



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 514**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04768382 .6**
96 Fecha de presentación : **07.09.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1732551**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54 Título: **Perhexilina para tratar el fallo cardíaco crónico.**

30 Prioridad: **10.03.2004 GB 0405381**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73 Titular/es: **HEART METABOLICS LIMITED**
2 White House Drive, Barnt Green
Birmingham B45 8HF, GB

72 Inventor/es: **Frenneaux, Michael Paul**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 358 514 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Perhexilina para tratar el fallo cardíaco crónico

La presente invención se refiere al uso de perhexilina, o una sal de la misma, en el tratamiento del fallo cardíaco crónico que tiene un origen isquémico.

5 El fallo cardíaco crónico (CHF) está asociado con una morbilidad y una mortalidad considerables a pesar de los recientes avances en los tratamientos cardíacos. Hay un número de afecciones patológicas que dan como resultado finalmente fallo cardíaco crónico, incluyendo enfermedad de las arterias coronarias, diferentes cardiomiopatías, hipertensión o enfermedades valvulares. Una caracterización detallada del fallo cardíaco crónico como un síndrome clínico puede encontrarse en Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. American College of Cardiology (http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm).

15 La enfermedad de las arterias coronarias (obstrucción o bloqueo de las arterias del corazón) conduce a isquemia; esta se caracteriza por una falta de aporte de sangre a los tejidos; en este caso el corazón. Esta falta de oxígeno y nutrientes esenciales puede dar como resultado que el tejido se deteriore o se dañe permanentemente. Una vez dañado, el tejido cardíaco es incapaz de realizar su función. Como tales, la resistencia y la eficacia del músculo cardíaco se reducen (esto se denomina técnicamente disfunción sistólica ventricular y da como resultado una fracción de eyección reducida; una medida de la capacidad de bombeo del corazón). Además de su capacidad para dañar el músculo del corazón, la isquemia cardíaca se identifica frecuentemente aunque no invariablemente por el síntoma físico de la angina (en algunos casos la isquemia puede producirse sin la correlación de dolor de pecho anginal). La angina se produce típicamente bajo circunstancias que podría esperarse que incrementaran la cantidad de trabajo del corazón; dando como resultado un requerimiento de energía incrementado. Este requerimiento de energía incrementado necesita un suministro de oxígeno incrementado que no puede proporcionarse en presencia de un bloqueo arterial; provocando una isquemia relativa y de ahí dolor. El ejercicio es un buen ejemplo de esto, cuando la producción del corazón se incrementa pero el aporte de sangre no se ajusta a este incremento en el funcionamiento y así algo del tejido del corazón se vuelve isquémico dando como resultado dolor. Esta isquemia, a pesar de provocar dolor, no necesita dar como resultado invariablemente daño irreversible al corazón y no está relacionada invariablemente con disfunción de bombeo. Aunque la isquemia puede provocar tanto angina como fallo cardíaco, la manifestación exacta de la isquemia se refiere a su gravedad y curso temporal. Finalmente, la isquemia como una influencia incitadora para el fallo cardíaco es disociable de sus capacidad para provocar angina; pueden coexistir o no.

35 Sin embargo, una falta de aporte de sangre es solo una de las muchas causas del deterioro del bombeo cardíaco. Otras razones incluyen arritmias cardíacas (ritmos eléctricos cardíacos anormales), hipertensión (presión sanguínea elevada), enfermedades de las válvulas, infecciones, toxinas o deterioro en la estimulación nerviosa del corazón, por nombrar unas pocas.

40 Aunque estas agresiones iniciales al corazón son de carácter y gravedad diversos, su característica común es que bien provocan daño a las células del músculo cardíaco (miocitos) o bien al menos deterioran su capacidad para contraerse. Esto da como resultado disfunción sistólica ventricular izquierda. Su característica común es que activa la cascada que da como resultado el estado estereotipado y diferente del fallo cardíaco crónico. Según se analiza en "Mechanisms and Models in Heart Failure: A Combinatorial Approach", de Douglas L. Mann, MD, Circulation, 1999; páginas 999-1008, y en "Drug Therapy: The Management of Chronic Heart Failure", de Jay N. Cohn, MD, New England Journal of Medicine 1996; páginas 490-498, el fallo cardíaco puede observarse como un trastorno progresivo que es iniciado después de que un episodio indicador bien dañe el músculo cardíaco, con una pérdida resultante de miocitos cardíacos funcionales, o bien alternativamente rompa la capacidad del miocardio para generar fuerza, impidiendo de ese modo que el corazón se contraiga normalmente. Este episodio indicador puede tener un comienzo brusco, como en el caso de un infarto de miocardio (ataque al corazón), puede tener un comienzo gradual o insidioso, como en el caso de sobrecarga de presión hemodinámica o volumen, o puede ser hereditario, como en el caso de muchas de las cardiomiopatías genéticas.

55 Sin tener en cuenta e independientemente de la diversa naturaleza del episodio incitador, la característica que es común a todos estos episodios indicadores es que todos, de algún modo, producen una disminución en la capacidad de bombeo del corazón. Después de la disminución inicial en la capacidad de bombeo del corazón, agudamente, los pacientes pueden volverse muy sintomáticos; pueden ser mínimamente sintomáticos o incluso pueden permanecer asintomáticos. Sin embargo, la capacidad de bombeo disminuida generalmente da como resultado un gasto cardíaco rebajado. Esto activa crónicamente el sistema neurohumoral, particularmente el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, y potencia la liberación de vasopresina.

Aunque a corto plazo estas adaptaciones son beneficiosas debido a su capacidad para mantener el flujo sanguíneo a órganos vitales; a largo plazo, estos reflejos tienen efectos perjudiciales y finalmente dan como resultado remodelación cardíaca (Fig.1). Esta remodelación es la característica estereotipada principal del CHF independientemente de la influencia incitadora y se manifiesta a nivel macroscópico (observable a simple vista) por la dilatación de las cámaras cardíacas. Sin embargo, también hay una remodelación correspondiente a nivel molecular y celular. Estas incluyen cambios en la transcripción celular (los programas genéticos que determinan la función celular) y las rutas celulares resultantes. Un aspecto de la función celular que se altera en el fallo cardíaco crónico es el metabolismo celular y la producción de energía.

