

Emerging drugs for heart failure

Novšie farmakologické prístupy k liečbe srdcového zlyhávania

Gonçalvesová E

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, NÚSCH, a.s., Bratislava, Slovenská republika

Gonçalvesová E. **Emerging drugs for heart failure.** Cardiology Lett. 2015;24(6):445–450

Abstract. Pharmacological treatment of heart failure has changed only very slightly during the last ten years. From the large number of drugs that were studied for the treatment of chronic heart failure only ivabradin has attained clinical use. Currently, there are tens of new molecules in various stages of development. Most is expected from the research on new drugs for the treatment of acute heart failure and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. For these patients or clinical situations we still do not have drugs that have scientifically been shown to be effective, particularly in terms of positive impact on patients' survival. In the near future approval for clinical usage of LCZ696 is pending. LCZ 696 is a combination of the angiotensin receptor blocker valsartan and neprilysin inhibitor. The extensive clinical trial (PARADIGM-HF) has shown that LCZ696 in patients with chronic heart failure based on left ventricular systolic dysfunction significantly reduces the number of deaths from cardiovascular causes, or hospitalization for heart failure. The study was stopped prematurely at a median follow-up of 2.7 years because of the clear benefit from the use of LCZ696. In this review article substantial information on other substances such as serelaxin, guanylcyclase stimulators, natriuretic peptide analogues, omecamtiv mecarbil, albiglutide, poloxamer 188 and istaroxime is also summarized Fig. 3, Tab. 1, Ref. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: heart failure – emerging drugs – LCZ696

Gonçalvesová E. **Novšie farmakologické prístupy k liečbe srdcového zlyhávania.** Cardiology Lett. 2015;24(6):445–450

Abstrakt. Farmakologická liečba srdcového zlyhávania (SZ) sa v ostatných desiatich rokoch menila len minimálne. Z množstva nových skúmaných liekov na chronické srdcové zlyhávania sa do používania presadil jedine ivabradín. V súčasnosti je v rôznych fázach vývoja niekoľko desiatok nových molekúl. Najviac sa očakáva od výskumu nových látok, ktoré by mali „vstúpiť“ do liečby akútneho srdcového zlyhávania a SZ so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory. Pre tieto skupiny pacientov, respektíve klinické situácie, stále nemáme lieky, ktoré by mali vedecky preukázaný účinok, predovšetkým v zmysle pozitívneho dopadu na prežívanie pacientov. V najbližšom období sa očakáva, že do klinického použitia vstúpi látka známa doteraz s názvom LCZ 696. LCZ 696 je kombinácia blokátora receptora pre angiotenzín II – valsartanu a inhibítora neprilyzínu. Rozsiahla klinická skúška (PARADIGM-HF) preukázala, že LCZ 696 u chorých s chronickým SZ a systolickou dysfunkciou ľavej komory významne znižuje počet úmrtí z kardiovaskulárnych príčin alebo hospitalizácií pre srdcové zlyhávania. Klinické skúšanie bolo predčasne zastavené pri mediáne sledovania 2,7 roka, pretože sa zistil jasný prínos z užívania LCZ 696. V prehľadnom článku sú zhrnuté aj základné informácie o iných látkach, ako sú serelaxín, stimulatory guanylcyklázy, analógy nátriumuretických peptidov, omecamtiv mecarbil, albiglutide, poloxamér 188 a istaroxime. Obr. 3, Tab. 1, Lit. 18, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávania – nové lieky – LCZ 696

Epidemiologické charakteristiky srdcového zlyhávania (SZ) a potreba opakovaných hospitalizácií vytvárajú tlak a racionálne predpoklady pre neutíchajúcu snahu o vývoj nových farmák schopných zasiahnuť do prirodzeného vývoja ochorenia, znížiť mortalitu, morbiditu a zlepšiť kvalitu života. V oblasti SZ je v súčasnosti v porovnaní s ostatnými oblasťami kardiovaskulárnej medicíny evidovaných najviac molekúl v rôznych fázach klinického skúšania (1) (obrázok 1).

