

Wybrane nowe możliwości terapii niewydolności serca. Część 2

Selected new heart failure treatment options. Part 2

Filip Machaj, Jakub Rosik, Bartosz Szostak, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Niewydolność krążenia jest obecnie jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób układu krążenia, dlatego też poszukiwane są nowe możliwości jej terapii. Artykuł ten omawia nowe możliwości leczenia niewydolności krążenia, do których należy: terapia genowa, hamowanie fosfatazy białek, blokowanie syntezy aldosteronu, blokowanie fosfodiesterazy 5, finerenone, sakubitryl. (*Farm Współ 2018; 11: 239-244*)

Słowa kluczowe: niewydolność krążeniowa, nowoczesna terapia, terapia genowa

Abstract

Heart failure is one of the most widespread diseases of circulatory system, therefore new possibilities of heart failure therapy are searched. The article summarizes new therapies used in the heart failure such as gene therapy, inhibition of protein phosphatase 1, inhibition of aldosterone synthase, inhibition of phosphodiesterase 5, finerenone, sacubitril. (*Farm Współ 2018; 11: 239-244*)

Keywords: cardiovascular insufficiency, novel therapy, gene therapy

Terapia genowa

Zastosowanie terapii genowej w leczeniu niewydolności serca polega na wprowadzeniu do kardiomiocytów wektora z genem terapeutycznym kodującym dane białko. Alternatywą dla tej koncepcji jest wprowadzenie obcego DNA lub mRNA do komórek, które nie znajdują się w samym mięśniu sercowym, lecz znajdują się w sąsiedztwie miokardium w celu wyprodukowania przekaźników działających na komórki mięśniowe serca [1]. Obecnie za najlepsze wektory uważane są należące do rodziny *Parvoviridae* wirusy AAV (ang. *adeno-associated virus*; wirus towarzyszący adenowirusom, należący do rodziny parwowirusów). Główne atuty tych wektorów to bardzo niska immunogenność i długotrwała ekspresja genu [1]. Należy wspomnieć, że AAV mają też wady. U niektórych pacjentów występują przeciwciała neutralizujące wirusa [1]. Im wyższe miano tych immunoglobulin, tym mniejsza szansa na zainfekowanie przez wirusa komórek miokardium, a tym samym niższa skuteczność terapii. Ryzyko obecności wysokiego miana przeciwciał neutralizujących rośnie z wiekiem, co jest konsekwencją działania mechanizmów odpornościowych człowieka

[2]. Wraz z upływem czasu organizm styka się z coraz to nowymi antygenami i wytwarza przeciwko nim swoistą odporność. U starszej osoby szansa na napotkanie antygeny podobnego do występujących na powierzchni AAV jest w związku z powyższym największa, co nieuchronnie prowadzi do immunizacji. Fakt ten ogranicza możliwość zastosowania terapii genowej z wektorem AAV u osób starszych. Konieczna wydaje się korekta terapii genowej, uwzględniająca aspekt immunologiczny; szczególnie, że według danych *Healthcare Cost and Utilization Project* niewydolność serca jest główną przyczyną hospitalizacji osób w podeszłym wieku. Oczywistym wydawało się zastosowanie w tym celu immunosupresji poprzedzającej wprowadzenie AAV. Eksperyment ten nie odniósł jednak na modelu zwierzęcym oczekiwanego sukcesu [2].

Kolejnym wyzwaniem poza znalezieniem wektora odpowiedniego do transferu genów było opracowanie efektywnej metody wprowadzenia nośnika informacji genetycznej do organizmu. W tym celu opracowano kilka metod m.in. poprzez perfuzję tętnic wieńcowych, zatoki wieńcowej lub poprzez bezpośrednie wprowadzenie (chirurgiczne, cewnikiem bądź poprzez

przezkórną iniekcję) do wsierdza lub osierdza wirusa AAV [1].