El programa unificado común del corazón que falla, independientemente de la agresión incitadora, incluye así hipoalimentación crónica de energía. Se ha postulado que estos cambios de energía no son simplemente solo una característica del CHF sino que son de importancia mecánica en el fallo cardíaco crónico. El corazón que falla se caracteriza por un cambio marcado en la preferencia del sustrato desde el metabolismo de ácidos grasos hacia el metabolismo de la glucosa. La glucosa es un combustible celular más eficaz y esta adaptación particular puede por lo tanto ser una característica adaptativa del fallo cardíaco crónico - mitigando parcialmente el efecto del déficit de energía. Por lo tanto, se entiende que el aumento de la "remodelación metabólica" es un objetivo potencial en el fallo cardíaco crónico; sin embargo, hasta la fecha ha habido escasez de datos uniformes de animales que confirmen esta aseveración.

La perhexilina (2-(2,2-diclorohexiletil)piperidina) es un agente antianginal conocido que funciona principalmente en virtud de su capacidad para cambiar el metabolismo en el corazón desde metabolismo de ácidos grasos a glucosa, que es más eficaz energéticamente. Aparte de usarse para el tratamiento de la angina como una manifestación de la isquemia (en pacientes que pueden tener o no casualmente fallo cardíaco), no hay registro del uso de perhexilina para tratar casos no isquémicos y ciertamente no hay un uso conocido de este fármaco para tratar casos de fallo cardíaco independiente de angina. Expresado alternativamente; aunque la perhexilina se ha usado para tratar pacientes con angina e isquemia en el punto en el que esto puede ser una influencia incitadora para el fallo cardíaco según se demostraba mediante la flecha (a) en la Figura 1, (que, por lo tanto, puede estar asociada o no con disfunción del bombeo relacionado con la isquemia o cardiomiopatía congestiva relacionada con la isquemia); nunca ha habido una sugerencia de que la perhexilina pueda ser útil en la modificación de la remodelación metabólica crónica en el fenotipo estereotipado diferente del fallo cardíaco crónico según se demostraba mediante la flecha (b) en la Figura 1.

Con referencia adicional a la Figura 1, es evidente que hay una fase incitadora del fallo cardíaco, que se debe a diversas influencias iniciadoras. Aunque completamente desconectadas entre sí, estas diversas influencias dan como resultado todas fallo de bombeo y disfunción sistólica ventricular izquierda. Independientemente de la influencia incitadora, este fallo de bombeo inicia una remodelación inicialmente adaptativa pero finalmente parcialmente desadaptativa. Esta remodelación crónica es un fenómeno molecular, celular y macroscópico estereotipado, y la causa principal del fallo cardíaco crónico progresivo final. La remodelación de fallo cardíaco crónico conduce finalmente a un ciclo vicioso de episodios perjudiciales. Parte del fenotipo del fallo cardíaco crónico es la deficiencia energética y un cambio en el metabolismo celular desde el metabolismo de ácidos grasos hacia el metabolismo de la glucosa.

Hasta ahora, la perhexilina se ha usado como un agente antiisquémico en la unión "a", la fase incitadora; aunque incluso en este paso no se ha usado explícitamente como un agente contra el fallo. La presente invención postula que la manipulación metabólica con perhexilina es eficaz para modificar no una influencia incitadora, sino en cambio el programa común del estado de fallo cardíaco crónico; de ahí que esta invención postule un papel para tratar el fallo cardíaco crónico en la unión "b".

EXPOSICIONES DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención se proporciona perhexilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso en el tratamiento del fallo cardíaco crónico que tiene un origen incitador isquémico.

En aspectos de la presente invención, la perhexilina existe en la forma de una sal de perhexilina, preferiblemente la sal de maleato. La perhexilina puede usarse en dosis en el intervalo terapéutico normal para la perhexilina (Kennedy JA, Kiosoglous AJ, Murphy GA, Pelle MA, Horowitz JD. "Effect of perhexiline and oxfenicine on myocardial function and metabolism during low-flow ischemia/reperfusion in the isolated rat heart", J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36(6):794-801).

Pueden usarse en la invención formulaciones fisiológicamente aceptables, tales como sales, del compuesto perhexilina. Adicionalmente, puede formularse un medicamento para la administración en cualquier modo conveniente y la invención por lo tanto también incluye dentro de su alcance el uso del medicamento de una manera convencional en una mezcla con uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Preferiblemente, los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma. El medicamento puede formularse para administración oral, bucal,

parenteral, intravenosa o rectal. Adicionalmente, o alternativamente, el medicamento puede formularse en una forma más convencional tal como un comprimido, un cápsula, un jarabe, un elixir o cualquier otra forma de dosificación oral conocida.

5 Una realización de la invención se describirá ahora solamente a modo de ejemplo, en el que se realizó un estudio controlado por placebo, aleatorizado, doblemente enmascarado, a fin de investigar los efectos de la perhexilina sobre el fallo cardíaco crónico.

10 Se reclutaron 56 pacientes con CHF y todos proporcionaron un consentimiento informado escrito. Los criterios de entrada eran como sigue: fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) <40%, fallo cardíaco medicado óptimamente con síntomas de Clase II-III de la New York Heart Association (NYHA). La prueba de ejercicio cardiopulmonar con análisis del gas respiratorio, la terminación del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) y la ecocardiografía bidimensional se realizaron en la línea de referencia de todos los pacientes.

15 Los pacientes se asignaron a continuación a dos grupos (isquémico o no isquémico) dependiendo de la presencia o ausencia de enfermedad significativa de las arterias coronarias durante la angiografía coronaria. El grupo isquémico está de acuerdo con la invención.

El grupo isquémico (n = 30) también se sometió a ecocardiografía con estrés por dobutamina en la línea de referencia. El grupo no isquémico (n = 26) se sometió a espectroscopía de resonancia magnética de ³¹P para medir cambios en la función mitocondrial muscular.

Todos los pacientes:

20 Prueba de Ejercicio Cardiopulmonar

25 La prueba de ejercicio incremental con determinación del intercambio de gas respiratorio se realizó en una fábrica de neumáticos usando el protocolo de Weber. Los gases respiratorios por cada respiración se midieron durante el ejercicio usando un espectrómetro de masas del sistema Pulmolab EX670 que se calibró antes de cada estudio. Los datos en bruto se promediaron a intervalos de 30 segundos y se obtuvo el consumo de oxígeno durante el ejercicio máximo (VO₂máx; ml/kg/min). Los electrocardiogramas y la presión sanguínea se verificaron en todo momento. El ejercicio se terminó a petición del sujeto debido a fatiga o falta de aliento.

Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)

30 Se empleó un MLHFQ de 21 preguntas estándar para determinar si la perhexilina afectaba a la calidad de vida del paciente. Esta es una medida bien validada de sintomatología en el fallo cardíaco (17) e incluye preguntas para determinar la capacidad para realizar actividades de la vida diaria así como preguntas que calibran la gravedad de los síntomas debidos al fallo cardíaco. Cada pregunta se puntuó sobre 5. Se calculó la suma de las puntuaciones, donde una puntuación superior indicaba una calidad de vida más pobre. Todos los pacientes completaban los cuestionarios solos y sin ayuda.

Ecocardiografía en Reposo

35 Se realizó una ecocardiografía con pacientes en posición decúbito lateral izquierdo usando una máquina ecocardiográfica Vingmed System V y un transductor de 2,5 MHz. Las imágenes se almacenaron digitalmente. Las exploraciones en reposo se adquirieron usando ventanas ecocardiográficas estándar para LVEF, Doppler de la válvula transmitral y Doppler tisular en reposo. La ecocardiografía Doppler tisular permite la determinación objetiva del movimiento de la pared regional y es superior a la ecocardiografía en escala de grises convencional cuando se usa junto con estrés por dobutamina (18).

40 Los volúmenes ventriculares izquierdos para el cálculo de la LVEF se obtuvieron usando ecocardiografía biplana y la fórmula de Simpson modificada. Los volúmenes se promediaron sobre 3 latidos. Además, se obtuvo la velocidad sistólica máxima (PSV) con Doppler tisular del anillo de la válvula mitral lateral en línea como un reflejo de la función del eje largo ventricular izquierdo.

45 En teoría, mejorar la eficacia metabólica también conduciría a una mejora en la función diastólica del ventrículo izquierdo ya que también se requiere energía para la relajación cardíaca. La relación de la onda E máxima procedente del Doppler de la válvula transmitral frente a la onda E procedente del Doppler tisular del anillo de la válvula mitral lateral (relación E:EA) es un indicador sensible de la presión telediastólica ventricular izquierda (19).

Grupo Isquémico:

La determinación del Doppler tisular del ventrículo izquierdo se realizó en reposo y se analizó fuera de línea usando software Echopac a fin de determinar la PSV miocárdica regional a partir de 15 segmentos ventriculares descritos con detalle en otra parte (20). Estos segmentos se seleccionaron para incluir todas las áreas alimentadas por las tres arterias coronarias principales y para la mayor reproducibilidad para la adquisición de PSV (21). (Véase la Figura 4)

Ecocardiografía con Estrés por Dobutamina

Después de la ecocardiografía en reposo, se comenzó la infusión de dobutamina a través de un accionador de jeringa y se incrementó a intervalos de 3 minutos desde 5 mcg/kg/min hasta 10, 20, 30 y 40 mcg/kg/min. Bucles digitales de 15 observaciones esbozados anteriormente se almacenaron a los 90 segundos de cada paso. Se aportó hasta 1 mg de atropina si la respuesta hemodinámica era submáxima. Los electrocardiogramas y la presión sanguínea se verificaron en cada paso. Los puntos finales para la terminación de la prueba eran el logro de $\geq 85\%$ del ritmo cardíaco objetivo, evidencia de isquemia o efectos secundarios graves procedentes de la dobutamina. Datos procedentes de todos los pasos se analizaron fuera de línea como con las imágenes en reposo.

Los datos de PSV se expresan como velocidad en reposo, infusión de dobutamina a dosis baja (10 ml/kg/min) e infusión de dobutamina a dosis máxima (el último paso de la infusión antes de que termine la infusión, que puede incluir la adición de atropina).

Grupo no isquémico:Espectroscopía de Resonancia Magnética de ^{31}P

Los pacientes con CHF tienen un agotamiento de fosfocreatina del músculo esquelético (un metabolito de fosfato de alta energía implicado críticamente en la contracción muscular) anormalmente rápido durante el ejercicio con recuperación retardada (22). La espectroscopía de resonancia magnética de ^{31}P permite que se midan no invasivamente cambios en los compuestos de fosfato de alta energía intracelulares del músculo esquelético y el pH. Al final del ejercicio, debido a que la glucogenolisis se ha detenido y la resíntesis de fosfocreatina es puramente oxidativa, el análisis de la recuperación de fosfocreatina proporciona información acerca de la función mitocondrial del músculo esquelético. A fin de determinar el efecto de aumentar el metabolismo de la glucosa sobre la energética muscular, se realizó la espectroscopía de resonancia magnética de músculo de la pantorrilla antes, durante y después del ejercicio local. Solo los pacientes de la población con fallo cardíaco no isquémico se sometían a espectroscopía de resonancia magnética ya que la enfermedad vascular periférica subyacente conduce a anomalías en la energética del músculo esquelético independientemente del fallo cardíaco.

El metabolismo de fosfato de alta energía del músculo esquelético se midió usando un imán corporal semiconductor de 3 teslas interconectado a un espectrómetro Bruker Avance al menos 3 días después de la prueba de tolerancia máxima al ejercicio. La metodología se ha descrito con detalle en otra parte (23).

Brevemente, los sujetos se sitúan dentro del imán en la posición supina con un arrollamiento superficial de 6 cm de diámetro bajo la circunferencia máxima del músculo de la pantorrilla derecha. Los espectros de ^{31}P se recogieron en reposo, durante el ejercicio y la recuperación. Después de la adquisición espectral en reposo, se empleó un protocolo de ejercicio estandarizado que implicaba la flexión plantar a 0,5 Hz levantando 10% de la masa corporal magra una distancia de 7 cm. Esta cantidad de trabajo se continuó durante 4 minutos antes de incrementarse en 2% de masa corporal magra para cada minuto subsiguiente hasta que la fatiga o la hidrólisis de fosfocreatina alcanzaba 50% del nivel en reposo. Los espectros de recuperación se adquirían subsiguientemente durante 11 minutos. Ejemplos de los espectros obtenidos durante un estudio típico se muestran en la Figura 3.

Las concentraciones de fosfocreatina se cuantificaron usando una rutina de ajuste de dominios de tiempo (VARPRO, R. de Beer). El semitiempo de recuperación de fosfocreatina después del ejercicio ($\text{PCr } t_{1/2}$), un marcador de la función mitocondrial del músculo esquelético que es independiente de la masa de músculo esquelético y de la intensidad del ejercicio, se calculó como se describió previamente (24).

Intervención

Después de los estudios de la línea de referencia, los pacientes se aleatorizaron de un modo doblemente enmascarado para recibir bien perhexilina ($n = 28$) o bien placebo ($n = 28$), 100 mg dos veces al día. Se obtuvo sangre a las 1, 4 y 8 semanas después del inicio del fármaco para medidas de los niveles de perhexilina en suero con valoración subsiguiente de la dosis para impedir la toxicidad. Los ajustes de la dosis estaban recomendados como para un protocolo estándar por un médico sin enmascaramiento. También se realizaron ajustes de la dosificación idénticos para pacientes tratados con placebo asignados aleatoriamente por el observador sin

enmascaramiento a fin de asegurar que se mantuviera el enmascaramiento de los investigadores. Después de 8 horas de tratamiento, los pacientes se reevaluaron como anteriormente.

