сърцето, което води до:

- Натриуреза и диуреза;
- Вазодилатация;
- Инхибиция на RAS и симпатиковата активност;
- Намаляване на сърдечното ремоделиране (LVH) и фиброзата;
- Реверсиране на съдовото ремоделиране (артериална ригидност);
- Намаляване на реналната фиброза и подобряване на реналната хемодинамика;
- Подобряване на ендотелната функция;
- Липидна мобилизация.

# ARNi има потенциала да съхранява естествения баланс между RAS и NPs

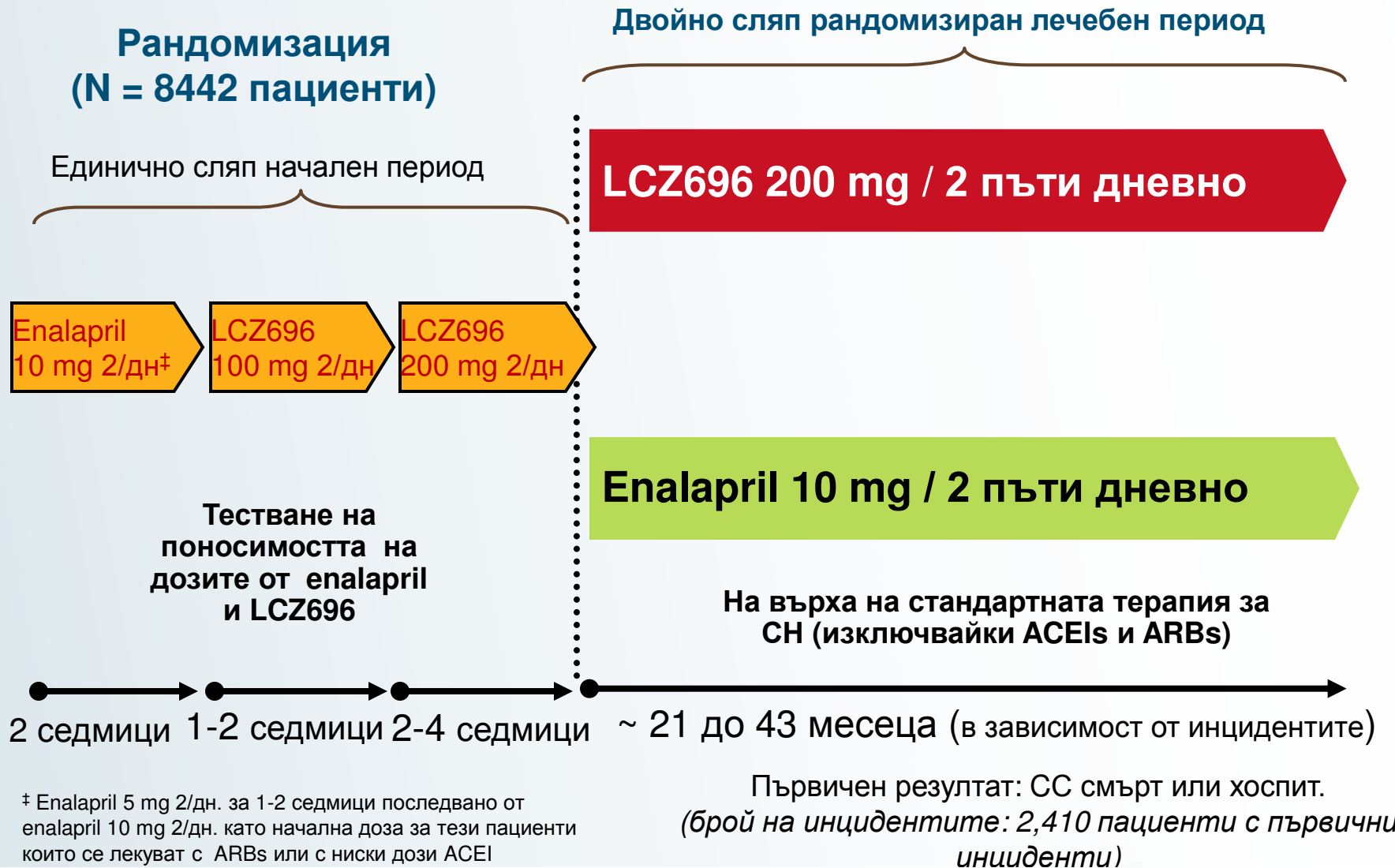


#In-vitro събитие Ferro et al. Circulation 1998;97:2323–30; Levin et al. N Engl J Med 1998;339:321–8; Nathisuwan & Talbert. Pharmacotherapy 2002;22:27–42; Schrier et al. Kidney Int 2000;57:1418–25; Schrier & Abraham. N Engl J Stephenson et al. Biochem J. 1987;241:237–47 Med 1999;341:577–85;

# Субекти подложени на въздействие на LCZ696 при СН

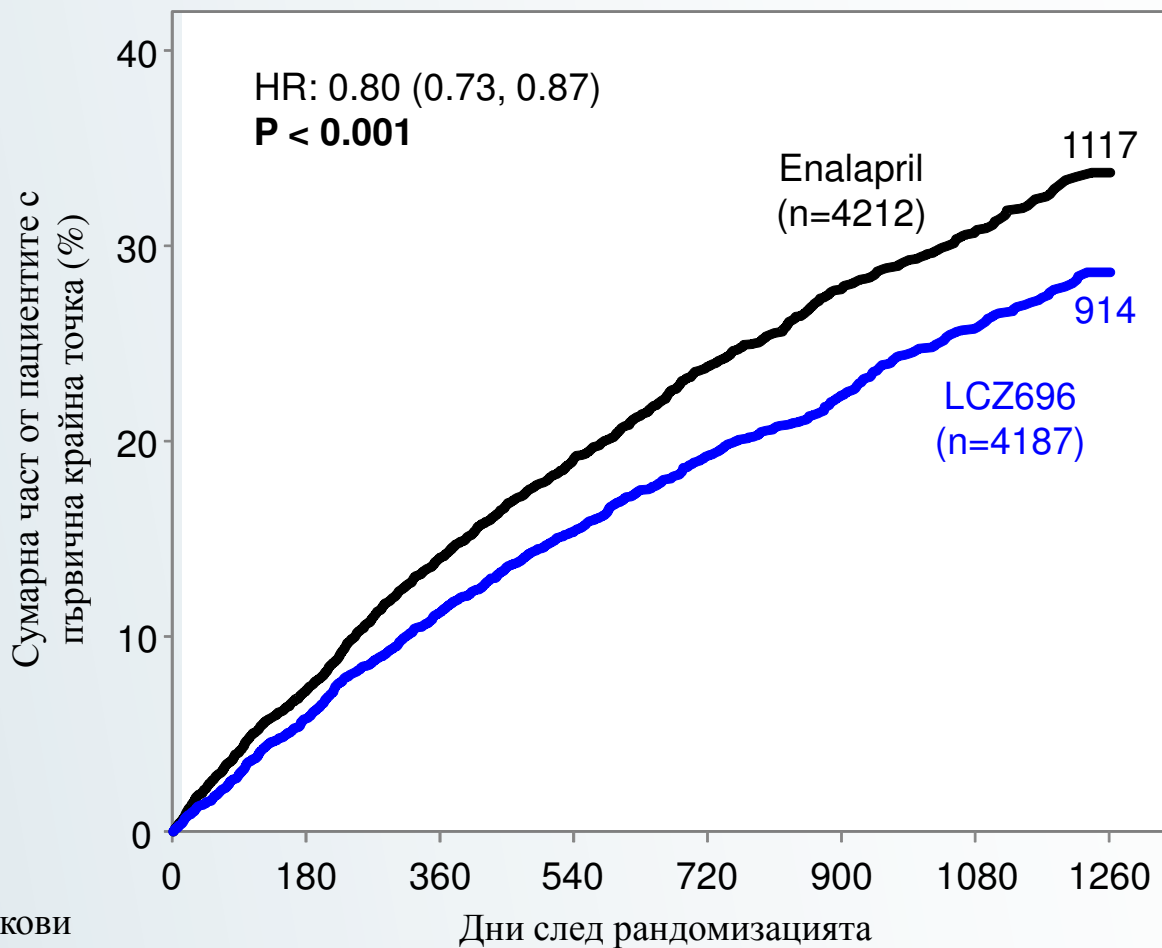
<b>Проучвания по сърдечна недостатъчност</b>	<b>Рандомизирани субекти</b>	<b>Подложени на LCZ696</b>
<b>PARAMOUNT</b>	<b>398</b>	<b>152</b>
<b>PARADIGM-HF</b>	<b>8442</b>	<b>9408</b>
<b>Общо</b>	<b>8886</b>	<b>≈10100</b>

