



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**«Αναστολή αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης σε ασθενείς με ήπια μειωμένο
ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και επιδείνωση καρδιακής
ανεπάρκειας»**

υπό

Αποστολίδη Λεωνίδα

Ειδικευόμενου Καρδιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Γ. Παπανικολάου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Καρδιακή ανεπάρκεια – Καρδιο-ογκολογία – Καρδιαγγειακή αποκατάσταση»

Λάρισα, Ιανουάριος 2025



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»**

(MSc in Heart Failure - Cardio-oncology - Cardiac Rehabilitation)



**«Angiotensin-Neprilysin inhibition in patients with mildly reduced or
preserved ejection fraction and worsening heart failure»**

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας».

Υπογραφή:

ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΗΣ ΛΕΩΝΙΔΑΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Γιαμούζης Γρηγόριος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας*

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, *Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,*
2. Πάντσιος Χρήστος, *Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας,*
3. Παπαμιχάλης Μιχαήλ, *Επιμελητής Α' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Λάρισας*

Αναπληρωματικό μέλος:

Ιακωβής Νικόλαος, *Επιμελητής Β' Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας*

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: «Angiotensin-Neprilysin inhibition in patients
with mildly reduced or preserved ejection fraction and worsening heart
failure»**

Ευχαριστίες

*Στον αδερφό μου Ανέστη,
στους γονείς μου Χρήστο και Φιλιά
και στη γυναίκα μου Ελένη*

Αποστολίδης Λεωνίδας

Περίληψη

Η καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και με αυξημένο οικονομικό βάρος για τα συστήματα υγείας. Η καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται μια παγκόσμια πανδημία, με εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως να πλήττονται από αυτό το κλινικό σύνδρομο. Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης παραμένει σταθερός τα τελευταία χρόνια, ενώ ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας με ήπια μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αυξάνεται συνεχώς και αναμένεται να είναι η πιο κοινή μορφή καρδιακής ανεπάρκειας στο μέλλον. Στις περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η θεραπεία με το συνδυασμό σακουμιπρίλης και βαλσαρτάνης αποδεδειγμένα ενισχύει την επιβίωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο οι θεραπευτικές επιλογές σε ασθενείς με HFmrEF και HFpEF είναι περιορισμένες. Η παρούσα ανασκόπηση προσφέρει μια αναφορά των πιο πρόσφατων μελετών σχετικά με τη χορήγηση σακουμιπρίλης-βαλσαρτάνης σε ασθενείς με σταθερή HFmrEF/HFpEF, καθώς και σε ασθενείς με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

Λέξεις κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, σακουμιπρίλη-βαλσαρτάνη, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης, επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας

Abstract

Heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction is associated with high morbidity and mortality, as well as increased economic burden on healthcare systems. Heart failure is considered a global pandemic, with millions of people worldwide affected by this clinical syndrome. The prevalence of heart failure with reduced ejection fraction has remained stable in recent years, while the prevalence of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction is continuously increasing and is expected to become the most common form of heart failure in the future. In most randomized clinical trials, treatment with the combination of sacubitril and valsartan has been proven to enhance survival in patients with heart failure and reduced ejection fraction. However, therapeutic options for patients with HFmrEF and HFpEF are limited. This review provides an overview of the most recent studies on the use of sacubitril-valsartan in patients with stable HFmrEF/HFpEF, as well as in patients with heart failure exacerbation.

Keywords: heart failure, sacubitril-valsartan, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with mildly reduced ejection fraction, worsening heart failure

Περιεχόμενα	
Εισαγωγή	1
1.Κεφάλαιο 1- Γενικό μέρος	2
1.1.Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας	2
1.2.Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας	2
1.3.Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών με HFpEF και HFmrEF	3
1.4.Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας	3
1.5.Πρόγνωση καρδιακής ανεπάρκειας	4
1.6.Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας	5
1.7.Μηχανισμός δράσης του αναστολέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης	6
1.8.Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας ασθενών με HFmrEF και HFpEF	9
2.Κεφάλαιο 2- Αναστολή αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης	10
2.1.Μελέτη PARADIGM-HF	10
2.2. Μελέτη PIONEER-HF	11
3.Κεφάλαιο 3- Αναστολή αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης σε ασθενείς με HFmrEF και HFpEF ..	12
3.1. Μελέτη PARAMOUNT	12
3.2. Μελέτη PARAGON-HF	13
3.3. Post hoc ανάλυση της μελέτης PARAGON-HF	14
3.4. Μελέτη PARAGLIDE-HF	15
3.5. Συγκεντρωτική ανάλυση της μελέτης PARAGLIDE-HF και PARAGON-HF	18
3.6. Υποανάλυση της μελέτης PARAGLIDE-HF	20
4.Κεφάλαιο 4- Συζήτηση	20
5.Κεφάλαιο 5- Συμπεράσματα	22
Βιβλιογραφία	23

Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σύνθετο και επικίνδυνο για τη ζωή κλινικό σύνδρομο, το οποίο συνοδεύεται από υψηλή νοσηρότητα και μείωση της ποιότητας ζωής, περιορισμένη λειτουργική ικανότητα και γενικότερη επιδείνωση της ευημερίας, ενώ προκαλεί επίσης σημαντικά οικονομικά έξοδα σχετικά με την υγειονομική περίθαλψη. Η σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και η επίδραση στη φυσική δραστηριότητα των ασθενών κατηγοριοποιούνται με βάση το ευρέως αναγνωρισμένο σύστημα New York Heart Association (NYHA), το οποίο κατατάσσει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων σε κατηγορίες I έως IV. Η κατηγορία I περιλαμβάνει ασθενείς που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, ενώ οι κατηγορίες II, III και IV αναφέρονται σε ήπια, μέτρια και σοβαρά συμπτώματα αντίστοιχα. Επιπλέον, η ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται σε τρεις ομάδες, με βάση το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF): καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα (HFrEF) ($LVEF \leq 40\%$), ήπια μείωση του κλάσματος (HFmrEF) ($LVEF 41\%-49\%$), και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) ($LVEF \geq 50\%$). (1-3). Η συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας αυξάνεται παγκοσμίως, κυρίως λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και του σύγχρονου τρόπου ζωής ο οποίος συμβάλλει σε υψηλότερο επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου της καρδιακής ανεπάρκειας (4-5). Δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με ηπίως μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αναμένεται να αποτελέσουν τους κύριους υπότυπους καρδιακής ανεπάρκειας στο μέλλον (4-5). Μέχρι σήμερα, μόνο λίγα φάρμακα έχουν εγκριθεί με ισχυρή ένδειξη ειδικά για την αντιμετώπιση των ασθενών που πάσχουν από HFmrEF/HFpEF όπως οι αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT-2i, εμπαγλιφλοζίνη και δαπαγλιφλοζίνη). Προτού δοθούν αυτές οι εγκρίσεις, έλειπαν καθοριστικές μελέτες που να αποδεικνύουν μακροπρόθεσμη βελτίωση στην πορεία ή την πρόγνωση των ασθενών με HFmrEF και HFpEF (6-8). Λαμβάνοντας υπόψη τις πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία, ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παράσχει τα πιο σύγχρονα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

1. Κεφάλαιο 1- Γενικό μέρος

1.1. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια (HF) αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα της καρδιάς να αντλεί ή/και να γεμίζει με αίμα. Εναλλακτικά, μπορεί να θεωρηθεί ως μια ανωμαλία στη δομή ή λειτουργία της καρδιάς που οδηγεί σε ανεπαρκή καρδιακή παροχή, ή σε επαρκή παροχή αλλά με ταυτόχρονη ενεργοποίηση του νευροορμονικού συστήματος και αυξημένες πιέσεις πλήρωσης στην αριστερή κοιλία. Το 2021, σημαντικοί διεθνείς επιστημονικοί οργανισμοί συνέκλιναν σε έναν κοινό ορισμό και ταξινόμηση για την καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με αυτή, η καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται ως το κλινικό σύνδρομο που προκαλεί συμπτώματα ή/και σημεία λόγω μιας δομικής ή/και λειτουργικής ανωμαλίας στην καρδιά, η οποία επιβεβαιώνεται με αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ή/και με αντικειμενικές ενδείξεις συστηματικής ή πνευμονικής συμφόρησης (9).