Estadística

5 El punto final primario para este estudio se predefinió como VO₂máx con los siguientes puntos finales secundarios: puntuación de MLHFQ, LVEF, relación E:EA, PSV media en reposo, con baja dosis y con alta dosis durante ecocardiografía de estrés y PCr t_{1/2}. La aleatorización terapéutica de los grupos isquémico y no isquémico se producía separadamente pero con protocolos similares a fin de permitir el análisis apriorístico del punto final primario en cada grupo. El estudio tenía un 95% de potencia para detectar un incremento de 2 ml/kg/min en VO₂máx en los grupos activo frente a placebo con un nivel de significación de 0,05. Los datos se analizaron con SPSS 11.5 para
10 Windows© y se expresaron como media ± error estándar de la media. Se realizó ANCOVA usando valores de la línea de referencia como covariables para probar la significación de las diferencias observadas en los grupos de perhexilina frente a placebo después del tratamiento. Un valor de p de < 0,05 se tomaba para indicar significación estadística.

Resultados

15 Todos los pacientes completaron el tiempo de tratamiento de 8 semanas. No había muertes en ningún grupo durante el período de estudio. Los efectos secundarios en el grupo de perhexilina se restringían a náuseas y vértigos transitorios durante la primera semana de tratamiento (n = 3). Ambos grupos se ajustaban bien a las características y el tratamiento de la línea de referencia (Tabla 1). Había una caída significativa en la clase de NYHA dentro del grupo de la perhexilina después del tratamiento (p = 0,02).

20 VO₂máx en la línea de referencia era similar en los grupos de perhexilina y placebo (Tabla 2). Después del tratamiento, VO₂máx no se alteraba en el grupo del placebo pero se incrementaba notablemente en 2,7 ± 0,8 ml/kg/min (16,7%) en el grupo de la perhexilina. ANCOVA demostraba un efecto significativo de perhexilina frente a placebo sobre VO₂máx; p < 0,001. El incremento en VO₂máx en el grupo isquémico y no isquémico era 2,9 ± 1,2 ml/kg/min (p = 0,008) y 2,5 ± 0,4 ml/kg/min (p = 0,03), respectivamente. El tiempo del ejercicio tendía a incrementarse en el grupo de la perhexilina.
25

Las puntuaciones de MLHFQ se reducían significativamente en 24,4% después del tratamiento en el grupo de la perhexilina (p = 0,04) pero no se alteraban en el grupo del placebo. La terapia con perhexilina también estaba asociada con una reducción significativa en PCr t_{1/2} (de 67 ± 15 a 44 ± 7 segundos; p<0,05) en el grupo no isquémico. El intervalo normal para PCr t_{1/2} en adultos sanos normales es de 14 a 50 segundos (23).

30 La LVEF media también se incrementaba notablemente después del tratamiento en el grupo de la perhexilina (en 9,9 + 2,0 puntos porcentuales absolutos, un incremento relativo de 42%) y no se alteraba en el grupo del placebo (p < 0,001). Mientras que el volumen diastólico ventricular izquierdo tendía a disminuir en el grupo de la perhexilina (p = 0,06), el volumen sistólico se reducía significativamente (p < 0,001) sugiriendo un incremento en la capacidad de contracción miocárdica. Había una reducción significativa en la relación E:EA después de tratamiento con perhexilina que reflejaba una reducción en la presión telediastólica ventricular izquierda. Además, la función sistólica del eje largo se incrementaba en el grupo de la perhexilina, reflejando una mejora en la función subendocárdica.
35

Dentro del conjunto isquémico, no había diferencia significativa en el ritmo cardíaco en reposo o durante el estrés con dobutamina en ambos grupos. Sin embargo, había un incremento de 15% (p = 0,04) significativo en la PSV media en reposo en el grupo de la perhexilina después del tratamiento. Este incremento refleja los incrementos observados en la función del eje largo y la LVEF. Durante la ecocardiografía de estrés Doppler tisular; había una tendencia hacia un incremento en la PSV en la línea de referencia (p = 0,07) en el grupo de la perhexilina pero un incremento notable en la PSV con la dosis máxima (24%, p = 0,03). A dosis inferiores de dobutamina las velocidades miocárdicas son inevitablemente inferiores; estas velocidades bajas se disminuyen adicionalmente cuando se miden fuera de línea cuando se comparan con las obtenidas en línea mediante Doppler tisular pulsátil. Esto se debe a que se derivan de velocidades medias regionales en vez de velocidades máximas. Aunque es la práctica estándar; esta disminución parecería disminuir artificialmente la significación de las diferencias a bajas velocidades miocárdicas. Esto explica el contraste entre las diferencias aparentemente pequeñas en los parámetros de la línea de referencia y Doppler tisular con estrés a dosis baja en comparación con los incrementos coherentes y largos en la LVEF y la PSV en línea del anillo mitral lateral.
40
45

50 Los datos para los puntos finales primarios y secundarios se representan en la Figura 3 y 4 y se resumen en la Tabla 2.

Comentario

Como resultado de estos experimentos, se encontró que el uso de perhexilina daba como resultado mejoras significativas en la capacidad de ejercicio máxima, la función miocárdica en reposo y estrés, los síntomas presentados por el paciente y la energética del músculo esquelético. Notablemente; así como siendo estadísticamente muy significativas, estas mejoras representan mejoras clínicamente significativas en pacientes que ya se habían tratado óptimamente. Los presentes resultados sugieren que la perhexilina proporciona mejoras coherentes en estos parámetros, en ausencia de efectos secundarios significativos, independientemente de la influencia incitadora inicial del CHF.