# LCZ696 за СНРИФ – замисъл на проучването PARADIGM-HF



# PARADIGM-HF: Първичен резултат

Проспективно сравнение на ARNI с ACEI за определяне на въздействието върху с.с.смъртност или хоспитализация за СН при проучването за СН

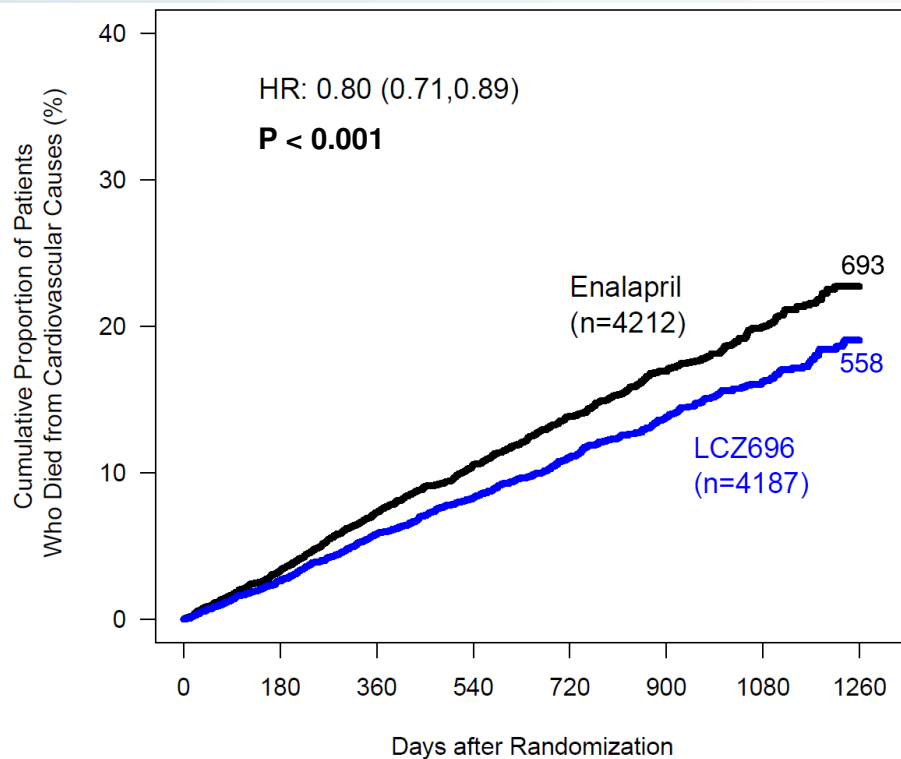


Enalapril:	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236
LCZ696:	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249