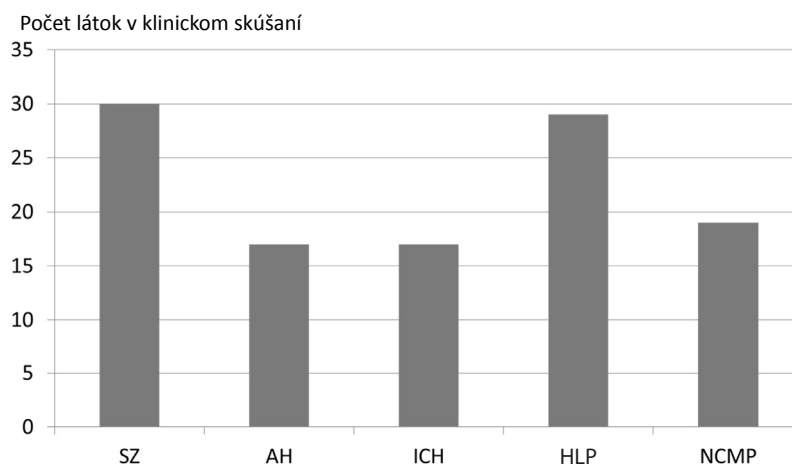
Vývoj nových farmák a ich skúšanie v klinickej praxi sa odvíja od správneho definovania cieľov na všetkých úrovniach a poznania podstaty dejov od úrovne subcelulárnej až po úroveň celopopulačnú. Klinické skúšanie nových farmakologických prístupov je čoraz komplikovanejšie, pretože „nový“ liek si môže nájsť svoje miesto prakticky len spolu s látkami, ktoré už majú dokázaný klinický prínos.

Najviac sa očakáva od výskumu nových látok, ktoré by mali „vstúpiť“ do liečby akútneho srdcového zlyhávania a SZ so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory. Pre tieto skupiny pacientov, respektíve klinické situácie stále nemáme látky, ktoré by mali vedecky preukázaný účinok, predovšetkým v zmysle pozitívneho vplyvu na prežívanie pacientov. Ďalším prístupom vo vývoji farmakoterapie SZ je snaha o individualizáciu liečby a vývoj liekov určených preferenčne pre skupiny pacientov s určitými komorbiditami alebo inými špecifikami, napríklad pre pacientov so SZ a renálnou dysfunkciou, anémiou, diabetom, pľúcnou hypertenziou alebo pokročilé ochorenie s kachexiou. Tento prehľadový článok je zameraný predovšetkým na novšie molekuly, ktoré sú už v pokročilejších fázach klinického skúšania alebo čakajú na registráciu.

LCZ 696

LCZ 696 je kombinácia blokátora receptora pre angiotenzín II – valsartanu a inhibítora neprilyzínu. Neprilyzín je neutrálna endopeptidáza, ktorá degraduje viaceré vazoaktívne peptidy, vrátane nátriumuretických peptidov, bradykinínu a adrenomedulínu. Inhibícia tejto neutrálnej endopeptidázy zvyšuje hladiny týchto látok, ktoré vyrovňávajú neurohormonálnu hyperaktiváciu pozorovanú pri SZ. Je dobre známe, že práve dlhodobá aktivácia neurohormonálneho systému sa pri SZ podieľa na vazokonstrikcii, retencii sodíka a na maladaptatívnej remodelácii myokardu. Kombinovaná blokáda ACE a neprilyzínu je liečebný koncept známy už niekoľko rokov. Látka s týmito vlastnosťami (omapatrilát) bola u pacientov so SZ na podklade systolickej dysfunkcie testovaná vo veľkej klinickej štúdii OVERTURE, no napriek naznačenému klinickému prínosu nespĺnila očakávania, lebo jej podávanie bolo spojené s výskytom závažných angioedémov (2).