1.2. Ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις κύριες κατηγορίες, ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (EF). Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF), όταν το EF είναι $\leq 40\%$, την καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μείωση του κλάσματος εξώθησης (HFmrEF), όταν το EF κυμαίνεται από 41% έως 49% , και την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), όταν το EF είναι $\geq 50\%$. Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί μια νέα κατηγορία, η καρδιακή ανεπάρκεια με βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης, η οποία αφορά περιπτώσεις όπου η πρώτη μέτρηση του EF είναι μικρότερη ή ίση του 40% , αλλά με αύξηση του EF τουλάχιστον 10% από την αρχική μέτρηση και δεύτερη μέτρηση με EF μεγαλύτερο του 40% . Αυτή η κατηγορία εισάγεται για να περιγράψει την πορεία της καρδιακής ανεπάρκειας όταν παρατηρείται βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας με την πάροδο του χρόνου (9).

1.3. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών με HFpEF και HFmrEF

Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία διαφοροποιούνται από εκείνα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF). Το σύνδρομο της HFpEF εντοπίζεται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα και παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα στο γυναικείο φύλο. Επιπλέον, οι ασθενείς με HFpEF συνήθως πάσχουν από άλλες παθήσεις όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία. Επίσης, είναι πιο συχνό το φαινόμενο της κολπικής μαρμαρυγής και των βαλβιδοπαθειών στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας σε σχέση με εκείνους που πάσχουν από HFrEF. Στο σύνολο τους, οι ασθενείς με HFpEF εμφανίζουν επίσης αυξημένα ποσοστά άλλων παθήσεων όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το μεταβολικό σύνδρομο, οι διαταραχές του θυρεοειδούς αδένα, η αναιμία, και η παρουσία κακοηθειών (10-11). Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης μεταξύ 40% και 50% παρουσίασαν χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά των ασθενών με HFpEF. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιλάμβαναν την πιο προχωρημένη ηλικία εμφάνισης της νόσου, τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, και τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης και κολπικής μαρμαρυγής σε σχέση με τους ασθενείς με HFrEF. Ωστόσο, αυτή η ομάδα ασθενών εμφάνιζε μεγαλύτερη συχνότητα ανδρών και ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε σχέση με τους ασθενείς με HFpEF (12). Επιπλέον, σε μελέτες καταγραφών που διεξήχθησαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η ομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF) παρουσίασε κοινά χαρακτηριστικά με την ομάδα των ασθενών με HFpEF. Αυτά τα κοινά χαρακτηριστικά περιλάμβαναν τη νεότερη ηλικία, την υπεροχή του αρσενικού φύλου, τη συχνότερη ισχαιμική αιτιολογία, και τη χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής σε σύγκριση με τους ασθενείς με HFpEF (13).

1.4. Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας

Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια παγκόσμια επιδημία, με εκτιμώμενο αριθμό 64,3 εκατομμυρίων ατόμων που πλήττονται από αυτήν το 2017. Η συχνότητά της αναμένεται να αυξηθεί, λόγω της καλύτερης επιβίωσης μετά τη διάγνωση, η οποία συνδέεται τόσο με τις προηγμένες θεραπείες όσο και με την γενικότερη αύξηση του προσδόκιμου ζωής

του πληθυσμού. Η οικονομική επιβάρυνση της καρδιακής ανεπάρκειας για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης είναι ιδιαίτερα ανησυχητική. Το 2012, το συνολικό κόστος της καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίστηκε σε 30,7 δισεκατομμύρια δολάρια στις ΗΠΑ, με τις εκτιμήσεις να δείχνουν αύξηση του κόστους κατά 127%, φτάνοντας τα 69,8 δισεκατομμύρια δολάρια, ποσό που αντιστοιχεί περίπου σε 244 δολάρια για κάθε ενήλικα στις ΗΠΑ το 2030 (9). Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας κυμαίνεται από 1% έως 3% του ενήλικου πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες και αναμένεται σημαντική αύξηση του, λόγω των προόδων στις διαγνωστικές μεθόδους και τις θεραπείες που επιμηκύνουν τη ζωή μετά τη διάγνωση.. Σήμερα, η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται συχνά σε ηλικιωμένα άτομα. Σύμφωνα με δεδομένα από κυρίως δυτικές χώρες, περίπου το 50% των ασθενών έχουν καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός της HFrEF ενδέχεται να παραμείνει σταθερός ή να μειωθεί λόγω των βελτιωμένων θεραπειών για την ισχαιμική καρδιοπάθεια, ο επιπολασμός της HFpEF αυξάνεται συνεχώς και αναμένεται να αποτελέσει την πιο συχνή μορφή καρδιακής ανεπάρκειας στο μέλλον (9). Σύμφωνα με δεδομένα που προέκυψαν από το Ευρωπαϊκό Μητρώο Καρδιολογίας (ESC Long-Term Registry), το 60% των ασθενών κατηγοριοποιήθηκαν ως HFrEF (EF < 40%), το 24% ως HFmrEF (EF 40–49%) και το 16% ως HFpEF (EF ≥ 50%) (14-15). Από μία καταγραφή ασθενών που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, αφορώσα νοσηλευόμενους με νέα εμφάνιση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας, προέκυψε ότι το 49% των ασθενών είχε HFrEF (EF < 40%), το 17% είχε HFmrEF (EF 40–50%) και το 24% είχε HFpEF (EF > 50%) (15). Τέλος, σύμφωνα με ένα μητρώο ασθενών (Global Congestive Heart Failure registry) στο οποίο συμμετείχαν 23047 ασθενείς (νοσηλευόμενοι και μη) με μια πρώτη ή προηγούμενη διάγνωση HF από 40 χώρες σε 8 διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, το 54% του πληθυσμού έπασχε από HFrEF, το 21% από HFmrEF και το 24% από HFpEF (16).

1.5. Πρόγνωση καρδιακής ανεπάρκειας

Ένα πλήθος μεγάλων διεθνών μελετών κοόρτης έχει εξετάσει την πρόγνωση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αναφέροντας ποσοστά επιβίωσης 1 έτους γύρω στο 80-90% για τους ασθενείς, σε σχέση με 97% στον γενικό πληθυσμό. Η επιβίωση στα 5 χρόνια ανέρχεται σε περίπου 50-60%, ενώ στον γενικό πληθυσμό είναι 85%. Η επιβίωση στα 10 χρόνια για ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της

αριστερής κοιλίας στην μελέτη ECHOES, η οποία βασίστηκε στον πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου, ήταν 27,4%, σε αντίθεση με 75% στον γενικό πληθυσμό. Αυτά τα αποτελέσματα επαληθεύονται από μια πρόσφατη ανάλυση επιβίωσης, η οποία χρησιμοποίησε στοιχεία πρωτοβάθμιας περίθαλψης από το Ηνωμένο Βασίλειο και περιλάμβανε 54.313 ασθενείς με πρώτη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Η μελέτη έδειξε ποσοστά επιβίωσης 81,3%, 51,5% και 29,5% μετά από 1, 5 και 10 χρόνια αντίστοιχα. (17). Σχετικά με την πρόγνωση ανάλογα με το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, σε παρατηρητικές μελέτες και μεγάλες καταγραφές από μητρώα ασθενών, ο κίνδυνος δυσμενών καρδιαγγειακών εκβάσεων φαίνεται να είναι μικρότερος σε ασθενείς με HFmrEF ή HFpEF σε σχέση με αυτούς που έχουν HFrEF. Αντίθετα, λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας και της παρουσίας συννοσηροτήτων σε ασθενείς με HFpEF, ο κίνδυνος για μη καρδιαγγειακά προβλήματα φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στην κατηγορία αυτή των ασθενών, και πιθανώς και στους ασθενείς με HFmrEF, σε σχέση με τους ασθενείς που έχουν HFrEF. Η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες φαίνεται να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με HFrEF σε σύγκριση με εκείνους με HFmrEF και HFpEF σε ορισμένες καταγραφές, ενώ σε άλλες είναι χαμηλότερη σε HFmrEF από ό,τι σε HFpEF και HFrEF, και γενικά παραμένει παρόμοια σε όλο το φάσμα του EF σε άλλες. Μια ανάλυση ενός εκτενούς συνόλου ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα υπερηχοκαρδιογραφίας, που δημοσιεύθηκε το 2020, πρότεινε μια σχέση τύπου U μεταξύ του EF και της θνησιμότητας, με εξαιρετικά υψηλές τιμές EF ($EF > 65\%$) να συσχετίζονται επίσης με αυξημένη θνησιμότητα. Αυτή η παρατήρηση ενδέχεται να ανοίξει το δρόμο για τον ορισμό ενός περαιτέρω υποτύπου EF, ο οποίος θα μπορούσε να αναγνωριστεί ως HF με υπερφυσιολογικό EF (HFsnef) (18-21).