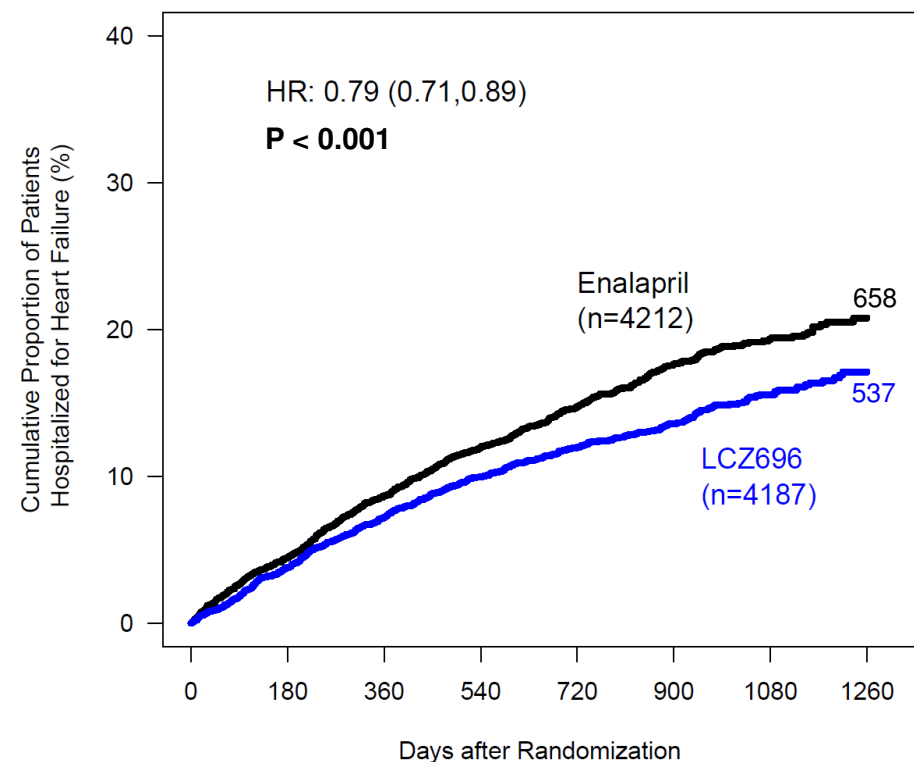


# PARADIGM-HF – Съставки на първичната крайна точка

Смърт поради СС причини -  
20% намаляване на риска

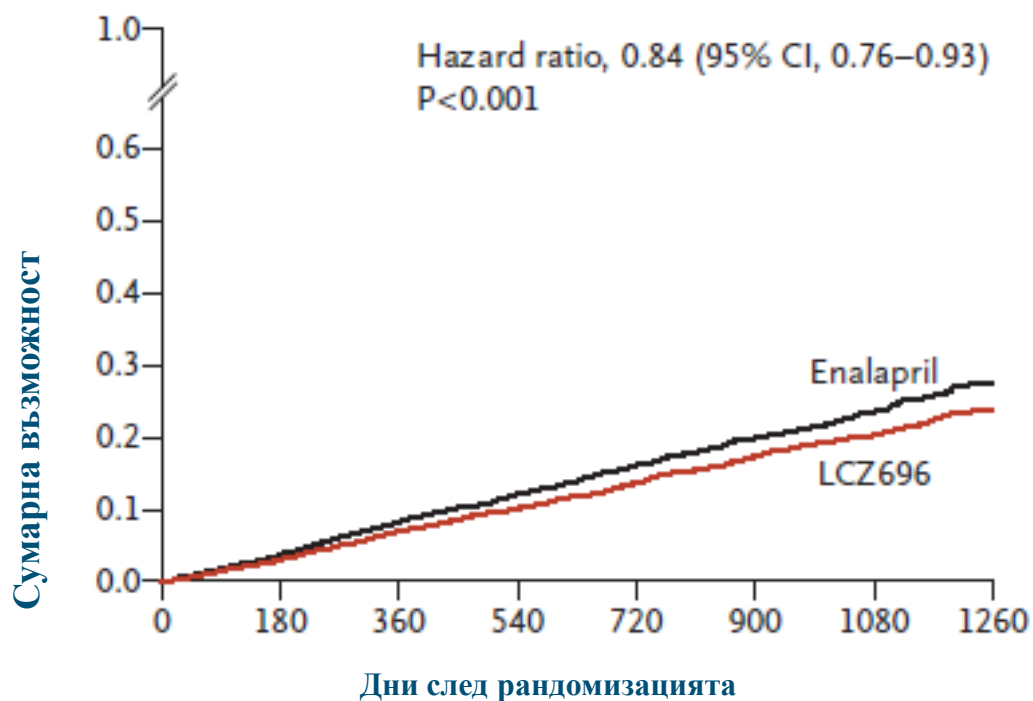


Хоспитализация за СН -  
21% намаляване на риска



# PARADIGM-HF – Вторична крайна точка смърт поради всякакви причини

16% намаляване на риска



Брой в риск

LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

# PARADIGM-HF: Ефект от LCZ696 сравнен с enalapril при други вторични крайни точки

	<b>LCZ696 (n=4187)</b>	<b>Enalapril (n=4212)</b>	<b>Лечебен ефект (ниво на риск)</b>	<b>Р Стойност</b>
<b>КССQ клинични сумарни точки в 8-мия месец</b>	<b>- 2.99 ± 0.36</b>	<b>- 4.63 ± 0.36</b>	1.64 (0.63, 2.65)	0.001
<b>Новопоявило се Предсърдно мъждене</b>	<b>84/2670 (3.1%)</b>	<b>83/2638 (3.1%)</b>	0.97 (0.72,1.31)	0.83
<b>Установено с протокол отклонение от бъбречната функция</b>	<b>94/4187 (2.2%)</b>	<b>108/4212 (2.6%)</b>	0.86 (0.65, 1.13)	0.28

# Участие на България в изпитването PARADIGM-HF

## Брой рандомизирани пациенти

В световен мащаб	8 442
В България	510

## Петте страни с най-голям брой набрани пациенти

Русия	856
Индия	637
<b>България</b>	<b>510</b>
Германия	480
Унгария	444

**Център****Главен изследовател**

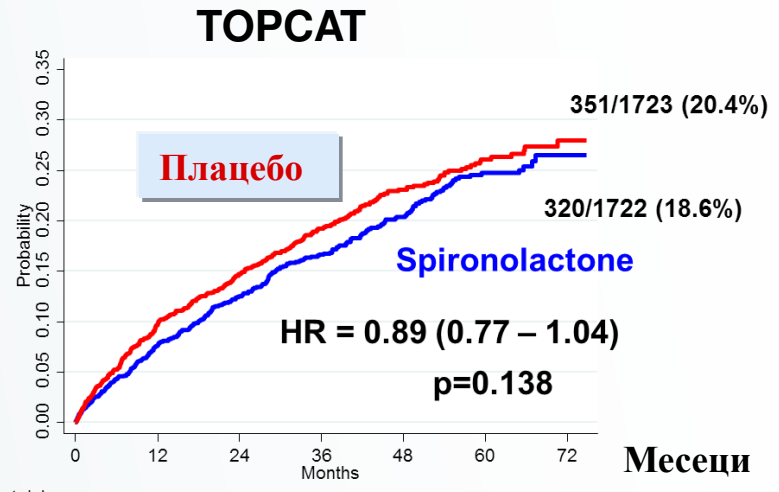
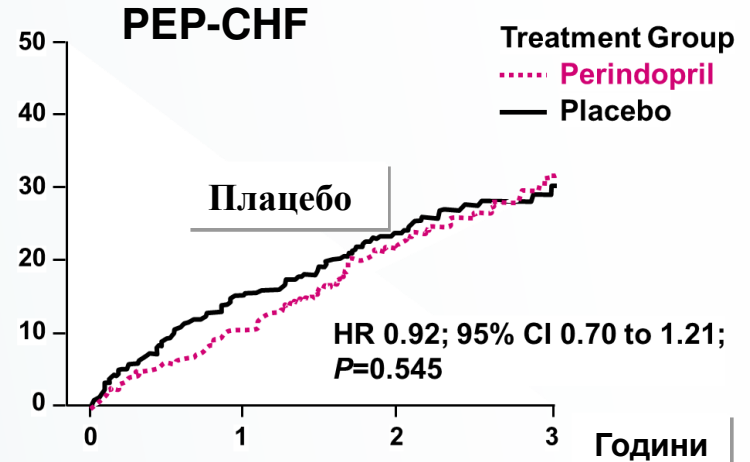
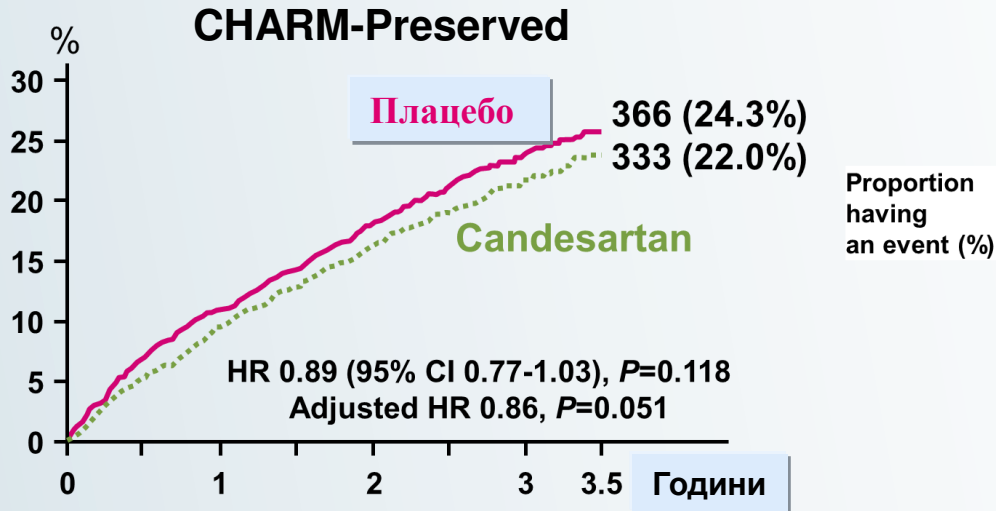
НКБ, София	Проф. Цветана Кътова
УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ, София	Проф. Асен Гудев
УМБАЛ Александровска, София	Проф. Стефан Денчев
УМБАЛ Александровска, София	Проф. Теменуга Донова
ВМА, София	Доц. Добромир Гочев
ВМА, София	Доц. Константин Рамшев
МВР Болница, София	Проф. Димитър Раев/ д-р Анжелина Станева
Пета МБАЛ – София	Д-р Божидар Димов
Втора МБАЛ – София	Д-р Георги Тодоров
Втора МБАЛ – София	Д-р Златка Първанова
НМТБ „Цар Борис III” - София	Доц. Валентина Минчева
УМБАЛСМ „Пирогов“, София	Проф. Мария Миланова
УМБАЛ „Свети Георги“, Пловдив	Доц. Мария Токмакова
МБАЛ „Пловдив“	Д-р Боряна Чомпалова
МБАЛ Стара Загора	Д-р Владимир Желев
МБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Стара Загора	Д-р Ленко Михов

