

# Tratament medicamentos inovator in insuficienta cardiaca

# LCZ696

- Cea mai importanta realizare in domeniul tratamentului medicamentos al insuficientei cardiace din ultimii 20 de ani
- Combinatie intre valsartan si un inhibitor de neprilizina- sacubitril- o endopeptidaza care degradeaza diferite peptide vasoactive endogene ( peptide natriuretice, bradikinina, adrenomedulina)-> inhiband neprilizina sunt limitate mecanismele maladaptative (vasoconstrictia, retentia hidrosalina, remodelarea negativa, activarea neurohormonala)
- Studiul atribuit: PARADIGM-HF: compara aceasta molecula hibrid LCZ696 400 mg/zi cu Enalapril 20mg/zi , la 8442 pacienti cu insuficienta cardiaca cu disfunctie sistolica de VS
- Studiul oprit prematur datorita rezultatelor foarte bune obtinute

# PARADIGM-HF

- Criterii de includere:
  - Insuficienta cardiaca clasa II-IV NYHA
  - FEVS<40%
  - BNP>150 pg/ml sau NT-proBNP>600 pg/ml, insa cu 1/3 mai putin din acesta valoare a biomarkerilor in cazul unei spitalizari pentru insuficienta cardiaca in ultimul an
  - pacienti care tolereaza doze echivalente de Enalapril de cel putin 10mg/zi, minim 4 saptamani
  - se recomanda mentinere in concomitent betablocant si antialdosteronic
  - TAs>95mmHg, eGFR>30ml/min/1,73m<sup>2</sup>, K seric< 5,4 mEq/l
- Obiectiv principal: mortalitate cardiovasculara si spitalizarea pentru insuficienta cardiaca
- Obiectiv secundar: mortalitate totala, timpul pana la aparitia fibrilatiei atriale, timpul pana la alterarea functiei renale, modificari in scorul clinic KCCQ

- Rezultate:
  - Mortalitatea cardiovasculara- s-a redus cu 20%
  - Spitalizarile pentru insuficienta cardiaca- s-au redus cu 21%
  - Mortalitate totala s-a redus cu 16%
  - S-a redus progresia clinica si biologica a insuficientei cardiace- masurata obiectiv prin nivelul biomarkerilor: NT-proBNP

- Efecte adverse cunoscute:
  - Hipotensiune simptomatica
  - Alterarea functiei renale
  - Hiperpotasemie
  - Tuse

INSA ..

Procentual mai putin pentru fiecare in parte dintre aceste efecte adverse *cu exceptia hipotensiunii simptomatice*- comparativ cu doza echivalenta de Enalapril

Mai putin probabil sa necesite intreruperea tratamentului din cauza efectelor adverse

- Angioedem fara compromiterea cailor aeriene- procentual mai frecvent in cazul LCZ696, insa nu mai frecvente cazurile de angioedem cu risc vital

# Serelaxine- RLX030

- Hormon peptidic produs in mod normal de corpul luteal-> nivel crescut in timpul sarcinii
- Determina imbunatatirea compliantei arteriale, creste debitul cardiac, imbunatateste perfuzia renala prin dilatata arteriolei aferente si eferente
- Studiul aferent: RELAX-AHF- efectul serelaxinei administrata iv pe injectomat 48 ore in cazul pacientilor cu insuficienta cardiaca *acuta*, in conditiile mentinerii tratamentului necesar recomandat de ghiduri pentru insuficienta cardiaca acuta

# RELAX-AHF

- Criterii de includere:
  - Pacient internat pentru insuficienta cardiaca acuta
  - TAS > 125mmHg
  - Necesitatea si administrarea de furosemid inainte de inceperea tratamentului pev cu serelaxine
  - eGFR la internare > 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>, dar < 75ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Criterii de excludere:
  - Dispnee cauza non-cardiaca
  - Temperatura > 38,5 grade
  - Sindrom coronarian acut ( dovezi)
  - Insuficienta cardiaca acuta determinata de aritmii, miocardita, cardiomiopatie