1.6. Επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας

Ο ορισμός της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας έχει μεταβληθεί και εξελιχθεί ανά τα έτη. Για πολλές δεκαετίες, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν συνδεδεμένη με την επιδείνωση των σημείων και των συμπτωμάτων της, που απαιτούσαν νοσηλεία. Παράλληλα, όροι όπως η οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια χρησιμοποιούνταν συχνά ως συνώνυμα της επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας για να περιγράψουν περιστατικά νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Σήμερα, η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ορίζεται ως η

επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, παρόλο που είχαν προηγουμένως λάβει σταθερή θεραπεία. Τα επεισόδια επιδείνωσης αποτελούν σημαντικά γεγονότα στην κλινική πορεία των ασθενών και συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο νοσηλείων και θνησιμότητας. Η Ομάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας (HFA) της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) εισήγαγε έναν νέο ορισμό, σύμφωνα με τον οποίο η επιδείνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνει την επιδείνωση των συμπτωμάτων και σημείων σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία απαιτεί την εντατικοποίηση της θεραπείας, συνήθως με αύξηση της διουρητικής αγωγής. Σημαντικό είναι ότι η εντατικοποίηση της θεραπείας μπορεί να περιλαμβάνει αύξηση των από του στόματος διουρητικών σε ασθενείς που παραμένουν εκτός νοσοκομείου και/ή εισαγωγή σε τμήμα επειγόντων περιστατικών. Η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας θεωρείται ένα στάδιο στην φυσική πορεία του συνδρόμου, το οποίο υποδεικνύει την πρόοδο του και προμηνύει δυσμενέστερη πρόγνωση. Αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ότι δεν νοσηλεύονται όλοι οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, και ότι πολλοί ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν θεραπεία για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας εκτός νοσοκομείου. Ένας λόγος για την αργή πρόοδο στην κατανόηση της βιολογίας της επιδείνωσης είναι η έλλειψη ερευνών για αυτή την κατάσταση σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται, συμπεριλαμβανομένων αυτών που μπορεί να αποχωρούν από το τμήμα επειγόντων περιστατικών, καθώς και η περιορισμένη εστίαση μόνο στους νοσηλευόμενους ασθενείς χωρίς να εξετάζονται οι βιολογικές αλλαγές στην κλινική τους κατάσταση. Από αυτή την οπτική, υπάρχουν τουλάχιστον τρία πιθανά σενάρια, σύμφωνα με τα οποία ο ασθενής μπορεί να βιώσει επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και να λάβει θεραπεία χωρίς νοσηλεία: (α) εξωνοσοκομειακή χορήγηση διουρητικών ενδοφλεβίως, (β) αύξηση της θεραπείας με από του στόματος διουρητικά σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται, και (γ) επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και εξιτήριο χωρίς ανάγκη νοσηλείας (22-23).

1.7. Μηχανισμός δράσης του αναστολέα αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης

Η καρδιακή ανεπάρκεια (HF) αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δύσπνοιας ή περιορισμένης ανοχής στην κόπωση, εξαιτίας της μειωμένης πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων ή/και εξώθησης αίματος από την καρδιά. Πολλοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Καταρχάς,

το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) υπερλειτουργεί, οδηγώντας σε αυξημένη αρτηριακή πίεση, αγγειοσυστολή, υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης και ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, γεγονός που συμβάλλει στην καρδιακή αναδιαμόρφωση. Δεύτερον, το σύστημα νατριουρητικών πεπτιδίων (NP), ένας ενδογενής αντισταθμιστικός μηχανισμός, ενεργοποιείται, αν και αδυνατεί να εξουδετερώσει πλήρως τις επιδράσεις του RAAS. Καθώς τα νατριουρητικά πεπτίδια αποδομούνται από το ένζυμο νεπριλυσίνη, έχει προταθεί ότι η αναστολή του ενζύμου αυτού θα μπορούσε να αποτελέσει έναν σημαντικό θεραπευτικό στόχο στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Ωστόσο, από μόνη της η αναστολή της νεπριλυσίνης προκαλεί αντανεκλαστική ενεργοποίηση του RAAS, γι' αυτό και η φαρμακολογική ανάπτυξη της αναστολής της νεπριλυσίνης πραγματοποιείται σε συνδυασμό με ταυτόχρονη αναστολή του RAAS. Ο συνδυασμός της σακουμιπριλίου με τη βαλσαρτάνη αποτελεί το πρώτο φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των διπλών αναστολέων, οι οποίοι συνδυάζουν την αναστολή της νεπριλυσίνης με την αναστολή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARNI) (24).

Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της αναστολής της νεπριλυσίνης εξετάστηκαν αρχικά με τη χρήση του candoxatrilate, ενός αναστολέα που ενισχύει τα ενδογενή επίπεδα του ANP. Οι πρώτες έρευνες έδειξαν ότι η χορήγηση αυτού του πεπτιδίου ενίσχυσε τη νατριούρηση και αναχαίτισε τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μειώνοντας προσωρινά τα επίπεδα βάζοπρεσίνης, αλδοστερόνης και δραστηριότητας ρενίνης στο πλάσμα, βελτιώνοντας το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Η οξεία χορήγηση του candoxatrilate σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών, όπως η πνευμονική τριχοειδική πίεση και η πίεση του δεξιού κόλπου, ενώ η καρδιακή παροχή αυξήθηκε ελαφρά. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της αναστολής της νεπριλυσίνης εξηγήθηκαν κυρίως από τη μεγαλύτερη μείωση του προφόρτιου συγκριτικά με το μεταφόρτιο, καθώς δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές μείζονος σημασίας στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Η απουσία σημαντικής επίδρασης στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις φαίνεται να σχετίζεται με την μη εκλεκτική δράση της νεπριλυσίνης, η οποία αναστέλλει την αποδόμηση αγγειοσυσταλτικών μορίων, όπως η αγγειοτενσίνη II, η ενδοθηλίνη 1 και η νοραδρεναλίνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων τους, τα οποία αντισταθμίζουν τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις των νατριουρητικών πεπτιδίων. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός αναστολής της νεπριλυσίνης με την αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

μπορεί να ενισχύσει τα ευεργετικά αποτελέσματα και των δύο μηχανισμών, ενώ ταυτόχρονα αποφεύγονται οι αρνητικές συνέπειες (25).

Το Omapatrilat ήταν ο πρώτος διπλός αναστολέας της νεπριλυσίνης και του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις του μελετήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, η οποία περιλάμβανε 369 ασθενείς με HFrEF στην λειτουργική κατηγορία II-IV. Μετά την πρώτη δόση, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην πνευμονική τριχοειδική πίεση και στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, με αποτέλεσμα να διατηρηθεί αυτή η βελτίωση και μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Οι οξείες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις συνοδεύτηκαν από αύξηση των κυκλοφορούντων νατριουρητικών πεπτιδίων, όπως το BNP, το ANP και η αδρενομεδουλλίνη. Αρχικά παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα δυνητικά επιβλαβών ορμονών στο πλάσμα, όπως η ενδοθελίνη-1 και η νοραδρεναλίνη, πιθανόν λόγω της συμπαθητικής διέγερσης, που αντανάκλαται στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά αυτά τα επίπεδα εξισορροπήθηκαν με τη χρόνια χρήση. Παρά τις θετικές επιδράσεις στο προφόρτιο και μεταφόρτιο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στον καρδιακό δείκτη. Η εξέλιξη του omapatrilat σταμάτησε λόγω αμφιβολιών για την ασφάλεια του, καθώς σημειώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αγγειοοιδήματος (26).

Ο συνδυασμός σακουμιπτριλίου και βαλσαρτάνης είναι η πρώτη φαρμακευτική ένωση στην κατηγορία των αναστολέων του υποδοχέα αγγιοτενσίνης-νεπριλυσίνης, όπου συνδυάζεται η αναστολή της νεπριλυσίνης με την αναστολή του υποδοχέα AT1 της αγγιοτενσίνης. Από αιμοδυναμικής άποψης, η θεραπεία με σακουμιπτρίλη-βαλσαρτάνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, μειώνει τον όγκο του αίματος και ενισχύει την απέκκριση νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς, μειώνοντας παράλληλα την παραγωγή αλδοστερόνης. Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις αυτής της σύνθετης θεραπείας με σακουμιπτρίλη/βαλσαρτάνη εξετάστηκαν περαιτέρω σε μια προοπτική μελέτη, όπου έγινε εμφύτευση συσκευής παρακολούθησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση της πνευμονικής διαστολικής πίεσης, η οποία αποτελεί ένδειξη για τη μείωση της πνευμονικής τριχοειδικής πίεσης, ακόμη και με χαμηλές δόσεις του φαρμάκου, ενώ η αύξηση της δόσης δεν επηρέασε σημαντικά τα αποτελέσματα (27-28). Η χρήση της σακουμιπτριλίου/βαλσαρτάνης συνδέεται επίσης με ευεργετικές επιδράσεις στην ανάστροφη αναδιαμόρφωση σε ασθενείς με HFrEF, βελτιώνοντας το κλάσμα εξώθησης,

τη διάμετρο και τον όγκο της αριστερής κοιλίας, συγκριτικά με τη θεραπεία με ACEI ή ARB II, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση (29).