Sin querer limitarse por una teoría, es probable que el mecanismo para la mejora observada en la función miocárdica con perhexilina esté relacionado con la inhibición de la captación de FFA y un cambio metabólico hacia el uso de glucosa y lactato. Esto puede restaurar la sensibilidad a insulina del corazón que falla y lo hace más eficaz al oxígeno. Además de requerir más oxígeno que glucosa para generar energía, un metabolismo de FFA excesivo tiene otros efectos potencialmente perjudiciales sobre el corazón. Se sabe que el metabolismo de FFA se separa de la fosforilación oxidativa y suprime la oxidación de glucosa a través de una acción inhibitoria directa sobre la ruta glicolítica. Esta inhibición provoca incrementos en el lactato y acumulación de protones dentro de las células miocárdicas (Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. "An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts", *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264(1):135-144) que conducen a una caída en el pH intracelular que está asociada con una reducción en la función contráctil (Heusch G. "Hibernating myocardium", *Physiol Rev* 1998; 78(4):1055-1085). Por otra parte, se ha observado que la acumulación del metabolito FFA reduce el umbral de arritmia ventricular (Murnaghan MF. "Effect of fatty acids on the ventricular arrhythmia threshold in the isolated heart of the rabbit" *Br J Pharmacol* 1981; 73(4):909-915) e induce la disfunción diastólica (Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. "Glucose for the heart", *Circulation* 1999; 99(4):578-588.).

La eficacia antianginal de la perhexilina, tanto como monoterapia como en terapia combinada, está bien documentada (Horowitz JD, Mashford ML. "Perhexiline maleate in the treatment of severe angina pectoris", *Med J Aust* 1979; 1(11):485-488; Cole PL, Beamer AD, McGowan N, Cantillon CO, Benfell K, Kelly RA et ál. "Efficacy and safety of perhexiline maleate in refractory angina. A double-blind placebo-controlled clinical trial of a novel antianginal agent", *Circulation* 1990; 81 (4):1260-1270). Sin embargo, el uso del fármaco decayó debido a informes de hepatotoxicidad y neuropatía periférica. Ahora es evidente que el riesgo de toxicidad estaba relacionado con la capacidad para metabolizar el fármaco. Los "hidroxiladores lentos", con una variante genética del citocromo P450-2D6, tienden particularmente a la acumulación progresiva de fármaco. En ausencia de ajuste de la dosificación; la elevación prolongada de los niveles conduce a acumulación de fosfolípidos que también puede producirse con el uso prolongado de otros inhibidores de CPT, tales como amiodarona. El riesgo de desarrollo de hepatoneurotoxicidad con perhexilina se reduce notablemente al verificar y mantener los niveles de suero entre 0,15 y 0,60 mg/l. Ninguno de los pacientes de este estudio desarrollaba pruebas de función hepática anormales o neuropatía como consecuencia del tratamiento con perhexilina seguido por una verificación y una valoración estrechas de los niveles séricos.

Se incluyó espectroscopía de resonancia magnética de ³¹P en el diseño del estudio para determinar si el tratamiento con perhexilina también mejoraba la energética del músculo esquelético. PCr t_{1/2} es un marcador, independiente de la cantidad de trabajo y la masa muscular, de la función mitocondrial del músculo esquelético. La recuperación más rápida de fosfocreatina después del ejercicio en los pacientes tratados con perhexilina sugería una mejora en la función oxidativa mitocondrial del músculo esquelético. Esto puede reflejar una mejora en el síndrome del fallo cardíaco y/o ser una consecuencia directa del cambio del sustrato metabólico en el músculo esquelético.

Los resultados del actual estudio establecen por lo tanto que la perhexilina ejerce beneficios incrementales sobre el estado sintomático, la función ventricular izquierda en reposo y estrés máximo y el metabolismo del músculo esquelético en pacientes con fallo cardíaco crónico estable, más allá de la terapia neurohumoral estándar. En efecto, las mejoras en VO₂máx eran comparables a las observadas en pacientes tratados con bloqueadores beta (Hulsmann M, Sturm B, Pacher R, Berger R, Bojic A, Frey B et ál. "Long-term effect of atenolol on ejection fraction, symptoms, and exercise variables in patients with advanced left ventricular dysfunction", *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(11):1174-1180) pero superaban las observadas con inhibidores de ACE (Vescovo G, Dalla LL, Serafini F, Leprotti C, Facchin L, Volterrani M et ál. "Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition", *Circulation* 1998; 98(17):1742-1749), espironolactona (Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, BrighettiGet al. "Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure", *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):304-310) o incluso con estimulación biventricular (Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR et ál. "Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay", *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(12):2109-2116). Como este estudio incluía pacientes con y sin enfermedad significativa de las arterias coronarias que se beneficiaban todos, el beneficio no puede atribuirse puramente a un mecanismo antiisquémico, en cambio, sugiere

la hipótesis de los presentes inventores de que la perhexilina está modificando la remodelación metabólica principal de CHF.

Los contenidos de todas las referencias citadas en la presente memoria son incorporadas por la presente en su totalidad para todos los propósitos.

5

Tabla 1: Características en la línea de referencia y tratamiento

	Grupo de Placebo	Grupo de Perhexilina
N	28	28
Isquémico:No Isquémico	13:15	13:15
Edad	63 ± 2	63 ± 2
Sexo (M:F)	23 : 5	27 : 1
Peso (kg)	83 ± 3	89 ± 3
Altura (cm)	165 ± 6 cm	175 ± 2 cm
Índice de masa corporal	28 ± 1	29 ± 1
Clase NYHA		
Antes:	2,2 ± 0,1	2,4 ± 0,1
Después:	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2 ⁺
Intervalo de QT Corregido		
Antes:	421 ± 7 ms	413 ± 11 ms
Después:	421 ± 9 ms	413 ± 13 ms
Diabetes	2	5
Diurético de Asa	20	17
Inhibidor de ACE	25	22
Lisinopril (dosis media)	22 ± 4 mg	23 ± 3 mg
Ramipril	10 mg	8,3 ± 1 mg
Perindopril	6 mg	6 mg
Enalapril	22 ± 10 mg	15 ± 5 mg
Trandolapril	4 mg	4 mg
Bloqueadores del Receptor AT2	4	3
Losartán	63 ± 38 mg	100 mg
Valsartán	80 mg	80 mg
Irbersartán	175 ± 125 mg	-

(continuación)

Bloqueadores Beta	15	18
Carvedilol	37 ±10 mg	50 mg
Bisoprolol	2 ± 0,4 mg	4 ± 1 mg
Metoprolol	75 ± 25 mg	100 mg
Atenolol	67 ± 17 mg	69 ± 19 mg
Aspirina	15	11
Clopidogrel	1	3
Warfarina	9	9
Bloqueadores de Canales de Calcio	5	3
Espironolactona (dosis media)	7 (21 ± 4 mg)	6 (23 ± 2 mg)
Amiodarona	4	1
Hipoglucémicos Orales	1	2
Insulina	0	2
Estatina	18	12
Niveles de perhexilina en suero:		
Semana 1:	0	0,57 ± 0,19 mg/l
Semana 4:	0	0,67 ± 0,20 mg/l
Semana 8:	0	0,43 ± 0,12 mg/l
† Relación de emisión de CO ₂ /consumo de oxígeno		