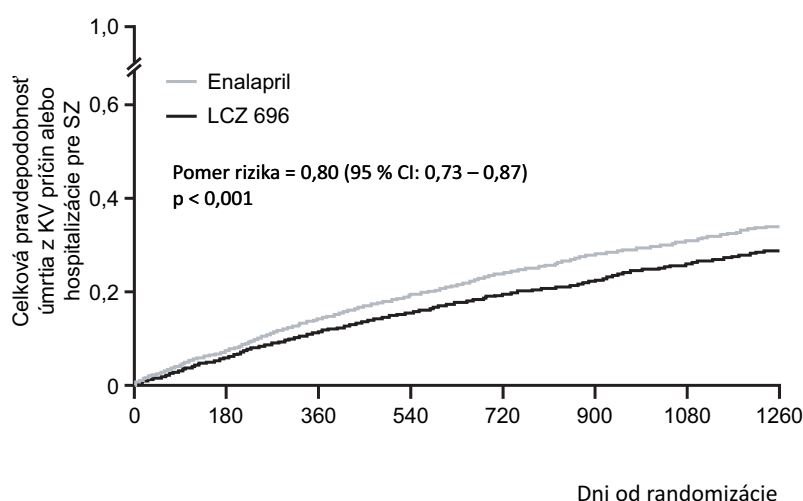
LCZ 696, ktorý sa skladá z inhibítora neprilyzínu (sacubitril) (AHU377) a valsartanu. Vytvorený bol tak, aby sa minimalizovalo riziko závažných angioedémov. Blokátory receptora pre angiotenzín na rozdiel od ACE inhibítorov nebránia degradácii bradykinínu a s ním spojených vazoaktívnych peptidov, čo znižuje pravdepodobnosť vzniku angioedémov. V menších štúdiách zameraných na hypertenziu a SZ so zachovanou ejekčnou frakciou LK sa ukázalo, že hemodynamický a neurohormonálny efekt LCZ 696 je väčší ako pri izolovanej blokáde receptora pre angiotenzín (3). Na základe týchto výskumov sa začala rozsiahla klinická skúška (PARADIGM-HF), cieľom ktorej bolo vyhodnotiť dlhodobý efekt LCZ 696 na morbiditu a mortalitu pacientov so SZ



Obrázok 1 Počty molekúl v klinickom skúšaní pri jednotlivých kardiovaskulárnych ochoreniach. (Modifikované podľa 1)

Figure 1 Number of drugs for cardiovascular diseases in clinical trials. (Modified according to 1).

SZ – srdcové zlyhávanie (*heart failure*), AH – artériová hypertenzia (*arterial hypertension*), ICH – ischemické choroby (*ischemic diseases*), HLP – hyperlipoproteinémia (*hyperlipoproteinemias*), NCMP – náhle cievne mozgové príhody (*stroke*)



Obrázok 2 Redukcia relatívneho rizika úmrtia a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie u pacientov so SZ na podklade systolickej dysfunkcie ľavej komory liečených LCZ 696 v porovnaní s enalaprilom. (Modifikované podľa 3)

Figure 2 Relative risk reduction of death or hospitalization for heart failure in patients with heart failure based on left ventricular systolic dysfunction – LCZ 696 vs. Enalapril (Modified according to 3)