1.8. Κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας ασθενών με HFmrEF και HFpEF

Μέχρι την έκδοση των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για την καρδιακή ανεπάρκεια το 2023, δεν υπήρχαν εξειδικευμένες μελέτες για τη θεραπεία ασθενών με HFmrEF. Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστάται η χορήγηση αναστολέων του συμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2i) σε αυτή την ομάδα ασθενών. Βάσει υποαναλύσεων προηγούμενων ερευνών, προτείνεται η πιθανότητα χρήσης β-αναστολέων και αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ACEi, ARB, ARNI, MRA) για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Τα διουρητικά ενδείκνυνται για ασθενείς με συμφόρηση προκειμένου να ανακουφίσουν τα συμπτώματα και τα σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με HFpEF, όπως και για τους ασθενείς με HFmrEF, προτείνεται η χρήση των SGLT2i και των διουρητικών, ενώ είναι σημαντική η θεραπεία των καρδιαγγειακών και μη καρδιαγγειακών συννοσηροτήτων (αρτηριακή υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, χρόνια νεφρική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια). Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρησιμότητα των ACEi και ARBs στο να μειώνουν τα συμπτώματα και να βελτιώνουν τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με HFpEF. Αναφορικά με τους β-αναστολείς, δεν είναι αποδεδειγμένο ότι μειώνουν τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Από την άλλη πλευρά, οι ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 55%. Σύμφωνα με τις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2022 και τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2023, η χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης συνιστάται να εξετάζεται για ασθενείς με HFmrEF και HFpEF, με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν το EF είναι <60% (30).

2. Κεφάλαιο 2- Αναστολή αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

2.1. Μελέτη PARADIGM-HF

Οι ARNIs είναι φάρμακα που συνδυάζουν έναν αναστολέα της νεπριλυσίνης με έναν αναστολέα των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μια προσέγγιση που στοχεύει στην αύξηση των επιπέδων των νατριουρητικών και άλλων αντιρυθμιστικών πεπτιδίων, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει τις επιδράσεις της αγγειοτενσίνης II. Η πιθανότητα ότι η σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, θα ήταν ανώτερη από την εναλαπρίλη, έναν αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης που είχε προηγουμένως αποδειχθεί αποτελεσματικός στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και στη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, δοκιμάστηκε στη μελέτη PARADIGM-HF, τη μεγαλύτερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε μέχρι σήμερα σε πληθυσμό ασθενών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Η PARADIGM-HF ήταν μια διεθνής μελέτη με 8.442 συμμετέχοντες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν αρχικά εναλαπρίλη σε δόση 10 mg δύο φορές την ημέρα και, στη συνέχεια το συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στη δόση των 49/51 mg δύο φορές την ημέρα, η οποία αυξήθηκε σταδιακά σε 97/103 mg. Επειδή υπήρχαν διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα, τα 97 mg βαλσαρτάνης στην συνδυασμένη θεραπεία ισοδυναμούσαν με 160 mg όταν χορηγούνταν ως μονοθεραπεία. Η εναλαπρίλη επιλέχθηκε ως φάρμακο σύγκρισης, καθώς είχε επιφέρει θετικά αποτελέσματα στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην μελέτη SOLVD. Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αγγειοοιδήματος, οι συμμετέχοντες διέκοψαν την εναλαπρίλη μια ημέρα πριν τη μετάβαση στον ARNI, ενώ ο ARNI διακόπηκε μία ημέρα πριν την τυχαιοποίηση των ασθενών σε εναλαπρίλη 10 mg δύο φορές την ημέρα ή σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 97/103 mg δύο φορές την ημέρα. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω των σαφών ενδείξεων υπεροχής της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης έναντι της εναλαπρίλης, με μείωση 20% του κινδύνου για το πρωτογενές καταληκτικό σημείο νοσηρότητας/θνησιμότητας στη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σύγκριση με την εναλαπρίλη (hazard ratio [HR], 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.73–0.87; $p < 0.001$). Επιπλέον, η ανάλυση έδειξε ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα προήλθαν από τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 20% (HR, 0.80; 95% CI, 0.71–0.89; $p < 0.001$) και των νοσηλειών λόγω καρδιακής

ανεπάρκειας, που μειώθηκαν κατά 21% (HR, 0.79, 95% CI, 0.71–0.89; $p < 0.001$). Η συνολική θνητότητα μειώθηκε κατά 16% στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης συγκριτικά με αυτούς που έλαβαν εναλαπρίλη (HR, 0.84, 95% CI, 0.71–0.93, $p < 0.001$). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν επίσης σημαντική μείωση της πιθανότητας αιφνίδιου θανάτου κατά 20% και θανάτου λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας κατά 21%. Η ποιότητα ζωής, όπως καταγράφηκε στο σκορ KCCQ, βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σχέση με την ομάδα της εναλαπρίλης. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης είχε γενικά καλή ανοχή στον πληθυσμό της μελέτης. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίστηκε στον πληθυσμό της μελέτης ο οποίος έλαβε το συνδυασμό σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, ήταν η συμπτωματική υπόταση. Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η υπερκαλιαιμία και ο βήχας δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές. Αν και το αγγειοοίδημα παρατηρήθηκε σε περισσότερους ασθενείς της ομάδας σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (19 ασθενείς έναντι 10), η συχνότητά του ήταν γενικά χαμηλή και στα δύο φάρμακα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε δυσλειτουργία των αεραγωγών ή δεν χρειάστηκε μηχανική υποστήριξη λόγω αγγειοοιδήματος (31).

2.2. Μελέτη PIONEER-HF

Η μελέτη PARADIGM-HF ανέδειξε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ωστόσο υπήρξαν ακόμη ανοιχτά ζητήματα γύρω από τη χρήση αυτής της θεραπείας. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη αυτή λάμβαναν ήδη θεραπεία με ACEI ή ARB κατά την έναρξή της και όλοι ήταν κλινικά σταθεροί. Αντίθετα, η μελέτη PIONEER-HF αποσκοπούσε στη σύγκριση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης έναντι της εναλαπρίλης σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν λόγω οξείας επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Ως προϋπόθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη PIONEER-HF, ήταν η διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης αγγειοδραστικών φαρμάκων και η σταθεροποίηση της δόσης του διουρητικού. Η συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών έπρεπε να είναι τουλάχιστον 100 mmHg, με μέση τιμή 118 mmHg για το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Οι ασθενείς με ΣΑΠ άνω των 120 mmHg ξεκίνησαν με δόση 49/51 mg σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ή 5 mg εναλαπρίλης, δύο φορές την ημέρα, ενώ οι ασθενείς με ΣΑΠ μεταξύ 100-120 mmHg ξεκίνησαν με 2,5 mg εναλαπρίλη ή 24/26 mg σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη, επίσης δύο φορές την ημέρα. Σε αντίθεση με τη μελέτη

PARADIGM-HF, όπου όλοι οι ασθενείς έπαιρναν ACEI ή ARB κατά την έναρξη, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς στην PIONEER-HF δεν λάμβαναν τέτοια φάρμακα κατά την τυχαιοποίηση. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης PIONEER-HF ήταν η μεταβολή στη συγκέντρωση του NT-proBNP στις 4 και 8 εβδομάδες. Παρά τη μείωση των επιπέδων NT-proBNP στην ομάδα που έλαβε εναλαπρίλη, η μείωση ήταν ταχύτερη και πιο έντονη στους ασθενείς που έλαβαν σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη, με διαφορές να παρατηρούνται σε όλα τα χρονικά σημεία μετά την έναρξη της θεραπείας. Εξετάστηκε επίσης ένας συνδυασμός κλινικών συμβάντων, όπως ο θάνατος, η επανεισαγωγή για καρδιακή ανεπάρκεια, η εμφύτευση συσκευής υποστήριξης αριστερής κοιλίας ή η ένταξη στον κατάλογο για μεταμόσχευση καρδιάς. Στο χρονικό διάστημα των οκτώ εβδομάδων παρακολούθησης, ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων ήταν 46% χαμηλότερος στην ομάδα ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό σακουμιπρίλης/βαλσαρτάνης σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εναλαπρίλη (HR, 0,54, 95% CI, 0,37–0,79, $p=0,001$). Ιδιαίτερα, οι ασθενείς με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη παρουσίασαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα επανεισαγωγής για καρδιακή ανεπάρκεια, το οποίο συμφωνεί με τα αποτελέσματα από μία υπομελέτη της PARADIGM-HF, που έδειξε παρόμοια αποτελέσματα για τη μείωση επανεισαγωγών. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τα ποσοστά επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, υπερκαλιαιμίας, υπότασης και αγγειοοιδήματος δεν παρουσίασαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, δείχνοντας την καλή ανεκτικότητα και ασφάλεια της έναρξης της θεραπείας σε νοσοκομειακό περιβάλλον (32-33).