Jednym z potencjalnych celów terapii genowej jest gospodarka wapniowa komórek mięśnia sercowego. W utrzymaniu stężenia wapnia na pożądanym poziomie w kolejnych fazach pracy mięśnia sercowego ważną rolę odgrywa wapniowa ATPaza SERCA2a. Aktywność tego białka jest szczególnie zmniejszona przy niewydolności serca. Efektem spadku aktywności jest spowolnienie transportu jonów Ca^{2+} z cytoplazmy do retikulum endoplazmatycznego, co przekłada się na mniejszą dostępność wapnia w fazie skurczu i spadek siły skurczu, a także działa ujemnie na zdolności rozkurczowe mięśniówki komór.

Argumentem potwierdzającym teorię o efektywności terapii mających na celu wzrost aktywności SERCA2a są osiągnięcia modulacji kurczliwości mięśnia sercowego (CCM). Jednym z dostrzeżonych efektów CCM jest zwiększenie ekspresji SERCA2a [3]. Wspomniany skutek podkreśla, jak ważne może okazać się zwiększenie ekspresji SERCA2a dla poprawy jakości życia pacjentów z niewydolnością serca. Sugeruje także, że poza terapią genową możliwe są inne działania przywracające utracone funkcje białek komórek mięśnia sercowego.

Godne uwagi są wyniki terapii genowej zastosowanej podczas badania CUPID 1. Pacjenci po podaniu im w wektorze AAV genu kodującego SERCA2a wykazali poprawę w stosunku do grupy otrzymującej *placebo*. Efekty terapii były proporcjonalne do dawki otrzymanej przez chorego [4]. Na podstawie tych badań można wywnioskować, że być może to właśnie zwiększenie dawki jest metodą na pokonanie problemu niskiej skuteczności terapii AAV/SERCA2a w dłuższym okresie.

Wspomniany problem zbyt krótkiego czasu działania terapii jest rozwiązywany już od wielu lat. W 2006 roku [5] w podobnym badaniu uzyskano poprawę wydolności mięśnia sercowego, ale jedynie na 7 dni, przy czym po 15 dniach nie było już żadnych zauważalnych efektów terapii. Prace prowadzone nad wprowadzeniem do mięśniówki komór chorego genów SERCA2a, także współcześnie napotykają na podobny problem [6]. Prowadzone niedawno badania CUPID2, uważane za największą próbę implementacji terapii genowej w leczeniu niewydolności serca nie zakończyły się sukcesem. Powieliły się problemy badań z lat poprzednich – obiecująca poprawa w początkowej fazie testów nie prowadziła do istotnej zmiany na lepsze warunków życia chorych w dłuższym czasie.

Biorąc pod uwagę wnioski z wymienionych badań, w najbliższych latach należy spodziewać się dalszych prób znalezienia optymalnej dawki, gwarantującej poprawę rokowania chorego na dłużej niż osiągnano to dotychczas, a także opracowania wektora zdolnego efektywnie wprowadzić obce DNA do miokardium. W świetle opisywanych badań wydaje się, że kluczem do sukcesu może stać się przewyciężenie mechanizmów odporności swoistej chorego lub odkrycie molekularnych podstaw spadku efektywności terapii w czasie.

S100A1

Białka wiążące wapń, takie jak rodzina S100, odgrywają znaczącą rolę w homeostazie komórkowej. Ich zdolność wiązania wapnia umożliwia im pełnienie wielu funkcji biologicznych. Biorą one udział w regulowaniu funkcjonowania komórki, ekspresji genów i współuczestniczą w apoptozie czy procesie skurczu [7,8].

S100A1 jest głównym przedstawicielem rodziny S100 w kardiomiocytach. Największe stężenie S100A1 jest zlokalizowane w lewej komorze serca. S100A1 odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji wielu białek kardiomiocytów. Receptory rianodynowe są również regulowane przez S100A1. Białko S100A1 nasila uwalnianie wapnia z siateczki sarkoplazmatycznej, modyfikuje kanały wapniowe typu L oraz wymiennik sodowo-wapniowy. W komórkach miokardium niewydolnego serca zaobserwowano spadek ilości białka S100A1. Ogromny wpływ S100A1 na kurczliwość kardiomiocytów, homeostazę energetyczną i gospodarkę wapniową sprawił, że stał się obiecującym celem terapii genowej [8-10].