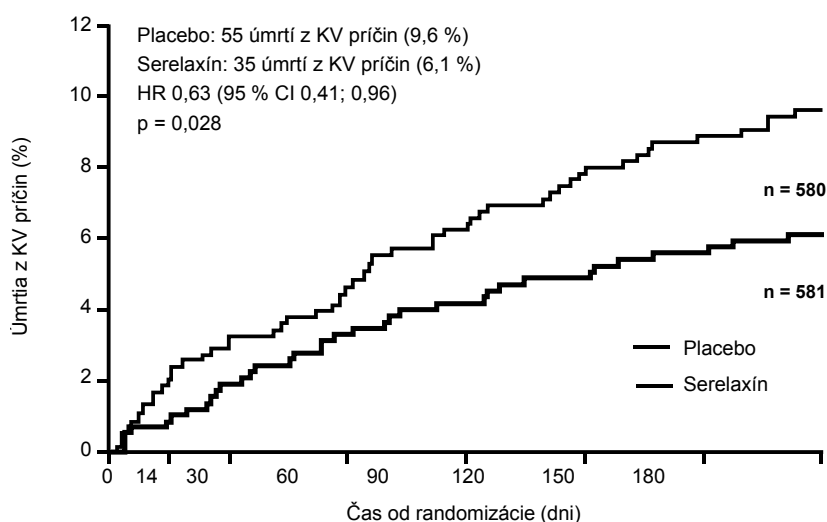
a redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory v porovnaní s enalaprilom. V tejto dvojito zaslepenej klinickej štúdii bolo 8 442 pacientov vo funkčnej triede NYHA II-IV a EF LK menej ako 40 % randomizovaných do ramena užívajúceho LCZ 696 (do 200 mg dvakrát denne) alebo enalapril (10 mg dvakrát denne). Primárne sledovaným ukazovateľom boli úmrtia z kardiovaskulárnych príčin alebo hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie. Preddefinované boli aj iné sledované parametre, ako napríklad úmrtie z akejkoľvek príčiny. Klinické skúšanie bolo predčasne zastavené pri mediáne sledovania 2,7 roka, pretože sa zistil jasný prínos z užívania LCZ 696. Pri podávaní LCZ 696 sa dokázalo zníženie relatívneho rizika výskytu primárne sledovaného ukazovateľa o 20 %, úmrtia z akejkoľvek príčiny o 16 % a úmrtia z kardiovaskulárnych príčin o 20 % (**obrázok 2**). Rovnako sa pri podávaní LCZ 696 ukázal pokles počtu hospitalizácií pre SZ a zmiernenie symptómov SZ. Tento efekt bol konzistentný naprieč všetkými preddefinovanými podskupinami. V skupine pacientov užívajúcich LCZ 696 bolo viac epizód hypotenzie a nezávažných angioedémov, na druhej strane sa však zriedkavejšie pozorovalo zhoršenie renálnych funkcií, hyperkaliémia a kašeľ. Tieto boli častejšie u pacientov užívajúcich enalapril. Výsledky tejto štúdie možno považovať za zásadný prielom v liečbe pacientov s chronickým SZ a systolicou dysfunkciou ľavej komory, pretože dávajú vedecký podklad na to, aby sa používanie ACE inhibítorov a ARB nahradilo touto novou molekulou, čo bude určite v najbližších rokoch meniť liečbu chronického SZ.

V súčasnosti prebieha ďalšia rozsiahla klinická skúška s LCZ 696, ktorá skúma efekt LCZ 696 na mortalitu a morbiditu u chorých so SZ a zachovanou ejekčnou frakciou ľavej

komory (PARAGON). Doterajšie klinické výskumy ukázali významný pokles NTproBNP u pacientov so SZ a zachovanou EF LK, ktorí dostávali LCZ 696 v porovnaní s pacientmi užívajúcimi valsartan (4). Zistilo sa tiež, že u pacientov so SZ so zachovanou ejekčnou frakciou, ktorí dostávali LCZ696, došlo k miernejšiemu zhoršeniu renálnych funkcií po 36 týždňoch liečby, v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali valsartan. Na druhej strane došlo k vzostupu pomeru koncentrácie albumínu a kreatinínu v moči (5).