- End-point primar: ameliorarea dispneei in primele 5 zile
- End-point secundar: zile petrecute in afara spitalului in primele 60 zile, mortalitate cardiovasculara in primele 60 zile, reinternare din cauza insuficientei cardiace sau renale
  
- Rezultate:
  - Ameliorarea dispneei in primele 5 zile
  - Nesemnificativ in ceea ce priveste end-point secundar
  - Ameliorarea semnelor si simptomelor de insuficienta cardiaca ( dispnee, congestie sistemica) ,scaderea nr pacientilor cu insuficienta cardiaca agravata, scaderea nr zilelor de spitalizare, ameliorarea valorilor biomarkerilor cardiaci
  - Reduce cu 37% riscul de mortalitate totala la 6 luni
  - Reduce cu 37% riscul de mortalitate cardiovasculara la 6 luni
- Efecte adverse:
  - hipotensiune arteriala ( prin vasodilatatie)

# Clevidipine

- Blocant de canal calcic de tip dihidropiridinic, selectiv pentru patul vascular arterial, fara efect la nivelul miocardului -> scade TA sistemica prin reducerea RVS ( rezistentei vasculare sistemice)
- Nu are efect pe patul vascular venos
- Administrare injectomat pev- efect antihipertensiv imediat ( 2-4 min), cu revenire la valoarea initiala TA la 5-15 minute dupa oprirea administrarii
- Studiu aferent: PRONTO- controlul tensiunii arteriale in insuficienta cardiaca acuta; comparatie intre eficienta Clevidipine vs tratamentul antihipertensiv iv standard folosit in insuficienta cardiaca acuta cu HTA

# PRONTO

- Criterii de includere:
  - Insuficienta cardiaca acuta si TAs>160mmHg si dispnee
- End-point primar: timpul necesar pana la atingerea unei TA tinta prestabilita la un interval de 30 de minute
- End-point secundar: ameliorara dispneei
- Rezultate:
  - Mai multi pacienti tratati cu Clevidipina au ajuns in timp la TAs tinta, comparativ cu cei tratati cu medicatia standard; nu au existat diferente in ceea ce priveste efectele adverse; a fost ameliorata dispneea la 45 min – efectul s-a mentinut si la 3 ore superior pentru Clevidipina
  - Pentru pacientii cu insuficienta cardiaca acuta si HTA, Clevidipine scade rapid si eficient TAs, ameliorand dispneea- superior tratamentului standard recomandat in ghiduri
- Efecte adverse: greata, cefalee, voma, potential efect teratogen

# IVABRADINA

- Inhibitor selectiv la nivelul nodului sinoatrial – inhiba canalele de sodiu de tip If de la acest nivel-> consecinta: scade frecventa cardiaca – efect terapeutic in angina pectorala stabila si insuficienta cardiaca
- Nu are efect inotrop negativ, nu are efect lusitrop negativ
- Nu se poate administra decat pacientilor aflatii in ritm sinusal
- Este contraindicat pacientilor cu boala de nod sinusal
- Studiul aferent: SHIFT- scaderea frecventei cardiace prin inhibitie directa la nivelul NSA poate ameliora prognosticul pacientilor cu insuficienta cardiaca cronica si disfunctie sistolica de VS si poate scadea numarul spitalizarilor, ameliorand calitatea vietii

# SHIFT

- Criterii de includere: pacineti simptomatici cu ICC clasa II-IV NYHA aflati in ritm sinusal cu fracventa cardiaca >75/min
- Criterii de excludere: fibrilatie atriala, boala de nod sinusal
- End-point primar: mortalitate cardiovasculara si reinternare din cauza insuficientei cardiace decompensate
- End point secundar: mortalitate totala, reinternare din orice alta cauza, inclusiv pentru infact miocardic
- Rezultate:
  - a scazut cu 18% mortalitatea cardiovasculara sau reinternarile dictate de decompensarea insuficientei cardiace
  - a scazut cu 26% numarul spitalizarilor pentru insuficienta cardiaca
  - a scazut cu 26% mortalitatea cardiovasculara
  - a scazut cu 17% mortalitatea totala
  - amelioreaza clasa functionala NYHA