Skuteczność terapeutyczna terapii genowej S100A1 została sprawdzona na modelach zwierzęcych. Badania wykazały, że grupa leczona AAV6-S100A1 odniosła największą poprawę frakcji wyrzutowej w porównaniu z *placebo*. Co więcej, terapia spowodowała poprawę kurczliwości i wzrost stężenia białek odpowiedzialnych za obrót wapnia (SERCA2a i fosfolamban). Zwierzęta poddane terapii genowej wykazywały również zmniejszoną tendencję do remodelingu serca oraz poprawę homeostazy energetycznej mięśnia sercowego. Terapia genowa S100A1 była zdolna do zwiększenia kurczliwości serca i aktywności SERCA2a, co sprawia, że w przyszłości może być wykorzystana w leczeniu niewydolności krążenia [11].

Inhibitor 1 fosfatazy białek

W kardiomiocytach zachodzą liczne zmiany biochemiczne w przebiegu niewydolności krążenia – zmniejsza się stężenie i aktywność wielu kluczowych białek, w tym SERCA2a. Jednym z powodów malejącej aktywności SERCA2a jest wzmożone blokowanie przez defosforylowaną formę fosfolambanu (PLN). Defosforylacja fosfolambanu dokonywana jest przez fosfatazę białek 1, której ekspresja jest zwiększona w niewydolności serca [12]. Jednocześnie jest obniżone stężenie inhibitora 1 hamującego aktywność fosfatazy białek 1 [13].

Podjeżdza się, że zaburzenia szlaku regulacji fosfolambanu są jednym z powodów postępującego remodelingu w przebiegu niewydolności serca. Co więcej, zaburzenia te podejrzewane są o znaczne pogorszenie efektywności terapii suplementacją genetyczną SERCA2a [12].

Badania wykazują, że nadekspresja inhibitora 1 (I1) ma właściwości zapobiegające niewydolności krążenia, jak i wspomaga rekonwalescencję po zawale. Biorąc te czynniki pod uwagę, I1 ma potencjał, by stać się obiecującym celem terapii genowej [14]. Badania na myszach poddanych terapii genowej poprzez konstytutywną inhibicję fosfatazy 1 białek przez I1 wykazały poprawę kurczliwości i długoterminowego funkcjonowania mięśnia sercowego oraz poprawę gospodarki wapniowej [14]. W badaniu przeprowadzonym przez Fish i wsp., świnie z niewydolnością serca były leczone AAV9-I1 podanym do tętnic wieńcowych w miesiąc po zawale serca. Wyniki badania wykazały znaczący wzrost frakcji wyrzutowej u leczonych zwierząt [13]. Podobne wyniki zostały przedstawione przez Ishikawa i wsp., którzy oceniali wpływ nadekspresji I-1c w kardiomiocytach na parametry hemodynamiczne. Transdukcji dokonano przy użyciu wektora BNP116. Sercowe parametry hemodynamiczne, takie jak frakcja wyrzutowa czy objętość skurczowa i rozkurczowa uległy znacznej poprawie [15]. Obiecujące wyniki otrzymane w badaniach na zwierzętach mogą sugerować, że suplementacja I1 może zostać skuteczną metodą leczenia niewydolności krążenia. Wciąż jednak potrzebne są dalsze badania nad efektywnością terapii genowej.