Serelaxín

Relaxín 2 je prirodzený peptid, ktorý moduluje činnosť kardiovaskulárneho systému počas gravidity, systémovú a renálnu vazodilatáciu a zvyšuje arteriálnu komplianciu. Ukazuje sa, že má aj ľahký inotropný efekt a neovplyvňuje venózný tonus (na rozdiel od nitrátov). Jestvujú dôkazy z experimentálnych a menších klinických pozorovaní o jeho pozitívnom účinku na renálne funkcie, pravdepodobne pre priaznivý efekt na renálnu mikrocirkuláciu (**tabuľka 1**). V klinických aplikáciách rekombinantného ľudského relaxínu-2 (serelaxín) u chorých so SZ a redukovanou EF LK sa zistilo, že zvyšuje srdcový výdaj, znižuje systémovú vaskulárnu rezistenciu, tlak v pľúcnickej cirkulácii, aj hladiny NT-proBNP. V štúdii RELAX u chorých s akútnym SZ sa serelaxín pridával k štandardnej liečbe a sledoval sa jeho efekt na zmiernenie dýchavice a ďalších klinických ukazovateľov. Zlepšenie dýchavice pri podávaní serelaxínu sa preukázalo len jedným v dvoch zvolených skórovacích systémoch. Serelaxín nevedel k zníženiu počtu hospitalizácií, avšak u pacientov, ktorí dostali serelaxín sa



Obrázok 3 Redukcia úmrtí z kardiovaskulárnych príčin do 180 dní po liečbe akútneho srdcového zlyhávania serelaxínom v porovnaní s placebom. (Modifikované podľa 5)

Figure 3 Reduction in cardiovascular death through day 180 with serelaxin in patients with acute heart failure. (Modified according to 5)

počas 180 dní preukázalo zníženie celkovej mortality o 37 % (obrázok 3). Toto zistenie viedlo k iniciácii ďalšieho rozsiahleho klinického skúšania (RELAX II), ktoré v súčasnosti prebieha a má dať odpoveď na otázku efektu podávania serelaxínu na mortalitu a morbiditu chorých s akútnym SZ (6).

Stimulátory guanylycyklázy (riociguat, vericiguat, cinaciguat)

Posilnenie cesty vzniku a účinku cyklického guanozín monofosfátu (cGMP) je jedným z možných terapeutických cieľov pri SZ so zachovanou aj redukovanou EFEK. Dysfunkcia endotelu a oxidačný stres, ktoré sprevádzajú SZ, vedú k zníženej dostupnosti oxidu dusnatého (NO), čo má za následok

nedostatočnú stimuláciu solubilnej guanylycyklázy (sGC) a zníženie syntézy cGMP. Dostatočná koncentrácia kontraregulačného cGMP má esenciálnu úlohu pre normálnu funkciu ciev aj myokardu. Táto patofyziologická cesta nie je priamo ovplyvnená liekmi v súčasnosti používanými pre SZ (ACE inhibítory, betablokátory, mineralokortikoidové antagonizanty). Priame sGC stimulátory poskytujú možnosť ovplyvniť pozitívne deficit sGMP, pozorovaný pri progredujúcom SZ s potenciálom účinku v celom spektre syndrémov srdcového zlyhávania. V experimentálnych podmienkach stimulátory sGC spôsobovali odľahčenie práce myokardu a zlepšovali renálnu perfúziu aj renálne funkcie. Prvé klinické skúsenosti sú s riociguatom u chorých s pľúcnou hypertenziou spôsobenou dysfunkciou ľavej komory (7). Riociguat u chorých so SZ a pľúcnou hypertenziou síce neviedol k poklesu tlaku v pľúcnicu, ale zvyšoval srdcový index bez signifikantného zníženia systémového tlaku. Zaznamenalo sa tiež zlepšenie kvality života (8). Cinaciguat sa podáva i. v. a skúšal sa pri akútnom SZ. Viedol k početným hypotenzným epizódam, a preto boli ďalšie skúšky zastavené (9). Rozsiahle klinické skúšky (program SOCRATES) sa začali aj vericiguatom u pacientov so SZ s redukovanou aj zachovanou EF ľavej komory (10).