**изследователи от България****Център****Главен изследовател**

УМБАЛ „Света Марина“, Варна	Доц. Йото Йотов
МБАЛ Бургас	Д-р Станислав Петранов
МБАЛ Русе	Д-р Върбица Хергелджиева
МБАЛ Шумен	Д-р Петкана Вълчанова
МБАЛ Силистра	Д-р Петя Чобанска
МБАЛ Вита, София	Д-р Анастас Стойков
МБАЛ Пазарджик	Д-р Петър Лазов
МБАЛ „Пловдив“	Д-р Иван Мануков
МБАЛ „Свети Пантелеймон“, Пловдив	Д-р Теофил Груев
МБАЛ Хасково	Д-р Александра Милева
МБАЛ „Здраве“, Пазарджик	Д-р Петьо Георгиев
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен	Проф. Снежанка Тишева
УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, Плевен	Проф. Мария Цекова
МБАЛ „д-р Стефан Черкезов“, Велико Търново	Д-р Хараламби Бенов

**В проучването  
PARADIGM-NF участват  
31 центъра от България**

# Резултати от проучвания при СНЗИФ



# Препоръки в указанията за лечение на СНЗИФ

## ■ Указания на Европейското дружество по кардиология

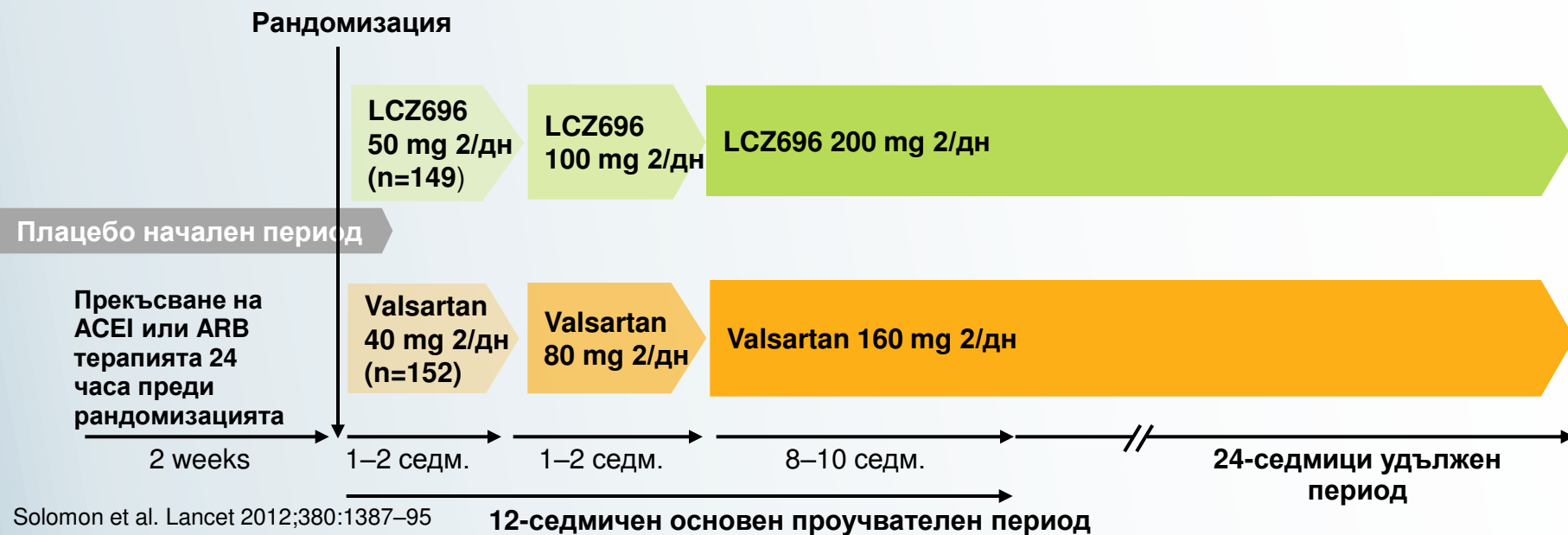
- Диуретици се използват за контрол на натрия и задържането на течност, както и за облекчаване на задуха и едемата при пациенти със СНЗИФ (и при СНРИФ)<sup>1</sup>
- Лечение на хипертония и миокардна исхемия и контрол на камерната честота при пациенти с предсърдно мъждене също са важни при СНЗИФ<sup>1</sup>
  - Калциеви антагонисти ограничаващи честотата могат да се използват за контролиране на камерната честота при пациенти със СНЗИФ и предсърдно мъждене и при лечение на хипертония и миокардна исхемия при СНЗИФ (за разлика от СНРИФ където тяхното негативно инотропно действие може да бъде опасно)<sup>1</sup>
  - Бетаблокери могат също да се използват за контролиране на камерната честота при пациенти със СНЗИФ и предсърдно мъждене<sup>1</sup>.

## ■ АНА/АССФ указания

- В настоящо време няма ефикасни терапии<sup>2</sup>
- Диуретици трябва да се използват за облекчаване на симптомите породени от обемно претоварване (препоръка клас I)<sup>2</sup>
- Кръвното налягане трябва да се контролира съобразно публикуваните клинични практически указания<sup>2</sup>
- Използването на ARBs може да се счита че намалява хоспитализациите (Препоръка клас IIa)<sup>2</sup>

# Замисъл на PARAMOUNT фаза II

12-седмично, рандомизирано, двойно сляпо, мултицентрово, с паралелни групи, активно контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасния профил на LCZ696 200 mg 2/дн. сравнено с valsartan 160 mg 2/дн. при пациенти с хронична СН и запазена ЛКИФ последвано от 24 седмичен удължен период на проследяване.