5

Tabla 2: Puntos finales primarios y secundarios. (Todos los valores de P se refieren a ANCOVA del efecto diferencial de perhexilina frente a placebo)

	Grupo de Placebo	Grupo de Perhexilina	Valor de P
VO ₂ máx (ml/kg/min)			
Antes:	16,3 ± 0,8	16,1 ± 0,6	*<
Después:	16,0 ± 0,9	18,8 ± 1,1 *	0,001

(continuación)

Tiempo de Ejercicio (min) Antes: Después:	9,9 ± 1,2 10,9 ± 0,9	10,5 ± 1,2 12,3 ± 1,1	
Relación de intercambio respiratorio durante el ejercicio máximo ⁺ Antes: Después:	1,1 ± 0,02 1,1 ± 0,02	1,1 ± 0,03 1,1 ± 0,03	
BP en reposo (mm de Hg) Antes: Después:	111/63 ± 5 / 3 113/67 ± 5 / 4	116/ 69 ± 7 / 4 113/67 ± 7 / 4	
BP con ejercicio máximo (mm de Hg) Antes: Después:	141/69 ± 5 / 4 137/68 ± 7 / 4	141/75 ± 9 / 3 142/70 ± 9 / 5	
Ritmo Cardíaco en Reposo (min ⁻¹) Antes: Después:	76 ± 4 78 ± 4	73 ± 3 73 ± 3	
Ritmo Cardíaco con Ejercicio Máximo (min ⁻¹) Antes: Después:	124 ± 6 121 ± 5	121 ± 6 120 ± 5	
Puntuación de Minnesota living with heart failure questionnaire Antes: Después:	42 ± 5 40 ± 4	45 ± 5 34 ± 5†	†0,04
Volumen telediastólico ventricular izquierdo (ml) Antes: Después:	213 ± 16 216 ± 16	232 ± 11 212 ± 9	
Volumen telesistólico ventricular izquierdo (ml) Antes: Después:	159 ± 13 162 ± 14	176 ± 8 140 ± 8‡	‡<0,001

(continuación)

Fracción de eyección ventricular izquierda (%)					
	Antes:		26 ± 1	24 ± 1	§<0,001
	Después		26 ± 1	34 ± 2§	
Función del eje largo (cm/s)					
	Antes:		6,4 ± 0,6	5,8 ± 0,4	0,04
	Después:		6,4 ± 0,5	7,2 ± 0,6	
Relación E:EA					
	Antes:		8,3 ± 1,0	8,6 ± 0,6	#0,02
	Después:		8,9 ± 1,8	6,5 ± 0,9#	
PCr t½ (s)					
	Antes:		58 ± 10	67 ± 15	**<0,05
	Después:		73 ± 24	44 ± 7**	
Ecocardiografía con Estrés por Dobutamina:					
<u>Ritmo Cardíaco:</u>	Reposo	Antes	67 ± 5	57 ± 2	
		Después	66 ± 6	53 ± 2	
	Dosis Baja	Antes	86 ± 8	78 ± 7	
		Después	74 ± 6	65 ± 6	
	Dosis Máxima	Antes	130 ± 5	126 ± 4	
		Después	128 ± 5	122 ± 3	
<u>PSV media</u> (15 segmentos)	Reposo	Antes	3,5 ± 0,2	3,3 ± 0,2	††0,07
		Después	3,4 ± 0,2	3,8 ± 0,2††	
	Dosis Baja	Antes	4,6 ± 0,3	4,7 ± 0,3	
		Después	4,8 ± 0,3	5,0 ± 0,5	
	Dosis Máxima	Antes	6,4 ± 0,4	6,6 ± 0,5	
		Después	5,8 ± 0,4	8,2 ± 0,8§§	
†Relación de emisión de CO2/consumo de oxígeno					
§§0,003					

REIVINDICACIONES

1. Perhexilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso en el tratamiento del fallo cardíaco crónico que tiene un origen incitador isquémico.
- 5 2. Una sal farmacéuticamente aceptable de perhexilina para el uso en el tratamiento del fallo cardíaco crónico que tiene un origen incitador isquémico.
3. Maleato de perhexilina para el uso en el tratamiento del fallo cardíaco crónico que tiene un origen incitador isquémico.
- 10 4. Perhexilina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la perhexilina o la sal de la misma se usa simultáneamente o se administra simultáneamente con uno o más de otros compuestos que son ventajosos para tratar el fallo cardíaco crónico o los síntomas del mismo.