Analógy nátriumuretických peptidov (ularitide, cenderitide)

Ularitide je syntetický analóg urodilatínu, člena rodiny nátriumuretických peptidov typu A (ANP). Prvé výskumy ukázali pozitívny hemodynamický účinok, zvýšenie diurézy a nátriumurézy v experimentálnom a klinickom akútnom SZ.

Tabuľka 1 Hemodynamické účinky serelaxínu

Table 1 Haemodynamic effects of serelaxin

Parameter	Efekt serelaxínu (Effect of serelaxin)
Systémový vaskulárny odpor (dyn.s.cm ²) (Systemic vascular resistance)	↓
Srdcový výdaj (l/min) (Cardiac Output)	↑
Celková artériová compliance (ml/mm Hg) (Total arterial compliance)	↑
Renálny vaskulárny odpor (dyn.s.cm ²) (Renal vascular resistance)	↓
Prietok krvi obličkami (ml/min/1,73 m ²) (Renal blood flow)	↑
Clearance kreatinínu (ml/min/1,73 m ²) (Creatinin clearance)	↑

V súčasnosti prebiehajúca štúdia TRUE-AHF sa zameriava na vyhodnotenie jeho dopadu na účinnosť a bezpečnosť u chorých s akútne dekompenzovaným srdcovým zlyháváním.

Cenderitide je chimerický nátriumuretický peptid vytvorený tak, aby spájal vazodilatačné vlastnosti C-nátriumuretického peptidu (CNP) a pozitívne reálne účinky D-nátriumuretického peptidu. Zvyšuje nátriumurézu a diurézu a súčasne spôsobuje supresiu účinku plazmatického aldosterónu. Prebiehajú klinické štúdie, ktoré hodnotia jeho efekt pri akútnom SZ (11).

Omecamtiv mecarbil

Omecamtiv mecarbil je nová lieková skupina, ktorá sa zaraďuje k látkam s pozitívne inotropným účinkom. Mechanizmus pôsobenia sa zakladá na zvýšení efektivity vytvárania myozínových mostíkov pri kontrakcii, a preto sa OM opisuje ako myozínový aktivátor. Molekulárna podstata kontrakcie myokardu sa zakladá na vytvorení dočasných premostení medzi vláknami aktínu a myozínu. Začiatková slabá väzba medzi aktínom a myozínom prechádza do silného spojenia, ktorého výsledkom je kontrakcia. Myozínové aktivátory zvyšujú počet prechodov zo slabých do silných väzieb. Znamená to, že kontrakcia je silnejšia a trvá dlhšie, pretože sa pri nej vytvára viac aktino-myozínových mostíkov. Dôležitým rozdielom medzi OM a dnešnými inotropikami je skutočnosť, že OM znižuje srdcovú frekvenciu a nezvyšuje nároky myokardu na kyslík (12).

Prvé klinické skúsenosti u chorých so stabilizovaným SZ preukázali zlepšenie ejekčnej frakcie ľavej komory, objemov komory na konci systoly aj diastoly, ľahký pokles srdcovej frekvencie a nevýznamný pokles systémového tlaku (13). Ďalšie poznatky priniesla štúdia ATOMIC-AHF (doteraz časopisecky nepublikovaná), v ktorej sa skúmalo podávanie OM u chorých s akútnym srdcovým zlyháváním. Pri vyšších dávkach sa pozoroval rýchlejší ústup dýchavice. OM nezvyšoval srdcovú frekvenciu a spôsoboval len nevýznamný pokles tlaku krvi (14). Z doterajších klinických skúseností sa zdá, že vo vysokých dávkach OM môže spôsobovať ischémiu myokardu a zvyšovať riziko infarktu myokardu. Toto by sa dalo vysvetliť skrátením diastoly na úkor predĺženia systoly, ktoré spôsobuje OM. Zatiaľ sa však uznáva, že OM má prijateľný bezpečnostný profil na to, aby sa mohol ďalej klinicky skúmať. OM možno podávať aj v perorálnej forme. Toto umožňuje jeho používanie aj v súvislosti s chronickým SZ na podklade systolickej dysfunkcie ľavej komory. Klinické skúšanie s akronymom COSMIC-HF začalo aj v tejto skupine pacientov.