Пациентите с хронична СН (NYHA клас II–IV), ЛКИФ  $\geq 45\%$ , NT-proBNP  $>400$  pg/mL, контролирано КН с диуретична терапия са били рандомизирани на LCZ696 (n=149) или valsartan (n=152); 301 пациенти са били рандомизирани да приемат или LCZ, или valsartan, 261 пациенти са завършили 12-седмичния основен проучвателен период, а 241 пациенти са завършили допълнителния 24-седмичен удължен период;



# PARAMOUNT-HF: характеристиките на базовата линия са сходни между лечебните групи

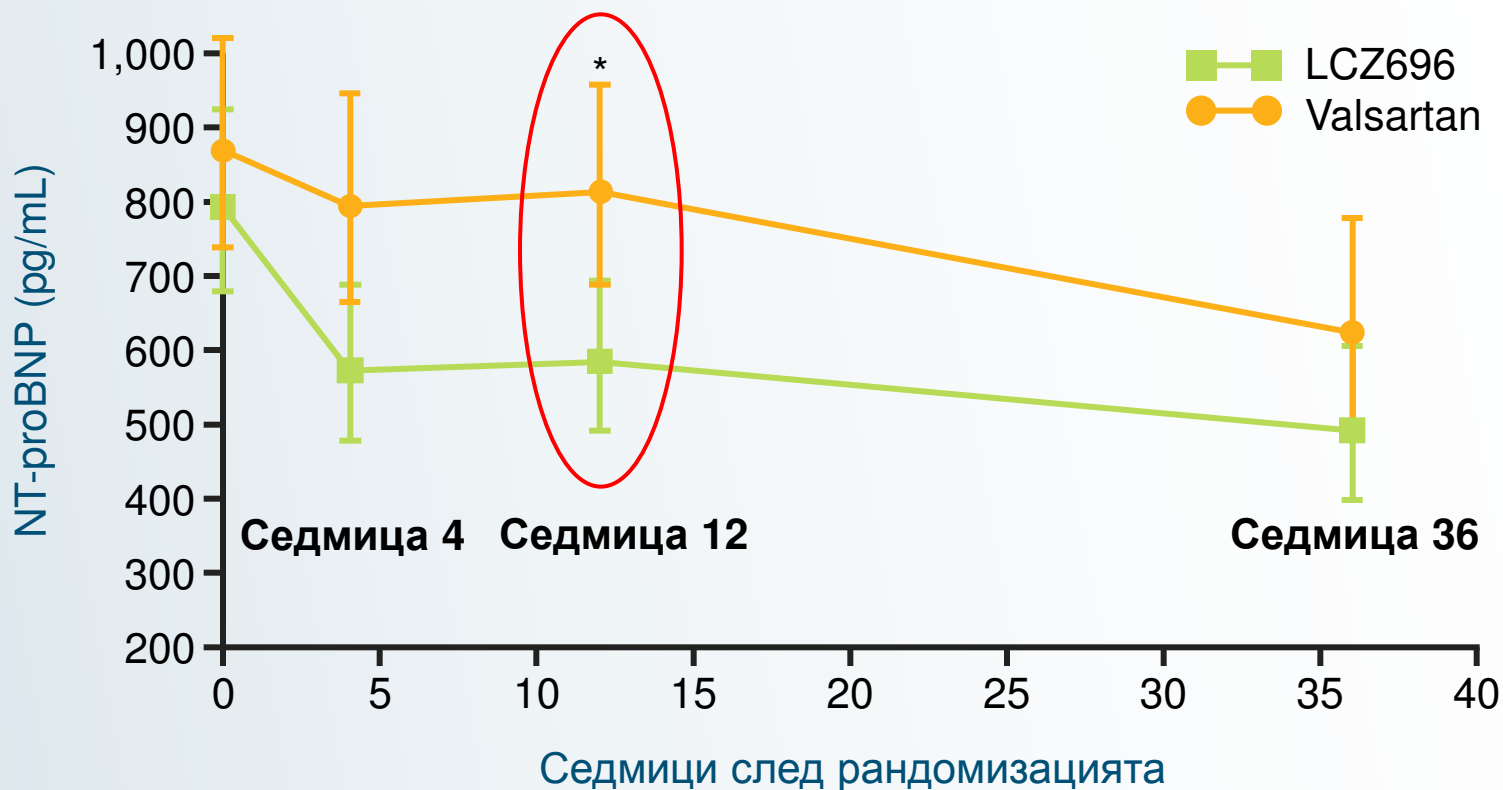
Характеристики на базовата линия	LCZ696 (n=149)	Valsartan (n=152)
Средна възраст, години (SD)	70.9 (9.4)	71.2 (8.9)
Жени, n (%)	85 (57)	85 (56)
NYHA клас n (%)	Клас I	1 (1)
	Клас II	120 (81)
	Клас III	28 (19)
Първоначално приемане в болница за СН, n (%)	59 (40)	68 (45)
История за предсърдно мъждане, n (%)	60 (40)	65 (43)
Предсърдно мъждане при скрининга, n (%)	40 (27)	45 (30)
История за хипертония, n (%)	142 (95)	140 (92)
История за диабет, n (%)	61 (41)	53 (35)
История за МИ, n (%)	32 (21)	30 (20)
Средно eGFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> (SD)	67 (19.4)	64 (21.3)
eGFR <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , n (%)	56 (38)	69 (45)
Средно SBP/DBP, mmHg в седнало положение	136 (130,145) / 80 (74, 85)	136 (126, 145) / 78 (70, 84)
Средна сърдечна честота, bpm (SD)	69 (12)	70 (14)
Среден BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	30.1 (5.5)	29.8 (6.1)
NT-proBNP средно, pg/mL (IQ)	828 (460, 1341)	939 (582, 1490)
NT-proBNP геометрично средно, pg/mL (95% CI)	794 (681, 925)	870 (740, 1022)

# PARAMOUNT: основни крайни точки

- Първичен показател
  - Промяна в NT-proBNP спрямо изходно ниво след 12 седмици лечение
  
- Key secondary endpoints
  - Промяна в NT-proBNP спрямо изходно ниво след 36 седмици лечение
  - Промяна в редица ехокардиографски измервания след 36 с-ци лечение
  - Промяна в АН след 36 с-ци лечение
  - Промяна в NYHA класа след 36 с-ци лечение
  - Промяна в клиничната съставна оценка след 36 с-ци лечение
  - Промяна в качеството на живот на пациентите (оценено чрез KCCQ) след 36 с-ци лечение
  
- Post-hoc анализи
  - Връзка м/у hs-TnT и сърдечната структура и функция
  - Промяна в hs-TnT след 36 с-ци лечение