3. Κεφάλαιο 3- Αναστολή αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης σε ασθενείς με HFmrEF και HFpEF

3.1. Μελέτη PARAMOUNT

Η μελέτη PARAMOUNT αποτέλεσε την πρώτη δημοσιευμένη μελέτη φάσης 2, στην οποία δοκιμάστηκε η αναστολή της αγγειοτενσίνης-νεπριλυσίνης σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\geq 45\%$. Συγκεκριμένα, η μελέτη PARAMOUNT ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη φάσης 2, που περιλάμβανε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 45% ή μεγαλύτερο, λειτουργικής κλάσης II-III κατά NYHA, και επίπεδα NT-proBNP άνω των 400 pg/mL. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν

τυχαία (1:1) για να λάβουν LCZ696 στην προδιαγεγραμμένη δόση των 200 mg δύο φορές την ημέρα ή βαλσαρτάνη 160 mg δύο φορές την ημέρα για 36 εβδομάδες. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή στο NT-proBNP (δείκτης τοιχωματικής τάσης της αριστερής κοιλίας) από την αρχή της θεραπείας μέχρι τις 12 εβδομάδες. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 266 ασθενείς, εκ των οποίων οι 134 στην ομάδα του LCZ696 και οι 132 στην ομάδα της βαλσαρτάνης. Οι τιμές του NT-proBNP μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα του LCZ696 μετά από 12 εβδομάδες σε σχέση με την ομάδα της βαλσαρτάνης. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση του μεγέθους του αριστερού κόλπου, που υποδεικνύει ανάστροφη αναδιαμόρφωση του αριστερού κόλπου, καθώς και βελτίωση της λειτουργικής κλάσης κατά NYHA μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας στους ασθενείς που έλαβαν LCZ696 σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν βαλσαρτάνη. Η χορήγηση του LCZ696 έγινε καλά ανεκτή, με ανεπιθύμητες ενέργειες που ήταν παρόμοιες με εκείνες της βαλσαρτάνης: 22 ασθενείς (15%) στην ομάδα του LCZ696 και 30 (20%) στην ομάδα της βαλσαρτάνης παρουσίασαν μία ή περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (34).

3.2. Μελέτη PARAGON-HF

Η επιτυχία της χρήσης του συνδυασμού σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με HFrEF αποτέλεσε τη βάση για την εξέταση των επιδράσεων αυτού του συνδυασμού στη θεραπεία ασθενών με HFmrEF και HFpEF. Στη μελέτη PARAGON-HF, 4.822 ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, LVEF $\geq 45\%$, αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων και ενδείξεις δομικής καρδιοπάθειας τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη στη δόση των 97/103 mg δύο φορές την ημέρα, είτε βαλσαρτάνη στη δόση των 160 mg δύο φορές την ημέρα. Όσον αφορά το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, το οποίο περιλάμβανε τον συνδυασμό καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, παρατηρήθηκε μια τάση για μείωση του (HR, 0,87, 95% CI, 0,75–1,01, $p=0,06$), η οποία αποδόθηκε κυρίως στη μείωση κατά 15% των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Τα αποτελέσματα της μελέτης PARADIGM-HF έδειξαν ότι η θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη ήταν πιο αποτελεσματική σε σχέση με την εναλαπρίλη σε όλες τις υποομάδες ασθενών. Αντίθετα, στην μελέτη PARAGON-HF παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης παρουσίασε πιο θετικά αποτελέσματα σε γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, καθώς και σε ασθενείς με

κλάσμα εξώθησης (LVEF) κάτω από τη μέση τιμή του πληθυσμού της μελέτης (EF 45-57%).. Όπως συνέβη και σε άλλες μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης, τα αποτελέσματα της PARAGON-HF επιβεβαίωσαν την ασφάλεια και την καλή ανεκτικότητα του συνδυασμού σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (35).

3.3. Post hoc ανάλυση της μελέτης PARAGON-HF

Η νοσηλεία των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια συνιστά ένα σημαντικό γεγονός στην κλινική τους πορεία. Η περίοδος που ακολουθεί τη νοσηλεία αποτελεί φάση υψηλού κινδύνου για επανεμφάνιση κλινικών συμβάντων, όπως επανεισαγωγή στο νοσοκομείο ή θάνατος. Το 2020 δημοσιεύτηκε μία post hoc ανάλυση της μελέτης PARAGON-HF, στην οποία εξετάστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης κλινικών συμβάντων και η ανταπόκριση στη θεραπεία με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε σχέση με το διάστημα από την τελευταία νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια στους ασθενείς με HFpEF ($\geq 45\%$). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το σύνθετο των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και του καρδιαγγειακού θανάτου. Από τους 4.796 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην PARAGON-HF, οι 622 (13%) συμμετείχαν στη μελέτη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή εντός 30 ημερών από την προηγούμενη νοσηλεία, οι 555 (12%) εντός 31-90 ημερών, οι 435 (9%) μέσα σε 91-180 ημέρες, οι 694 (14%) μετά από 180 ημέρες και 2.490 (52%) δεν είχαν νοσηλευτεί προηγουμένως για καρδιακή ανεπάρκεια. Στη διάρκεια της παρακολούθησης των 35 μηνών, ο κίνδυνος των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και του καρδιαγγειακού θανάτου σχετίστηκε αντίστροφα και μη γραμμικά με τον χρόνο από την προηγούμενη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ($P < 0,001$). Παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης του σχετικού κινδύνου για τα πρωτογενή συμβάντα με τη θεραπεία σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης στους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν εντός 30 ημερών (rate ratio 0.73; 95% confidence interval 0.53–0.99) σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν νοσηλευτεί ποτέ (rate ratio 1.00; 95% confidence interval 0.80-1.24). Με την χορήγηση μόνο βαλσαρτάνης, τα ποσοστά των συνολικών πρωτογενών συμβάντων ήταν 26,7 (≤ 30 ημέρες), 24,2 (31-90 ημέρες), 20,7 (91-180 ημέρες), 15,7 (> 180 ημέρες) και 7,9 (σε εκείνους που δεν είχαν νοσηλευτεί ποτέ) ανά 100 ασθενείς-έτη. Σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη, η απόλυτη μείωση του κινδύνου με τη θεραπεία σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ήταν πιο εμφανής στους ασθενείς που έλαβαν την θεραπεία σύντομα μετά τη νοσηλεία: 6,4% (≤ 30 ημέρες), 4,6% (31–90 ημέρες), 3,4%

(91–180 ημέρες), ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου σε ασθενείς που έλαβαν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη μετά από >180 ημέρες ή σε εκείνους που δεν είχαν νοσηλευτεί ποτέ (τάση μείωσης απόλυτου κινδύνου $P_{interaction}=0,050$). Συμπερασματικά, το διάστημα αμέσως μετά τη νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια είναι ιδιαίτερα κρίσιμο και τα οφέλη από τη χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με HFpEF σε αυτή την περίοδο φαίνεται να είναι ωφέλιμα σε σχέση με τη χορήγηση μόνο βαλσαρτάνης (36).