Albiglutide

Ukazuje sa, že jedným z faktorov, ktoré majú podiel na vzniku a progresii SZ, je neschopnosť srdca utilizovať glukózu

ako energetický zdroj. Glukagónu podobný peptid (GLP-1) je hormón uvoľňovaný z čreva v odpovedi na prítomnosť potravy. GLP-1 a jemu podobné peptidy môžu zlepšovať funkciu myokardu prostredníctvom zvýšenia utilizácie glukózy. Albiglutide je proteín podobný GLP-1, ktorý v experimente preukázal pozitívny vplyv na systolickú funkciu ľavej komory aj hemodynamické parametre SZ. Podáva sa subkutánne jedenkrát týždenne. Predpokladá sa, že jeho použitie by malo byť efektívne predovšetkým u chorých so SZ a diabetom. V súčasnosti je v začiatkových fázach klinického skúšania (15).

Poloxamér 188

Poloxamér 188 (P188) je neiónový lineárny kopolymér, ktorý FDA povolila pred viac ako 50 rokmi ako liečebný prípravok znižujúci viskozitu krvi pri transfúzii. Najlepšie dokumentovanou vlastnosťou P188 je jeho schopnosť „opravovať“ poškodené membrány buniek. Mechanizmus účinku nie je úplne známy, ale zdá sa, že tento polymér s lipidovým charakterom sa dokáže inkorporovať do bifosfolipidovej vrstvy bunkových membrán, a tento proces je indukovaný zvýšeným napätím povrchovej lipidovej membrány. Podanie poloxaméru pri SZ môže zlepšiť štruktúru bunkovej membrány kardiomyocytu a zabrániť tak vzniku trhlín a úniku cytosólu, znížiť koncentráciu intracelulárneho kalcia, ako aj brániť remodelácii myokardu. V súčasnosti prebieha 2. fáza klinického výskumu použitia poloxaméru 188 pri akútnom SZ (16).

Istaroxime

Istaroxime je látka, ktorá zlepšuje kontraktilitu myokardu, zásahom do intracelulárneho transportu kalcia, porucha ktorého je jedným z najdôležitejších mechanizmov vzniku a progresie systolickej dysfunkcie myokardu. Zatiaľ čo v súčasnosti rozšírené farmakologické prístupy k liečbe SZ sú zamerané na potlačenie symptómov a neurohormonálnej aktivácie, istaroxime zasahuje do subcelulárnej úrovne dysfunkčného kardiomyocytu (17). Znížená kontraktilita je pri chronickom SZ spôsobená porušenou výmenou Ca^{2+} medzi sakroplazmou a sakroplazmatickým retikulom (SR). Ca^{2+} ATPáza 2a sarkoplazmatického retikula (SERCA2a) sprostredkuje v kardiomyocytoch spätné vychytávanie Ca^{2+} . V zlyhávajúcom srdci je aktivita SERCA2a signifikantne znížená, čo sa prejavuje zníženou schopnosťou intracelulárneho vychytávania Ca^{2+} . SERCA2a teda má hlavnú úlohu pre elektrofyziologickú aj mechanickú funkciu myokardu. Istaroxime je látka steroidného charakteru, ktorá zlepšuje výmenu Ca^{2+} v kardiomyocytoch dvoma spôsobmi. Stimuluje SERCA 2a, čo vedie k zrýchleniu sekvestrácie Ca^{2+} z cytololu do sarkoplazmatického retikula. V tomto ohľade

má teda lusitropné účinky. Súčasne inhibíciou Na⁺-K⁺-ATPázy spôsobuje akumuláciu Ca²⁺ počas systoly, v čom spočíva jeho inotropný účinok (18).