# PARAMOUNT: задържана редукция на NT-proBNP с LCZ696 в 36-та седмица

NT-ProBNP на 4, 12 и 36 седмица

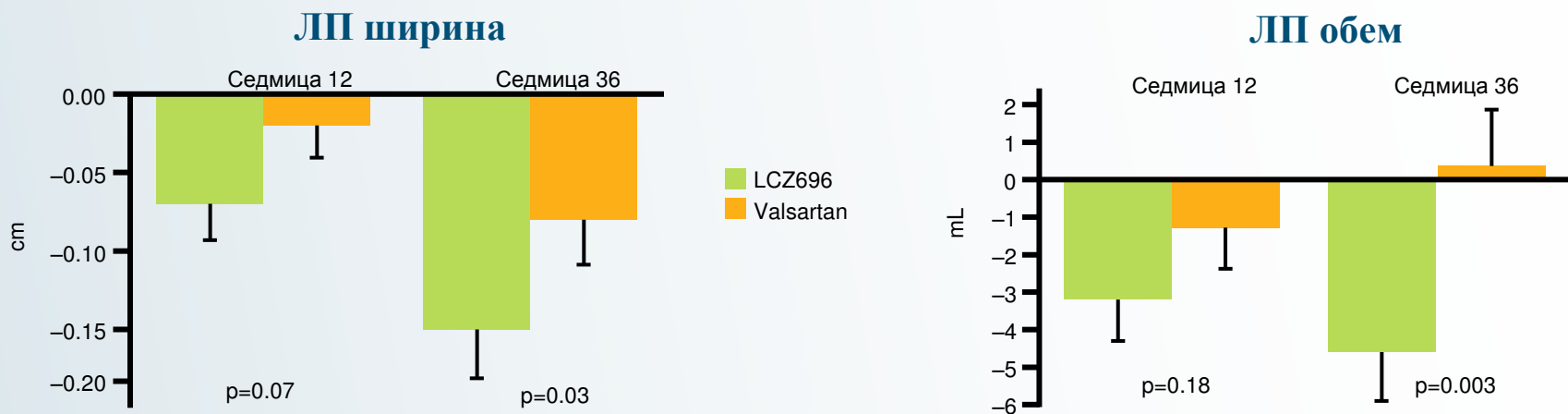


NT-proBNP=N-terminal pro-B-тип натриуретичен пептид

\*p=0.005, LCZ696 сравнен с. valsartan

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

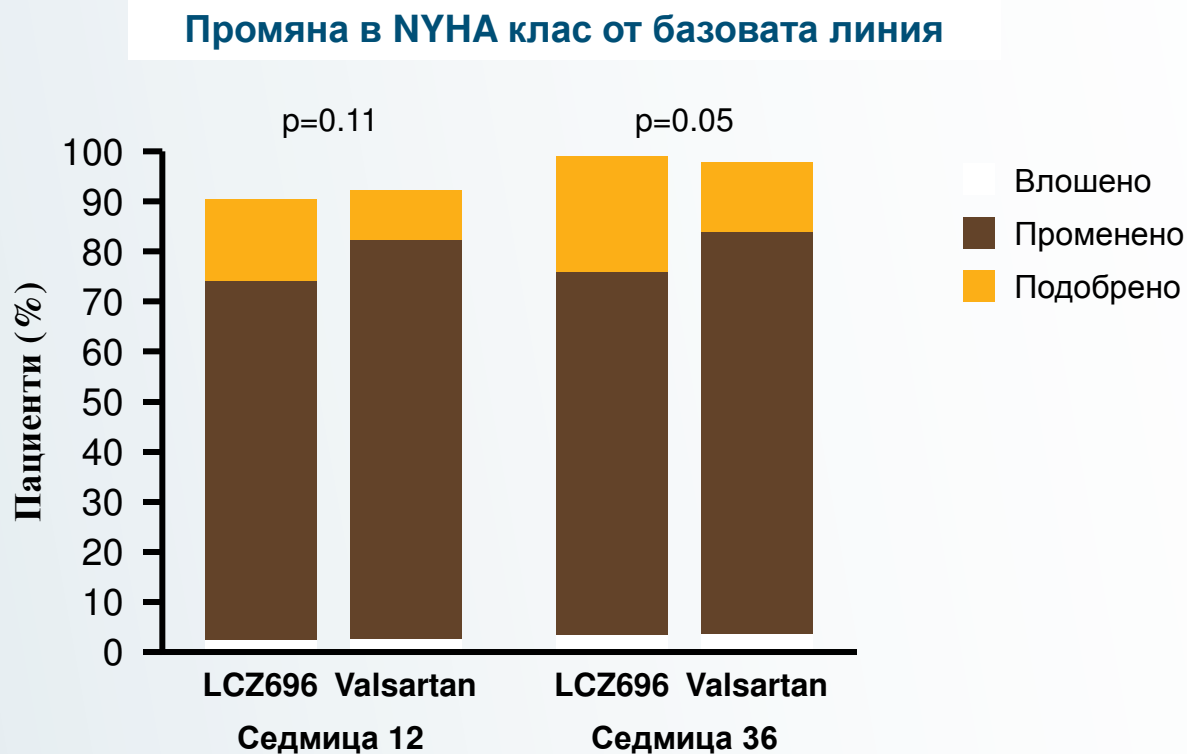
# PARAMOUNT ↓ Ширина и обем на ЛП при LCZ696 сравнен с valsartan в 36-та седмица



Не са били наблюдавани съществени промени в ЛК обемите, изтласнатата фракция или ЛК маса в 12 или 36 седмица

# PARAMOUNT: подобрене в NYHA оценката с LCZ696 сравнен с valsartan в 36 седмица

- NYHA клас е бил подобрен от базовата линия в ПО- голяма степен с LCZ696 отколкото с valsartan в 36 седмица ( $p=0.05$ ) с тенденция към подобрене още в 12 седмица ( $p=0.11$ )



# PARAMOUNT: Резюме на резултатите

- Пациентите с хронична СН (NYHA клас II–IV), ЛКИФ  $\geq 45\%$ , NT-proBNP  $>400$  pg/mL, контролирано КН с диуретична терапия са били рандомизирани на LCZ696 (n=149) или valsartan (n=152);
- 301 пациенти са били рандомизирани да приемат или LCZ, или valsartan, 261 пациенти са завършили 12-седмичния основен проучвателен период, а 241 пациенти са завършили допълнителния 24-седмичен удължен период;
- NT-proBNP е било значително редуцирано след 12 седмици лечение с LCZ696 сравнено с valsartan (p=0.005);
- Редукцията на NT-proBNP от базовата линия първоначално е забелязана след 4 седмици лечение с LCZ696 и е била задържана след 36 седмици лечение (въпреки че не до статистически значима степен в сравнение с valsartan);
- ЛП ширина че обем са били значително редуцирани от базовата линия с LCZ696, сравнено с valsartan, на 36-та седмица (p=0.03 и p=0.003, респективно);
- NYHA точкуването е подобро с LCZ696 сравнено с valsartan в 36-та седмица (p=0.05);
- Оценената GFR е била намалена в по-малка степен с LCZ696 в сравнение с valsartan (p=0.01);
- LCZ696 в общи линии е безопасен и добре поносим, с неблагоприятни ефекти сходни с тези на valsartan.