3.4. Μελέτη PARAGLIDE-HF

Η μελέτη PARAGLIDE-HF ήταν μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία σύγκρινε τη χορήγηση του συνδυασμού της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης έναντι της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με $EF > 40\%$, οι οποίοι είχαν ένα πρόσφατο επεισόδιο επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας εντός των τελευταίων 30 ημερών. Η επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας στη συγκεκριμένη μελέτη ορίστηκε ως νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, επείγουσα επίσκεψη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή εξωνοσοκομειακή επείγουσα επίσκεψη για καρδιακή ανεπάρκεια, όλες εκ των οποίων απαιτούσαν ενδοφλέβια χορήγηση διουρητικών παραγόντων. Κριτήρια εισαγωγής των ασθενών ήταν η ηλικία ≥ 18 ετών, η διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας με $EF > 40\%$ και τα αυξημένα επίπεδα νατριουρητικών πεπτιδίων ($NT\text{-}proBNP \geq 500\text{pg/mL}$ ή $BNP \geq 150\text{pg/mL}$ σε ασθενείς με φλεβοκομβικό ρυθμό, $NT\text{-}proBNP \geq 1000\text{pg/mL}$ ή $BNP \geq 300\text{pg/mL}$ σε ασθενείς με κολλική μαρμαρυγή) κατά τη διάρκεια μίας τρέχουσας νοσηλείας για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας ή εντός 30 ημερών από ένα επεισόδιο επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Απαραίτητη προϋπόθεση ένταξης των ασθενών στη μελέτη ήταν η σταθεροποίηση τους κλινικά, η οποία ορίστηκε ως συστολική αρτηριακή πίεση $> 100\text{ mm Hg}$ για τις προηγούμενες 6 ώρες, μη αύξηση των ενδοφλέβιων διουρητικών ή χρήση ενδοφλέβιων αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων εντός των τελευταίων 6 ωρών και καθόλου ενδοφλέβια χορήγηση ινóτροπων φαρμάκων για 24 ώρες πριν από την τυχαιοποίηση. Ακόμη απαραίτητο κριτήριο εισαγωγής ήταν η μη λήψη AMEA για 36 ώρες πριν την τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε τιτλοποιημένη δόση με στόχο τη δόση των 97/103 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της βαλσαρτάνης στη δόση στόχο των 160 mg δύο φορές την ημέρα. Η αρχική δόση χορήγησης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της τυχαιοποίησης καθορίστηκε με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς

δηλαδή εάν ελάμβανε ή όχι έναν ARB/ACEi αμέσως πριν από το τρέχων επεισόδιο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ή κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης μετά την απορρύθμιση. Πιο συγκεκριμένα για ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία με ACEi/ARB η δόση έναρξης θα πρέπει να ήταν το επίπεδο δόσης 1 (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 24/26 mg δύο φορές ημερησίως ή βαλσαρτάνη 40mg δύο φορές ημερησίως), για ασθενείς με εκτιμώμενο GFR >20 έως <30 mL/min/1,73 m² η δόση έναρξης θα πρέπει να βρισκόταν στο επίπεδο δόσης 1, αυτοί οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με χαμηλή δόση ACEi/ARB θα πρέπει να ξεκινούσαν στο επίπεδο δόσης 1, και τέλος για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με υψηλή δόση ACEi/ARB η δόση έναρξης ήταν το επίπεδο δόσης 2 (σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη 49/51 mg δύο φορές ημερησίως ή βαλσαρτάνη 80 mg δύο φορές ημερησίως). Η προγραμματισμένη μέγιστη διάρκεια θεραπείας ήταν έως περίπου 20 μήνες και ο τελευταίος ασθενής που τυχαιοποιήθηκε παρακολούθηθηκε για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Ο έλεγχος (screening) των ασθενών έλαβε χώρα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ή εντός 30 ημερών έπειτα από ένα επεισόδιο επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η κατά μέσο όρο αναλογική μεταβολή του NT-proBNP από την αρχική τιμή έως την τέταρτη και όγδοη εβδομάδα. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν ένα σύνθετο αποτέλεσμα που συνίσταται από: 1) το χρόνο έως τον καρδιαγγειακό θάνατο, 2) τον αριθμό και το χρόνο νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. 3) τον αριθμό και το χρόνο των επειγουσών επισκέψεων για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και 4) την αναλογική μεταβολή κατά μέσο όρο στο NT-proBNP (από την αρχική τιμή έως την τέταρτη και όγδοη εβδομάδα). Τα πρόσθετα δευτερεύοντα κλινικά καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τον συνολικό αριθμό επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών σύνθετων συμβάντων, δηλαδή τον συνολικό αριθμό νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια, επείγουσες επισκέψεις για καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιαγγειακό θάνατο και την επίπτωση ενός σύνθετου καταληκτικού σημείου επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, που ορίζεται ως νεφρικός θάνατος, φθάνοντας στο τελικό στάδιο της νεφρικής νόσου ή μείωση κατά 50% του eGFR σε σχέση με την αρχική τιμή. Σε χρονικό διάστημα περίπου τριών ετών, συνολικά 466 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε το συνδυασμό σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης (233) είτε βαλσαρτάνη (233). Τα κύρια χαρακτηριστικά των ασθενών στις δύο ομάδες ήταν πανομοιότυπα. Συνολικά, το 52% ήταν γυναίκες, το 22% ήταν μαύροι, η μέση ηλικία ήταν 70±12 έτη, η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης ήταν 55%, το 33% είχε de novo καρδιακή ανεπάρκεια, το 69,5% των ασθενών

καταχωρήθηκε (enrolled) στο νοσοκομείο, και η μέση τιμή του NT-proBNP ήταν 2.009 pg/mL. Κατά τη διάρκεια του follow-up το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο της μελέτης σε δόση πρώτου σταδίου ήταν 39%, σε δόση δεύτερου σταδίου 21%, σε δόση τρίτου σταδίου 40% και ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες ασθενών. Σχετικά με το πρωτογενές καταληκτικό σημείο, η μέση χρονική μείωση του NT-proBNP ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών οι οποίοι έλαβαν το συνδυασμό της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σύγκριση με την ομάδα της βαλσαρτάνης (ratio of change: 0.85; 95% CI:0.73-0.999; P = 0.049). Η μείωση της συγκέντρωσης του NT-proBNP ήταν εμφανέστερη ήδη από την πρώτη εβδομάδα στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σύγκριση με την ομάδα της βαλσαρτάνης. Η επίδραση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ήταν γενικά σταθερή σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με επιδείνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας έναντι της de novo HF καθώς και ως προς τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της θεραπείας (<110 mm Hg έναντι >110 mmHg). Ωστόσο, υπήρχαν ενδείξεις μεγαλύτερου αποτελέσματος της θεραπείας στην υποομάδα των ασθενών με κλάσμα εξώθησης κάτω από το φυσιολογικό (<60%) (P for interaction= 0.033). Συγκεκριμένα, ο λόγος μεταβολής ήταν 0,78 (95% CI: 0.65-0.93) στην ομάδα με κλάσμα εξώθησης ≤60% και 1,17(95% CI: 0,86-1,59) στην ομάδα με κλάσμα εξώθησης >60%. Όσον αφορά τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, το win ratio για το ιεραρχικό αποτέλεσμα ευνόησε αριθμητικά τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το συνδυασμό σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (unmatched win ratio: 1.19; 95% CI: 0.93-1.52; P = 0.16). Στην υποομάδα των ασθενών με κλάσμα εξώθησης ≤60%, παρατηρήθηκε ασύγκριτο win ratio της τάξης του 1,46(95%CI: 1,09-1,95). Σχετικά με το τον συνολικό αριθμό επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών σύνθετων συμβάντων, υπήρξαν 94 συμβάντα στην ομάδα της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και 117 συμβάντα στην ομάδα της βαλσαρτάνης με αποτέλεσμα ένα λόγο συχνότητας (rate ratio) 0,83 (95%CI:0,57-1,23). Για την υποομάδα ασθενών με EF ≤ 60%, ο λόγος συχνότητας (rate ratio) για τον συνολικό αριθμό επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών σύνθετων συμβάντων ήταν 0,61 (95%CI:0,37-1,01). Σχετικά με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας υπήρξαν 34 συμβάντα στην ομάδα σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης και 46 στην ομάδα της βαλσαρτάνης με αποτέλεσμα ένα λόγο συχνότητας (rate ratio) 0,62 (95%CI:0,25-1,56). Συμπερασματικά, μεταξύ ενός διαφορετικού πληθυσμού ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με EF >40% και έπειτα από σταθεροποίηση από ένα επεισόδιο επιδείνωσης

καρδιακής ανεπάρκειας, ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση του NT-proBNP και δυνητικά κλινικό όφελος σε σύγκριση με τη βαλσαρτάνη, με αριθμητικά λιγότερα καρδιαγγειακά και νεφρολογικά συμβάντα αλλά πιο συχνά επεισόδια συμπτωματικής υπότασης. Στην υποομάδα των ασθενών με κλάσμα εξώθησης κάτω από το φυσιολογικό, η επίδραση του φαρμάκου σχετικά με τη μείωση των νατριουρητικών πεπτιδίων και στα κλινικά αποτελέσματα φάνηκε μεγαλύτερη. Αυτά τα δεδομένα προσθέτουν βαρύτητα στα στοιχεία που υποστηρίζουν ένα δυνητικό όφελος θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη σε εκείνους τους ασθενείς με EF >40% (ιδιαίτερα σε εκείνους με EF κάτω από το φυσιολογικό), και μπορεί να επηρεάσουν μελλοντικές οδηγίες για τη χρήση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε αυτόν τον πληθυσμό, ανεξάρτητα από το πλαίσιο θεραπείας (ένταξη αγωγής ενδοноσοκομειακά ή σε εξωτερική βάση) ή τη χρονιότητα της καρδιακής ανεπάρκειας (οξεία επί χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας έναντι denovo) (37).