Záver

Farmakologická liečba SZ sa v ostatných desiatich rokoch menila len minimálne. Dnes je v klinických skúškach niekoľko inovatívnych farmák a asi najviac sa očakáva od LCZ 696. Táto látka je v procese registrácie a dá sa očakávať, že zásadným spôsobom ovplyvní doterajšie postupy pre liečbu chronického SZ so systolickou dysfunkciou ľavej komory.

Vývoj nových liekov v oblasti SZ sa koncentruje na čoraz špecifickejšie ciele. Jedným zo základných koncepčných problémov je, že sa rovnaká liečba používa pre všetkých pacientov a prakticky pre všetky fenotypy SZ. S príchodom nových liečiv bude nevyhnutná individualizácia liečby, ktorá sa bude odvíjať jednak od etiopatogenézy, rizikového profilu a individuálnych klinických charakteristík a vo vzdialenejšej budúcnosti asi aj od genotypu pacienta. Tento smer vo vývoji však môže naraziť na problémy v etike skúšania nových liekov. Druhou podstatnou črtou dnešnej farmakoterapie SZ je, že neovplyvňuje podstatu SZ, ktorá spočíva v postupnom zániku funkčných kardiomyocytov, a nemá kuratívny potenciál. Tento možno v budúcnosti (pravdepodobne vzdialenej) očakávať od postupov všeobecne označovaných ako regeneratívna medicína.

Literatúra

- Medicines in development for heart disease and stroke. http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/Heart_2013pdf.pdf.
- Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):920-926.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-Nepilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2014 Sept.11;371:993-1004.
- 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. *Lancet*. 2012 Oct 20;380(9851):1387-1395.
- Voors A, Gori M, Liu L, Claggett B, Zile M, Pieske B, et al for the PARAMOUNT Investigators. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 17;5(2015):510-517.
- Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, Felker GM, Filippatos G, Gorenberg BH, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;381(9860):29-39.
- Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, Roessig L, Greene SJ, Bohm M, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart failure reviews*. 2013 Mar;18(2):123-134.
- Bonderman D, Ghio S, Felix SB, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013 Jul 30;128(5):502-511.
- Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, Gheorghiade M, Agrawal R, Mitrovic V, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure. *Eur heart J* 2013 Jan;34(1):57-67.
- Pieske B, Butler J, Filippatos G, Lam C, Maggioni AP, Ponikowski P, et al. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure studies (SOCRATES). *European journal of heart failure*. 2014 Sep;16(9):1026-1038.
- Martin FL, Sangaralingham SJ, Huntley BK, McKie PM, Ichiki T, Chen HH, et al. CD-NP: a novel engineered dual guanylyl cyclase activator with anti-fibrotic actions in the heart. *PLoS one*. 2012;7(12):e52422.
- Garg V, Frishman WH. A new approach to inotropic therapy in the treatment of heart failure: cardiac myosin activators in treatment of HF. *Cardiology in review*. 2013 May-Jun;21(3):155-159.
- Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, McMurray JJ, Lang CC, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):676-683.
- ATOMIC-AHF: Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: Results from ATOMIC-AHF <http://www.escardio.org/congresses/esc-2013/congress-reports/Pages/709-ATOMIC-AHF.aspx#VawJc8JuW8>.
- A Phase 2 Study of Albiglutide in Patients with Heart Failure. <http://www.resnhsuk/researchsummaries/?entryid29=174559&p=2071>.
- Juneman EB, Saleh L, Lancaster JJ, Thai HM, Markham B, Goldman S. The effects of poloxamer-188 on left ventricular function in chronic heart failure after myocardial infarction. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2012 Sep;60(3):293-298.
- Huang CL. SERCA2a stimulation by istaroxime: a novel mechanism of action with translational implications. *British journal of pharmacology*. 2013 Oct;170(3):486-488.
- Aditya S, Rattan A. Istaroxime: A rising star in acute heart failure. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2012 Oct;3(4):353-355.