# PARAMOUNT: заключения

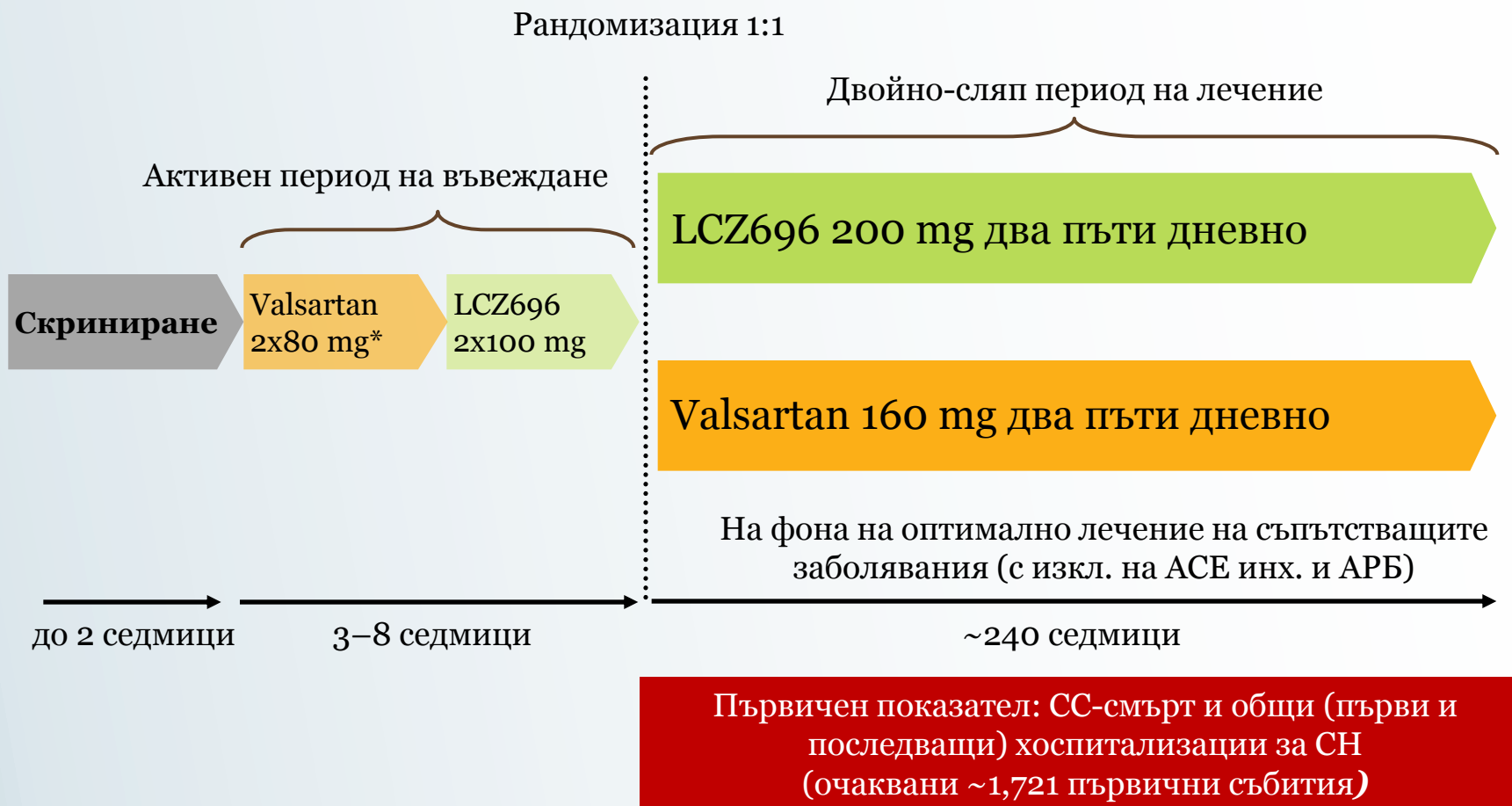
- Находките от проучването PARAMOUNT подсказват че LCZ696 може да има благоприятни ефекти при пациенти със СНЗИФ и че може да стартира по-нататъшно тестване на това вещество при тази популация от населението<sup>1</sup>
- Потенциалните ползи от LCZ696 върху дългосрочната заболеваемост и смъртност ще бъдат оценени в третата фаза от опити (PARAGON-HF: Проспективно сравнение на ARni с Arb Global Outcomes при сърдечна недостатъчност със запазена изтласна фракция)<sup>2</sup>

1. Solomon et al. Lancet 2012;380:1387–95;

2. Solomon et al. Poster presentation at ESC-HF Congress, 25 May 2013

# PARAGON-HF: дизайн на изпитването

Целева популация: ~4,300 пациенти със симптоматична СН (NYHA клас II–IV) и ФИ на ЛК  $\geq 45\%$



\*Valsartan 2x40 mg дневно (до 2 седмици) следвано от valsartan 2x80 mg като възможна начална run-in доза за пациентите, лекувани с по-ниска от минималната доза АСЕ инхибитори или АРБ на визита 1



# PARAGON-HF: основни цели

## Първична цел:

- Сравняване на ефекта на LCZ696 спрямо valsartan по отношение намаляване на честотата на комбинирания показател от СС-смъртност или общи (първи и последващи) хоспитализации за СН.

## Вторични цели:

- Сравняване на ефекта на LCZ696 спрямо valsartan по отношение на:
  - Намаляване честотата на комбинирания показател от СС-смъртност, общи хоспитализации за СН, общ брой нефатални инсулти и общ брой нефатален МИ\*
  - Подобрене в NYHA ф.к. на 8 месец
  - Забавяне настъпването на ново ПМ
  - Забавяне настъпването на обща смъртност

\*Общ брой = първо и последващи събития  
ПМ= предсърдно мъждене; МИ= миокарден инфаркт

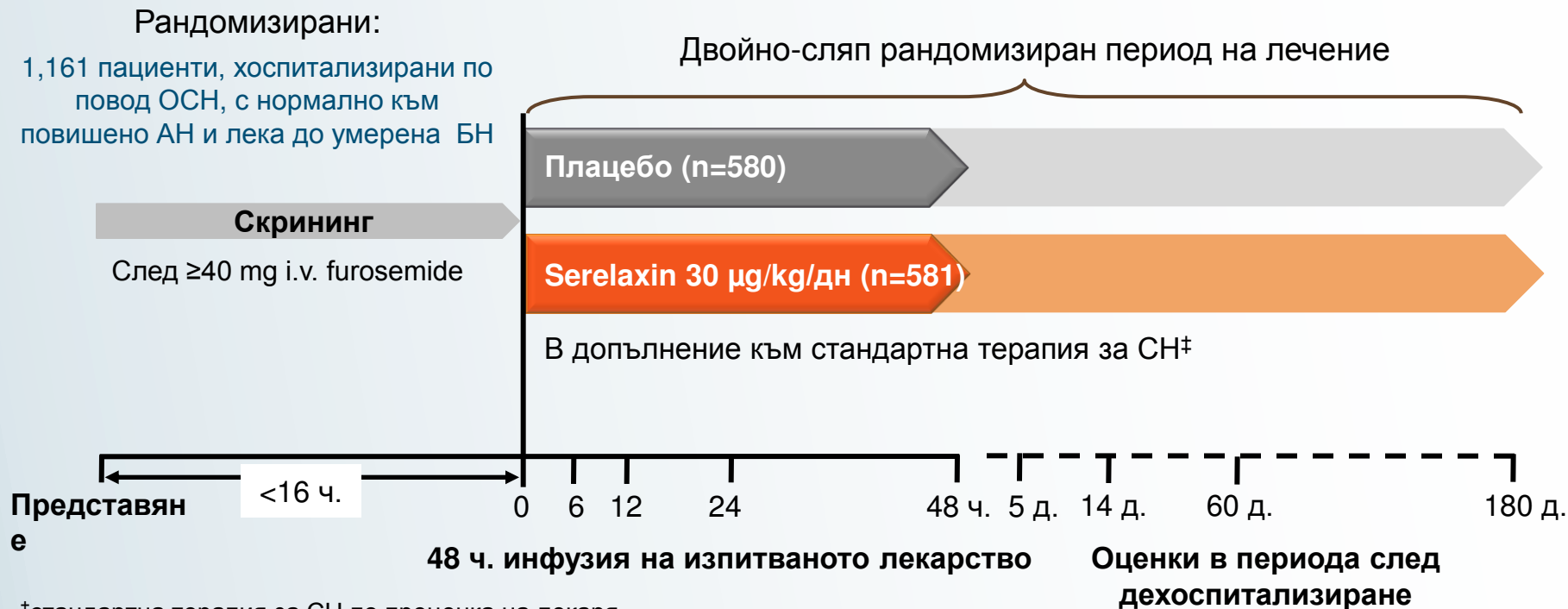
# Участие на България в изпитването PARAGON-HF