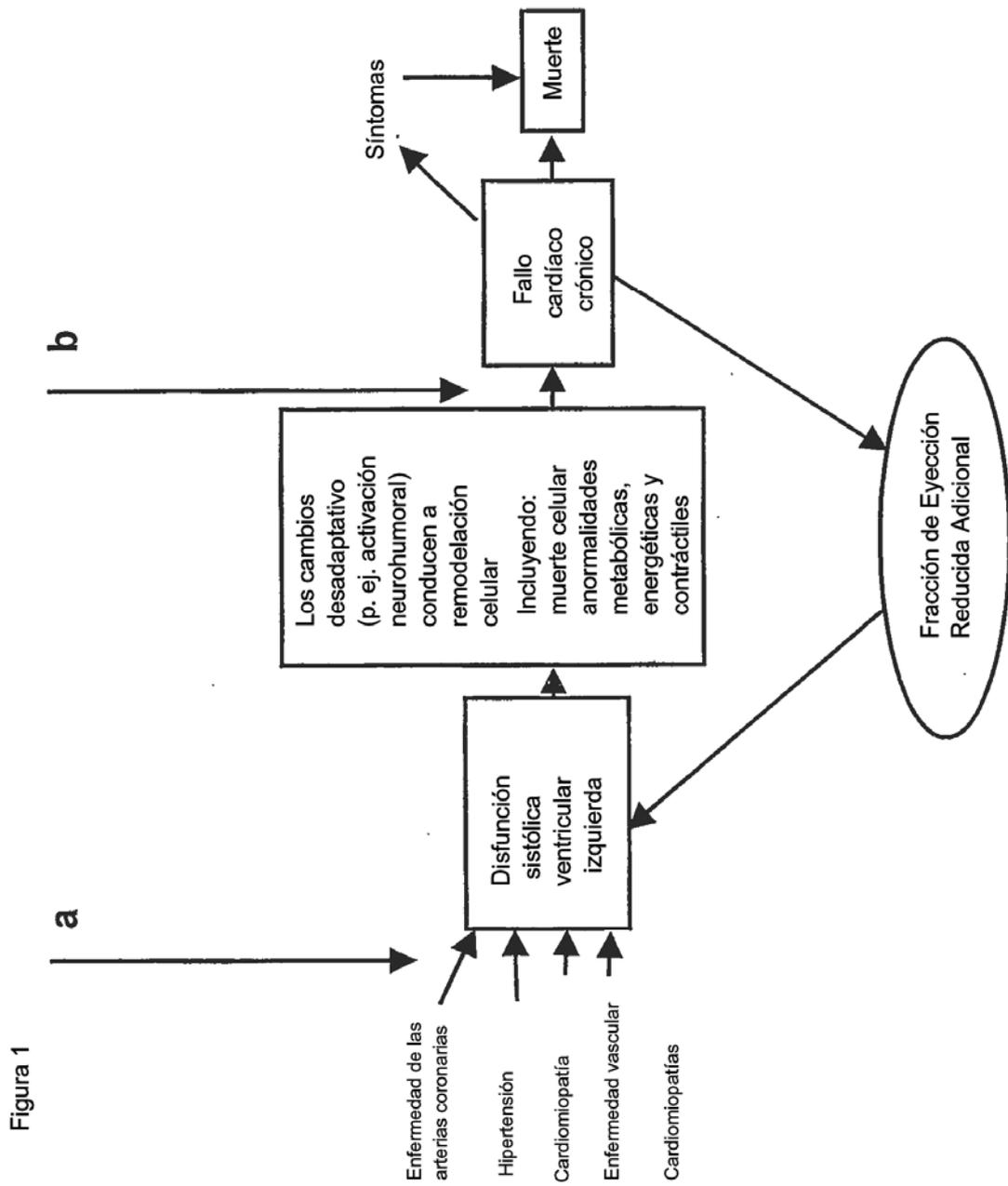


Figura 1

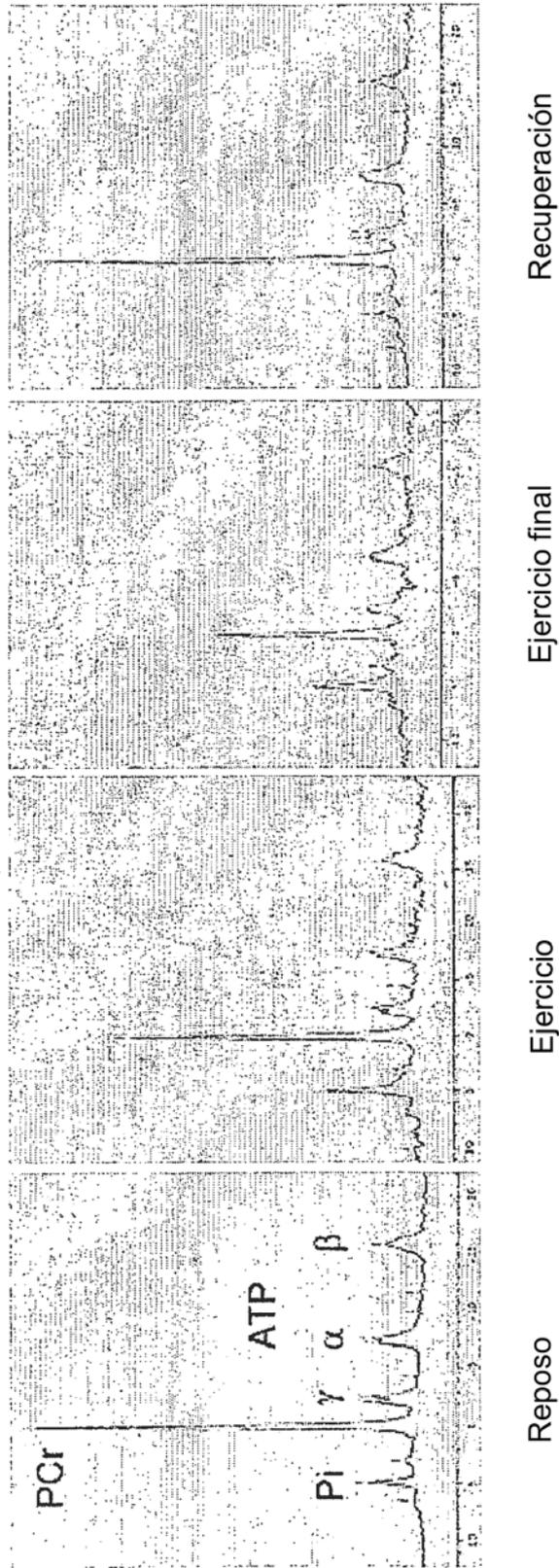
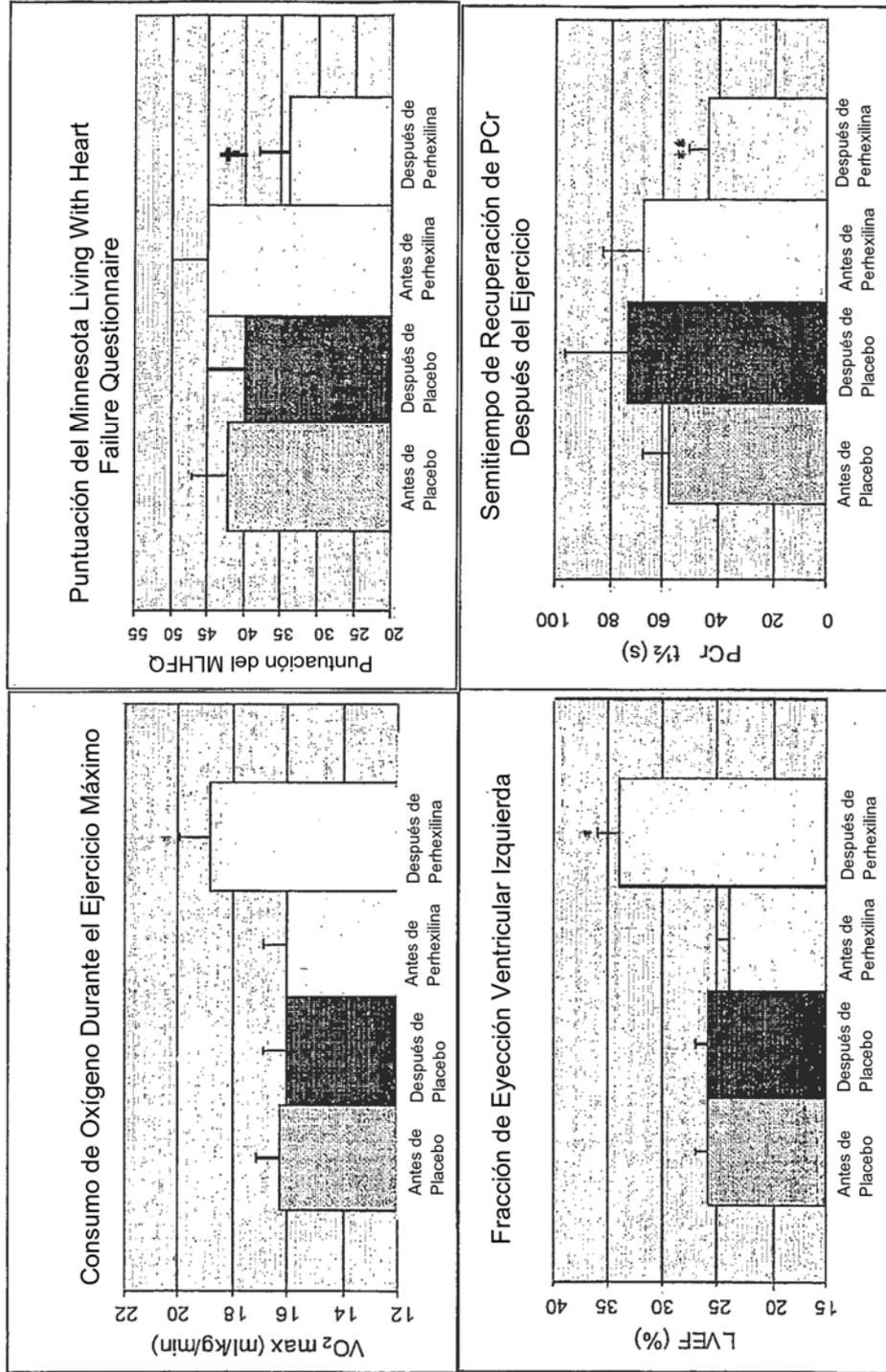