Inhibitory syntazy aldosteronu

Aldosteron odgrywa istotną rolę w patogenezie niewydolności krążenia. Podczas choroby jego stężenie istotnie wzrasta, a jego działania takie jak retencja

sodu i wody nasilają niewydolność mięśnia sercowego. Z tego powodu obiecującym celem terapii niewydolności krążenia stała się syntaza aldosteronu [16,17]. Jest to enzym należący do cytochromu P450, bardzo podobny do 11 β -hydroksylazy występującej w warstwie pasmowatej kory nadnerczy uczestniczącej w finalnym etapie syntezy kortyzolu. Podobieństwo obu enzymów wymaga wytworzenia bardzo specyficznego leku, który oddziaływałby jedynie na syntazę aldosteronu [17]. Obniżenie aktywności tego enzymu mogłoby prowadzić do obniżenia stężenia aldosteronu we krwi, a dalej do zmniejszenia retencji płynów i ciśnienia oraz spadku obciążenia następczego działającego na serce. Inhibitory syntazy aldosteronu hamują także działanie tego hormonu niezwiązane z receptorem mineralokortykoidowym, w przeciwieństwie do antagonistów tych receptorów [16,17].

Inhibitorem syntezy aldosteronu jest związek oceniany w badaniach klinicznych do rejestracji LCI699, który poddany został wielu badaniom, w szczególności u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Calhoun i wsp. wykazali skuteczność terapii LCI699 u pacjentów z nadciśnieniem. Efekt kliniczny zależny był od dawki, z istotnie statystycznym obniżeniem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego po 8 tygodniach stosowania tego związku. Powoduje to spadek obciążenia następczego serca i poprawę warunków hemodynamicznych pracy serca. Nie wykazano także zwiększonej częstości występowania objawów niepożądanych w porównaniu do grup przyjmujących *placebo* [17-19].

Trwają także prace nad bardziej specyficznymi inhibitorami, by jak najbardziej ograniczyć możliwość wystąpienia zahamowania syntezy kortyzolu. Takim środkiem jest BI 689648, jednak niezbędne są dalsze nad nim prace [20].

Inhibitory fosfodiesterazy

Inhibitory fosfodiesterazy 5 to kolejna grupa leków mogących znaleźć zastosowanie u pacjentów z niewydolnością krążenia. W terapii tej choroby stosowane są już inhibitory fosfodiesterazy 3, takie jak milrinon, amrinon. Fosfodiesterazy klasy 5 (PDE 5) wykazują wysokie powinowactwo do cGMP, hamując pozytywne działanie NO i peptydów natriuretycznych na naczynia i serce [21-23]. Blokowanie działania PDE 5 mogłoby wpływać na tkanki poprzez zwiększenie stężenia cGMP w komórkach. Lekiem działającym w tym mechanizmie jest sildenafil. W naczyniach prowadzi on do rozkurczu mięśniówki gładkiej, dlatego

też nadciśnienie płucne jest głównym wskazaniem do podania tego leku, ze względu na wysoką ekspresję PDE 5 w naczyniach krążenia płucnego [24,25].

Badania przedkliniczne wykazują skuteczność inhibitorów PDE 5 w zakresie cofania patologicznych zmian zarówno w budowie jak i funkcjonowaniu mięśnia sercowego [21]. Badania kliniczne wykazują również skuteczność leczenia sildenafilem chorych z niewydolnością krążenia. Prowadzone badania wykazały istotne statystycznie polepszenie parametrów skurczowych i rozkurczowych lewej komory u chorych z niewydolnością serca. Wyniki sugerowały także odwrócenie patologicznego remodelingu mięśnia sercowego [25].

Pomimo obiecujących wyników na małej grupie pacjentów badanie RELAX nie wykazało skuteczności terapii niewydolności krążenia z zachowaną frakcją wyrzutową inhibitorami PDE 5 [21]. Obiecujące wyniki poprawy jakości życia pacjentów wykazały badania SOCRATES-PRESERVED, w których stosowano stymulator cGMP, co może sugerować potrzebę dalszych badań nad lekami zwiększającymi stężenia cyklicznego GMP w komórkach [26,27].