Начало на изпитването (в световен мащаб)	07/ 2014
Очакван край на изпитването	2019

Очакван брой набрани пациенти	
В световен мащаб	4300 (в ~350 центъра)
В България	~290 (в ~20 центъра)

# RELAX-AHF: дизайн на изпитването

Фаза III, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на serelaxin, добавен към стандартна терапия, при пациенти хоспитализирани за ОСН



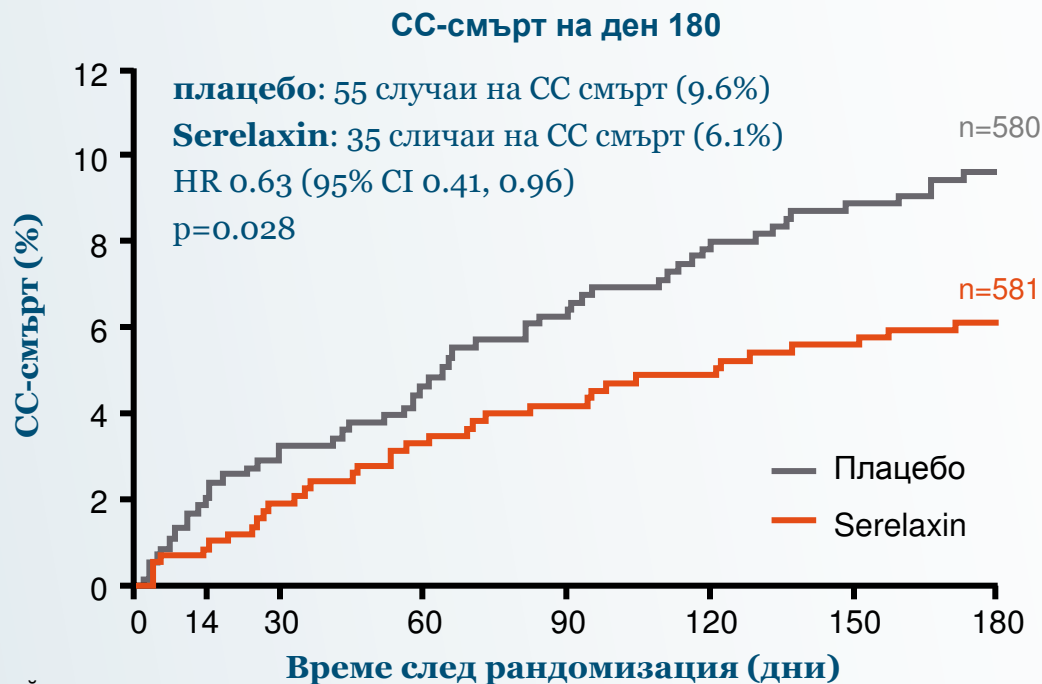
<sup>‡</sup>стандартна терапия за СН по преценка на лекаря

RELAX-AHF=RELAXin in Acute Heart Failure

Teerlink et al. Lancet 2013;381:29–39; Ponikowski et al. Am Heart J 2012;163:149–55.e1

# RELAX-АНФ: значимо намаляване на СС- смърт на 180 ден със serelaxin

- Приложението на serelaxin е свързано с намаляване на риска от СС-смъртност с 37% на ден 180 (NNT=29)
- Карпан-Мејер кривите за СС-смърт се разделят след ден 5 и остават разделени до края на 180-дневния период



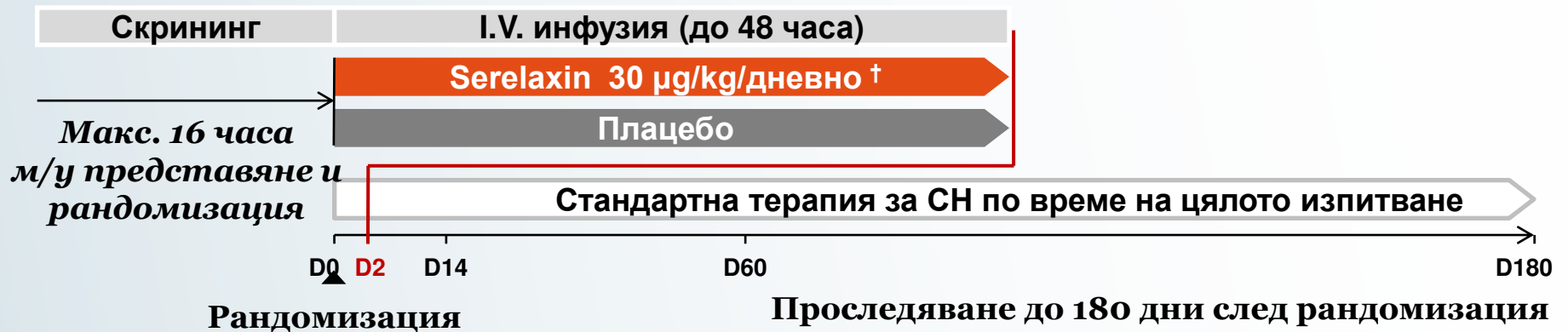
Брой в риск:

Serelaxin	581	573	563	555	546	542	536	463
Плацебо	580	567	559	547	535	523	514	444

HR=hazard ratio; NNT=number needed to treat;

Teerlink et al. Lancet 2013;381:29–

# RELAX-AHF-2: дизайн на изпитването



<b>Дизайн</b>	Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза III изпитване за заболеваемост и смъртност при пациенти с остра СН
<b>Популация</b>	Хоспитализирани пациенти за ОСН, включващи/изключващи критерии, сходни с RELAX-AHF-1
<b>Първичен показател</b>	<b>СС-смъртност по време на период на проследяване от 180 дни</b> <b>Влошаване на сърдечната недостатъчност (WHF) до ден 5 включително</b>
<b>Основни 2° показатели</b>	Обща смъртност на ден 180 Продължителност на първоначалната хоспитализация Комбиниран показател от СС смъртност или рехоспитализации поради WHF/ БН до ден 180

# Участие на България в изпитването RELAX-ANF-2

Начало на изпитването (в световен мащаб)	10/ 2013
Очакван край на изпитването	08/ 2016

Очакван брой набрани пациенти	
В световен мащаб	6800 (в ~680 центъра)
В България	~340 (в ~12 центъра)

## Трябва ли сърдечната недостатъчност в България да стане приоритет на националната здравна политика?

- Приблизително 140000 души живеят със СН в България
- Над 60% от смъртността в България се дължи на сърдечно съдови заболявания
- Около 18% от смъртността е в резултат от сърдечна недостатъчност
- Средствата заделени за болните със сърдечна недостатъчност в България са 0.16% от брутната сума за здравеопазване , докато в другите Европейски страни -1-3%
- Средната продължителност на живота в България се увеличава
- Хоспитализациите за сърдечна недостатъчност за 1 година в България са над 120000 годишно