Figura 2: Espectros de ^{31}P MRS del músculo de la pantorrilla derecha en reposo, durante y después del ejercicio. PCr = fosfocreatina, Pi = fosfato inorgánico, γ , α , β = los tres grupos fosfato del trifosfato de adenosina



* $p < 0.001$, † $p = 0.04$, ** $p < 0.05$

Figura 3: Puntos finales primarios y secundarios seleccionados (Todos los valores de P se refieren a ANCOVA del efecto diferencial de perhexilina frente a placebo)

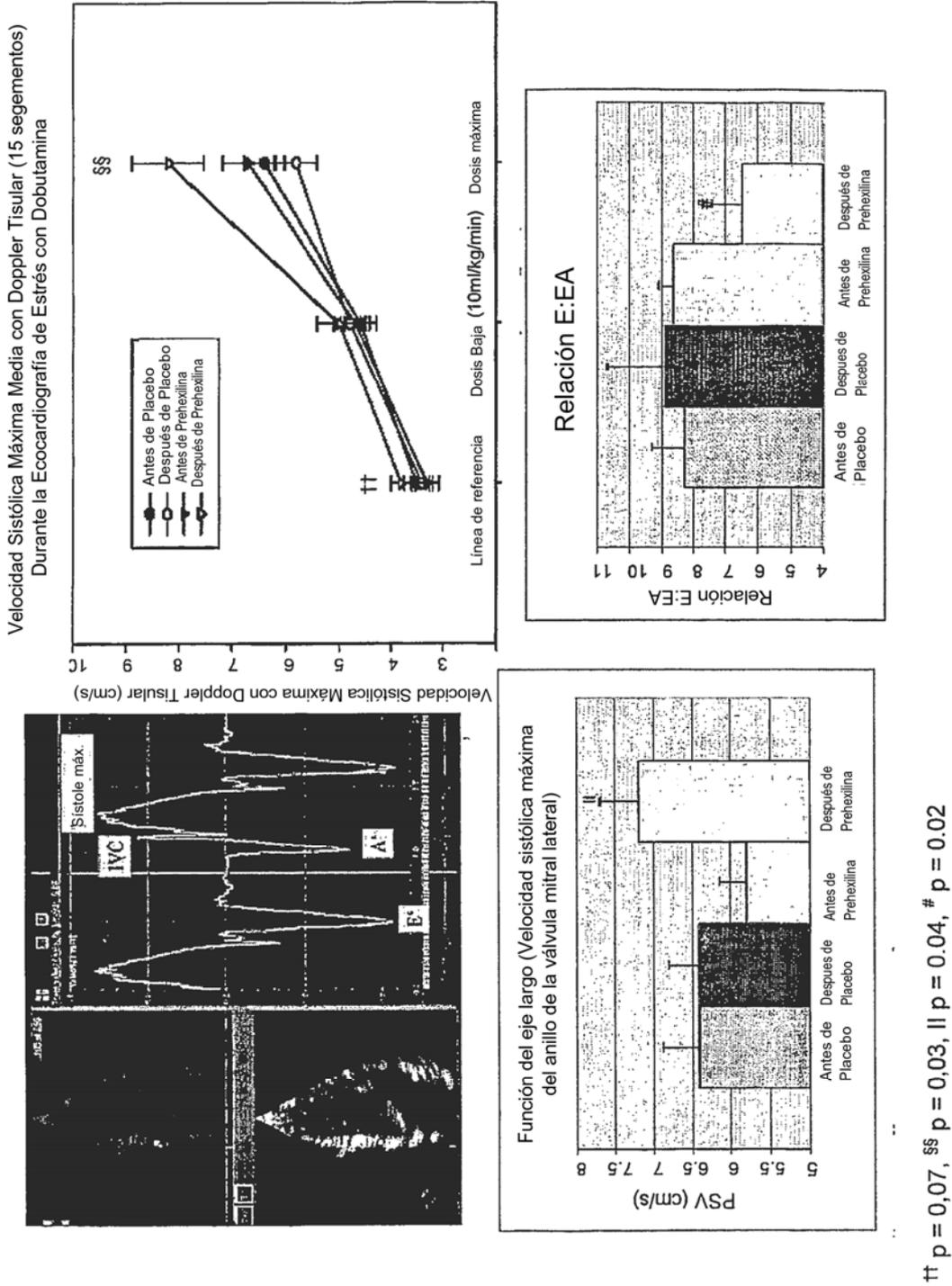


Figura 4 :Puntos finales del Doppler tisular (Todos los valores de P se refieren a ANCOVA del efecto diferencial de perhexilina frente a placebo)