Finerenone

Finerenone jest niesteroidowym antagonistą receptora dla mineralokortykosteroidów. Jego działanie powoduje zmiany w jednym z mechanizmów regulujących ciśnienie krwi – układzie renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Rozważa się zastosowanie tego leku nie tylko w leczeniu niewydolności serca z obniżeniem frakcji wyrzutowej, lecz również przewlekłej niewydolności nerek, szczególnie na tle cukrzycy. Efektywność leku w badaniach *in-vitro* polegała na redukcji indukowanej aldosteronem proliferacji mięśniówki gładkiej i zahamowaniu apoptozy śródbłonna. Podobnie w badaniach na myszach finerenon prowadził do zahamowania nadmiernej proliferacji komórek naczyń [28,29]. W badaniach klinicznych lek ten powodował statystycznie istotnie spadek stężenia N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) [30]. Finerenone został też określony jako lek bezpieczny dla pacjentów leczonych już inhibitorami układu RAA. Lek ten cechują korzystne parametry farmakodynamiczne, wykazuje większą selektywność niż spironolakton i większe powinowactwo do receptora od eplerenonu [29,31]. Ponadto prowadzi do poprawy istotnych parametrów funkcji nerek – obniża albuminurię i nie wywołuje wysokiej hiperkaliemii [32].

Sakubitryl

Sakubitryl to lek obniżający ciśnienie tętnicze, który nie jest stosowany w monoterapii. Działanie sakubitrylu polega na blokowaniu aktywności neprylizyny, metaloproteinazy, której rolą jest rozkład peptydów natriuretycznych: przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), peptydu natriuretycznego typu C (zwanego także śródbłonkowym – CNP) oraz mózgowego peptydu natriuretycznego (BNP). Innym działaniem tego leku jest zahamowanie rozkładu bradykininy [33,34]. Sakubitryl jest stosowany wraz z antagonistą receptora angiotensynowego – walsartanem. Lek ten jest stosowany u chorych na niewydolność serca z obniżeniem frakcji wyrzutowej.

Badania wykazały znaczącą redukcję liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i liczby dni hospitalizacji wśród pacjentów leczonych tym lekiem wraz z walsartanem. Ponadto taka terapia zmniejszała ogólną umieralność pacjentów, a także pozytywnie wpływała na ocenę jakości życia chorych [35].

Podsumowanie

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią jeden z największych problemów współczesnej medycyny. Ciągły wzrost występowania tych schorzeń wymusza nasilenie prac nad nowymi lekami i nowoczesnymi metodami leczenia. Wraz z rozwojem wiedzy na temat patofizjologii tych chorób odnajdujemy nowe miejsca uchwytu dla kolejnych leków. Zwiększa to szansę na znalezienie bardziej skutecznej terapii niewydolności krążenia. Działanie wszystkich przedstawionych wyżej leków jest obiecujące, jednak wymagają one dalszych badań klinicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii

Pomorski Uniwersytet Medyczny

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo / References

1. Greenberg B. Novel Therapies for Heart Failure -Where Do They Stand? *Circ J*. 2016;80(9):1882-91.
2. Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Prevalence of AAV1 neutralizing antibodies and consequences for a clinical trial of gene transfer for advanced heart failure. *Gene Ther*. 2016;23(3):313-9.
3. Abi-Samra, F, Gutterman, D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21(6):645-60.
4. Zsebo K, Yaroshinsky A, Rudy JJ, et al. Long-Term Effects of AAV1/SERCA2a Gene Transfer in Patients with Severe Heart Failure Analysis of Recurrent Cardiovascular Events and Mortality. *Circ Res*. 2014;114(1):101-8.
5. Logeart D, Vinet L, Ragot T, et al. Percutaneous intracoronary delivery of SERCA gene increases myocardial function: a tissue Doppler imaging echocardiographic study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):1773-9.
6. Greenberg B, Butler J, Felker GM, et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID 2): A randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* 2016;387(10024):1178-86.
7. Wright NT, Varney KM, Ellis KC, et al. The three-dimensional solution structure of Ca(2+)-bound S100A1 as determined by NMR spectroscopy. *J Mol Biol*. 2005;353(2):410-26.
8. Duarte-Costa S, Castro-Ferreira R, Neves JS, et al. S100A1: a Major Player in Cardiovascular Performance. *Physiol Res*. 2014;63(6):669-81.
9. Most P, Remppis A, Pleger ST, et al. S100A1: a novel inotropic regulator of cardiac performance. Transition from molecular physiology to pathophysiological relevance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(2):R568-77.
10. Bennett MK, Sweet WE, Baicker-McKee S, et al. S100A1 in human heart failure: lack of recovery following left ventricular assist device support. *Circ Heart Fail*. 2014;7(4):612-8.
11. Brinks H, Rhode D, Voelkers M, et al. S100A1 Genetically Targeted Therapy Reverses Dysfunction of Human Failing Cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):966-73.
12. Haghghi K, Bidwell P, Kranias EG. Phospholamban Interactome in Cardiac Contractility and Survival: A New Vision of an OLD Friend. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;77:160-7.
13. Fish KM, Ladage D, Kawase Y, et al. AAV9.I-1c Delivered Via Direct Coronary Infusion in a Porcine Model of Heart Failure Improves Contractility and Mitigates Adverse Remodelling. *Circ-Heart Fail*. 2013;6(2):310-7.
14. Pathak A, del Monte F, Zhao W, et al. Enhancement of Cardiac Function and Suppression of Heart Failure Progression By Inhibition of Protein Phosphatase 1. *Circ Res*. 2005;96(7):756-66.
15. Ishikawa K, Fish KM, Tilemann L, et al. Cardiac I-1c Overexpression With Reengineered AAV Improves Cardiac Function in Swine Ischemic Heart Failure. *Mol Ther*. 2014;22(12):2038-45.
16. He BJ, Anderson ME. Aldosterone and cardiovascular disease: the heart of the matter. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(1):21-30.
17. Hargovan M, Ferro A. Aldosterone synthase inhibitors in hypertension: current status and future possibilities. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2014;3:2048004014522440.
18. Calhoun DA, White WB, Krum H, et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial. *Circulation*. 2011;124(18):1945-55.
19. Wang HZ, Tiang JB, Yang KH. Efficacy and safety of LCI699 for hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):296-304.
20. Weldon SM, Cerny MA, Gueneva-Boucheva K, et al. Selectivity of BI 689648, a Novel, Highly Selective Aldosterone Synthase Inhibitor: Comparison with FAD286 and LCI699 in Nonhuman Primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(1):142-50.
21. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77.
22. Movsesian MA, Kukreja RC. Phosphodiesterase Inhibition in Heart Failure. In: Francis S, Conti M, Houslay M. (editors). *Phosphodiesterases as Drug Targets*. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 204. Springer, Berlin, Heidelberg. 2011.
23. Kanwar M, Agarwal R, Barnes M et al. Role of Phosphodiesterase-5 Inhibitors in Heart Failure: Emerging Data and Concepts. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(1):26-35.
24. Wu X, Yang T, Zhou Q, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(4):444-53.
25. Guazii M, Vicenzi M, Arena R, et al. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):8-17.
26. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-815.
27. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-27.

28. McCune C, McKavanagh P, Menown IB. A Review of the Key Clinical Trials of 2015: Results and Implications. *Cardiol Ther.* 2016;5: 109-32.
29. Gueret A, Harouki N, Favre J, et al. Vascular Smooth Muscle Mineralocorticoid Receptor Contributes to Coronary and Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction. *Hypertension.* 2016;67(4):717-23.
30. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2105-14.
31. Pitt B, Anker SD, Böhm M, et al. Rationale and design of MinerAlocorticoid Receptor antagonist Tolerability Study-Heart Failure (ARTS-HF): a randomized study of finerenone vs. eplerenone in patients who have worsening chronic heart failure with diabetes and/or chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(2):224-32.
32. Ruilope LM, Tamargo J. Renin-angiotensin system blockade: Finerenone. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1:S47-53.
33. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):594-605.
34. Ando S, Rahman MA, Butler GC, et al. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men. Effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin. *Hypertension.* 1995;26(6Pt2):1160-6.
35. Tran H, Lin F, Greenberg BH. Potential new drug treatments for congestive heart failure. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(7):811-26.