3.5. Συγκεντρωτική ανάλυση της μελέτης PARAGLIDE-HF και PARAGON-HF

Η μελέτη PARAGLIDE-HF έδειξε ότι τα επίπεδα των νατριουρητικών πεπτιδίων μειώθηκαν σημαντικά σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, οι οποίοι είχαν πρόσφατη επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και έλαβαν τον συνδυασμό σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν βαλσαρτάνη. Η μελέτη PARAGON-HF περιλάμβανε μία υποομάδα ασθενών με κλινικά χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα της PARAGLIDE-HF, οι οποίοι είχαν νοσηλευτεί πρόσφατα για καρδιακή ανεπάρκεια. Τα δεδομένα από τις δύο μελέτες (PARAGLIDE-HF και PARAGON-HF) συγκεντρώθηκαν με σκοπό τη βελτίωση της εκτίμησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης για τη μείωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών συμβάντων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Στην προκαθορισμένη αρχική ανάλυση, συγκεντρώθηκαν οι συμμετέχοντες της PARAGLIDE-HF (όλοι οι ασθενείς που εγγράφηκαν εντός 30 ημερών από επεισόδιο επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας) με την υποομάδα από την PARAGON-HF που είχαν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά (ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί πρόσφατα για καρδιακή ανεπάρκεια). Επίσης, συγκεντρώθηκε ολόκληρος ο πληθυσμός από τις δύο μελέτες για μια ευρύτερη εκτίμηση. Το κύριο πρωτογενές καταληκτικό σημείο αυτής της ανάλυσης ήταν το σύνθετο σύνολο των συμβάντων

επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων πρώτης και επόμενων νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και επειγουσών επισκέψεων) καθώς και του καρδιαγγειακού θανάτου. Το δευτερογενές καταληκτικό σημείο περιλάμβανε το σύνθετο σημείο για τη νεφρική λειτουργία ($\geq 50\%$ μείωση του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης, νεφρική νόσος τελικού σταδίου ή νεφρικός θάνατος). Στη μελέτη PARAGLIDE-HF συμμετείχαν ασθενείς με χαμηλότερο εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR 20 mL/min/1,73 m² έναντι 30 mL/min/1,73 m² στην PARAGON-HF) όπως επίσης και ασθενείς που δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη PARAGON-HF, όπως οι παχύσαρκοι ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος >40 kg/m², οι ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια και οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και βελτιωμένο κλάσμα εξώθησης (HFimEF). Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των συμβάντων επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας και του καρδιαγγειακού θανάτου τόσο στην πρωτογενή ανάλυση των συμμετεχόντων με πρόσφατη επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας [$n = 1088$; ποσοστό αναλογίας (RR) 0.78; 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0.61–0.99; $P = 0.042$], όσο και στη συγκεντρωτική ανάλυση όλων των συμμετεχόντων ($n = 5262$; RR 0.86; 95% CI: 0.75–0.98; $P = 0.027$). Στην ανάλυση όλων των συμμετεχόντων, η στατιστική σημαντικότητα του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου επιτεύχθηκε την ένατη ημέρα μετά την τυχαιοποίηση και τα οφέλη της θεραπείας ήταν πιο εμφανή στους ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\leq 60\%$ (RR 0,78, 95% CI 0,66–0,91) σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης (RR 1,09; 95% CI 0,86–1,40; $P_{interaction}=0,021$). Ο συνδυασμός της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερα ποσοστά στο σύνθετο τελικό σημείο για τη νεφρική λειτουργία στην πρωτογενή συγκεντρωτική ανάλυση [hazard ratio (HR) 0.67; 95% CI 0.43–1.05; $P = 0.080$] και στη συγκεντρωτική ανάλυση όλων των συμμετεχόντων (HR 0,60, 95% CI 0,44–0,83, $P = 0.002$). Αυτά τα αποτελέσματα από τις δύο μελέτες ενισχύουν τη χρήση της σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης νωρίς μετά από επεισόδιο επιδείνωσης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ιδιαίτερα σε αυτούς με LVEF κάτω από το φυσιολογικό (38).

3.6. Υποανάλυση της μελέτης PARAGLIDE-HF

Η μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (HF) μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ως πρωτοεμφανιζόμενη ή ως επιδείνωση χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Στη μελέτη PARAGLIDE-HF, μεταξύ ασθενών με κλάσμα εξώθησης >40% που σταθεροποιήθηκαν μετά από ένα επεισόδιο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας, η χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του NT-proBNP και συνδέθηκε με κλινικό όφελος συγκριτικά με τη βαλσαρτάνη. Στη συνέχεια της μελέτης PARAGLIDE-HF, πραγματοποιήθηκε προκαθορισμένη ανάλυση, η οποία διαχώρισε τους ασθενείς σε εκείνους με de novo καρδιακή ανεπάρκεια και σε εκείνους με επιδείνωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, με σκοπό να αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της χρονιότητας της καρδιακής ανεπάρκειας και της επίδρασης της θεραπείας με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Αναλύθηκε η μέση αναλογική μεταβολή του NT-proBNP από την αρχή της θεραπείας έως τις εβδομάδες 4 και 8. Ένα win ratio που αποτελείται από το χρόνο έως τον καρδιαγγειακό θάνατο, τον αριθμό και τη συχνότητα νοσηλειών με καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια παρακολούθησης, τον αριθμό και τη συχνότητα επειγουσών επισκέψεων για καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και η αναλογική μεταβολή στο NT-proBNP αξιολογήθηκε για κάθε ομάδα ασθενών. Εκ των 466 ασθενών, οι 153 (33%) είχαν πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια και οι 313 (67%) έπασχαν από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η μείωση του NT-proBNP με τη χορήγηση του συνδυασμού σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ήταν μη στατιστικά σημαντική συγκριτικά με τη χορήγηση βαλσαρτάνης στους ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη (0.82; 95%CI: 0.62-1.07) και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (0.88; 95%CI: 0.73-1.07, Pinteraction=0,66). Το win ratio ήταν υπέρ του συνδυασμού της με τη σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνης τόσο για την πρωτοεμφανιζόμενη (1,12;95%CI:0,70-1,58) όσο και για την χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (1,24;95%CI:0,89-1,71). Εν κατακλείδι, δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της χρονιότητας της καρδιακής ανεπάρκειας και της δράσης της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (39).

4. Κεφάλαιο 4- Συζήτηση

Η χορήγηση της σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFrEF) έχει αποδείξει θετικά αποτελέσματα όσον αφορά

τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας, με πλήθος κλινικών μελετών να υποδεικνύουν τα οφέλη της συγκεκριμένης θεραπείας. Ωστόσο, η χρήση της σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, είναι πιο πρόσφατη και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο ή ήπια μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFmrEF/HFpEF) αντιπροσωπεύει μια διαφορετική κλινική ομάδα από την HFrEF, και χαρακτηρίζεται από μια πιο σύνθετη παθογένεια που περιλαμβάνει μηχανισμούς όπως η διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας της καρδιάς, η αυξημένη αγγειακή αντίσταση, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η συστηματική φλεγμονή. Η διαστολική δυσλειτουργία επηρεάζει τη χαλάρωση και την πλήρωση των κοιλιών κατά την περίοδο της διαστολής. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναστέλλει την ικανότητα του αγγειακού συστήματος να ανταποκρίνεται σωστά, επηρεάζοντας τις διαδικασίες της αγγειοδιαστολής και αγγειοσυστολής. Η συστηματική φλεγμονή επιβαρύνει τη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και ενδέχεται να επηρεάσει και άλλα όργανα του σώματος. Ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης και βαλσαρτάνης αποτελεί φαρμακευτική προσέγγιση που δρα μέσω δύο διακριτών μηχανισμών. Η σακουμπιτρίλη λειτουργεί ως αναστολέας της νεπριλυσίνης, ενός ενζύμου που διασπά τα νατριουρητικά πεπτίδια, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ενίσχυση της διούρησης, της νατριούρησης και της αγγειοδιαστολής. Η βαλσαρτάνη, από την άλλη, είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και περιορίζει τη νευροορμονική ενεργοποίηση, η οποία συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση της καρδιάς και στην ανάπτυξη ίνωσης. Μέσω της αναστολής της νεπριλυσίνης και του αποκλεισμού της οδού αγγειοτενσίνης II, ο συνδυασμός σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης ενισχύει τη δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων και περιορίζει τις αρνητικές συνέπειες της αγγειοτενσίνης II, προάγοντας έτσι την αποκατάσταση της καρδιακής λειτουργίας και την ανάστροφη αναδιαμόρφωση της καρδιάς. Ωστόσο, στην HFpEF, οι ασθενείς συχνά πάσχουν από συννοσηρότητες όπως υπέρταση, αθηροσκλήρωση, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίες απαιτούν ξεχωριστές θεραπευτικές στρατηγικές (40). Παρά την αποτελεσματικότητα της σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης στην αναστροφή της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και στη βελτίωση της λειτουργίας της καρδιάς σε ασθενείς με HFrEF, τα αποτελέσματα της θεραπείας στην αντιμετώπιση της διαστολικής δυσλειτουργίας και των άλλων συννοσηροτήτων στην HFpEF δεν φαίνεται να είναι εξίσου ευνοϊκά. Επιπροσθέτως, η περιορισμένη θεραπευτική απόκριση στην χορήγηση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

(LVEF) άνω του 55% ενδέχεται να σχετίζεται με ποικίλους παράγοντες. Οι αναστολές νευροορμονών μπορεί να είναι αποτελεσματικοί σε όλο το φάσμα των ασθενών με συστολική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των φυσιολογικών επιπέδων κλάσματος εξώθησης, ωστόσο η δράση τους μπορεί να είναι λιγότερο έντονη σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία. Επιπλέον, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (HF) στο ανώτερο εύρος του LVEF ενδέχεται να έχουν ιδιαίτερες παθολογικές διαδικασίες που συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου ή να διακατέχονται από μια εντελώς διαφορετική πάθηση. Ειδικότερα, η αμυλοείδωση παρατηρείται στο 15% έως 20% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, και ενδέχεται να είναι πιο συχνή στα ανώτερα επίπεδα του LVEF (41). Οι τελευταίες κλινικές μελέτες που εξετάζουν τη χρήση της σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης σε ασθενείς με HFmrEF και HFpEF δείχνουν ότι η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τα συμπτώματα και τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών, με παράλληλη μείωση των νοσηλείων. Περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για να κατανοήσουμε πλήρως τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη ασκεί τα οφέλη της σε αυτήν την ομάδα ασθενών, καθώς και για να καθοριστεί η βέλτιστη δόση και διάρκεια της θεραπείας. Επίσης, η διαχείριση των ασθενών με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας απαιτεί αυξημένη προσοχή, καθώς η έγκαιρη και σωστή χορήγηση της σακουμπιτρίλης-βαλσαρτάνης μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη επιβίωση και λιγότερες νοσηλείες.

5. Κεφάλαιο 5- Συμπεράσματα

Η σακουμπιτρίλη-βαλσαρτάνη έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της HFrEF μέσω μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Η χρήση της σε ασθενείς με ήπια μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης συμβάλλει στη μείωση των νοσηλείων λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και των καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών. Η χορήγηση της σε ασθενείς με επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα και θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε μεγαλύτερες, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά της σε αυτόν τον πληθυσμό.

Βιβλιογραφία

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Vol. 42, European Heart Journal. Oxford University Press; 2021. p. 3599–726.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 145, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E876–94.
3. Tsutsui H, Ide T, Ito H, Kihara Y, Kinugawa K, Kinugawa S, et al. Jcs/jhfs 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Circulation Journal. 2021;85(12):2252–91.
4. Teramoto K, Teng THK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CSP. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Vol. 8, Cardiac Failure Review. Radcliffe Medical Media; 2022.
5. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, McCulloch AD, Blaxall BC, Agarwal R, et al. Research Priorities for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. Circulation. 2020 Mar 24;141(12):1001–26.
6. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.
7. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
8. fda, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
9. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Vol. 118, Cardiovascular Research. Oxford University Press; 2022. p. 3272–87.
10. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Vol. 17, Nature Reviews Cardiology. Nature Research; 2020. p. 559–73.
11. Roh J, Hill JA, Singh A, Valero-Muñoz M, Sam F. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Heterogeneous Syndrome, Diverse Preclinical Models. Vol. 130, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 1906–25.
12. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007 Aug 21;50(8):768–77.
13. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017 Dec 1;19(12):1574–85.
14. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017 Oct 1;19(10):1242–54.
15. Fonarow GC, Yancy CW, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, et al. Heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. Circ Heart Fail. 2008;1(2):98–106.
16. Joseph P, Dokainish H, McCready T, Budaj A, Roy A, Ertl G, et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. Am Heart J. 2020 Sep 1;227:56–63.
17. Clare G, Nyiri P. Primary care in the Calais Jungle. BJGP Open. 2017 Apr 1;1(1).
18. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. Vol. 19, Nature Reviews Cardiology. Nature Research; 2022. p. 100–116.
19. Nielsen OW, Køber L, Torp-Pedersen C. Heart failure with preserved ejection fraction: Dangerous, elusive, and difficult. Vol. 29, European Heart Journal. 2008. p. 285–7.

20. Raja DC, Samarawickrema I, Das S, Mehta A, Tuan L, Jain S, et al. Long-term mortality in heart failure with mid-range ejection fraction: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2022 Dec 1;9(6):4088–99.
21. Liang M, Bian B, Yang Q. Characteristics and long-term prognosis of patients with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: A systemic review and meta-analysis. Vol. 45, *Clinical Cardiology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 5–17.
22. Tomasoni D, Adamo M, Metra M. June 2023 at a glance: focus on worsening heart failure, heart failure with preserved ejection fraction and valvular heart disease. Vol. 25, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2023. p. 773–5.
23. Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, Ezekowitz JA, Lam CSP, Lund LH, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. Vol. 81, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2023. p. 413–24.
24. Pascual-Figal D, Bayés-Genis A, Beltrán-Troncoso P, Caravaca-Pérez P, Conde-Martel A, Crespo-Leiro MG, et al. Sacubitril-Valsartan, Clinical Benefits and Related Mechanisms of Action in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. A Review. Vol. 8, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Frontiers Media SA; 2021.
25. Muinzel T, Kurz S, Holtz J, Busse R, Steinhauer H, Just H, et al. Clinical Investigation Neurohormonal Inhibition and Hemodynamic Unloading During Prolonged Inhibition of ANF Degradation in Patients With Severe Chronic Heart Failure [Internet]. Available from: <http://ahajournals.org>
26. McClean DR, Ikram H, Mehta S, Thomas Heywood J, Rousseau MF, Niederman AL, et al. Vasoepitidase Inhibition With Omapatrilat in Chronic Heart Failure: Acute and Long-Term Hemodynamic and Neurohumoral Effects. 2002.
27. D’Elia E, Iacovoni A, Vaduganathan M, Lorini FL, Perlini S, Senni M. Neprilysin inhibition in heart failure: mechanisms and substrates beyond modulating natriuretic peptides. Vol. 19, *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 710–7.
28. Khan Z, Gholkar G, Tolia S, Kado H, Zughaib M. Effect of sacubitril/valsartan on cardiac filling pressures in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Int J Cardiol.* 2018 Nov 15;271:169–73.
29. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: Meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jul 1;8(13).
30. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
31. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 Sep 11;371(11):993–1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
32. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine.* 2019 Feb 7;380(6):539–48.
33. Mentz RJ, O’Brien EC. Can 2 Pills a Day Keep Readmission Away? Sacubitril/Valsartan to Reduce 30-Day Heart Failure Readmissions*.
34. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012;380(9851):1387–95.
35. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2019 Oct 24;381(17):1609–20.
36. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, Anker SD, Perrone S V., Janssens S, et al. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jan 28;75(3):245–54.

37. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, Morrow DA, Sarwat S, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Jul 4;82(1):1–12.
38. Greene SJ, Fonarow GC. Targeting sacubitril/valsartan for heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. Vol. 44, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2023. p. 2994–7.
39. Murray EM, Cyr D, Fudim M, Ward JH, Hernandez AF, Lepage S, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan vs Valsartan in De Novo vs Acute on Chronic HFpEF and HFmrEF. *JACC: Advances*. 2024 Jun 1;3(6).
40. Stoicescu, L., Crişan, D., Morgovan, C., Avram, L., & Ghibu, S. (2024). Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 25, Issue 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms25020794>
41. Solomon, S. D., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Packer, M., Zile, M., Swedberg, K., Rouleau, J., Pfeffer, M. A., Desai, A., Lund, L. H., Kober, L., Anand, I., Sweitzer, N., Linssen, G., Merkely, B., Luis Arango, J., Vinereanu, D., Chen, C. H., Senni, M., ... McMurray, J. J. V. (2020). Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*, 141(5), 352–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586>

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ - ΚΑΡΔΙΟ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ - ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ
ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

<https://www.med.uth.gr/msc.cardio>