


Веригуат как новый препарат в лечении хронической сердечной недостаточности



Подготовила:
врач-ординатор 1 года по специальности терапия
кафедры терапии им. проф.А.И.Дядыка
Филатова Анастасия Алексеевна

Актуальность

- Эпидемиологические исследования указывают на увеличение распространенности сердечной недостаточности (СН) как в России, так и в мире: в нашей стране количество пациентов с данным диагнозом может достигать 12 миллионов, в то время как в глобальном масштабе это число превышает 60 миллионов. Несмотря на значительные достижения в разработке и внедрении новых методов терапии, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ) по-прежнему представляет собой состояние с высокой летальностью (до 50-75% в течение пяти лет наблюдения) и неблагоприятным прогнозом.

- 
- Известно, что у пациентов с сердечной недостаточностью эндотелиальная дисфункция и избыток активных форм кислорода снижают биодоступность оксида азота (NO), что в результате обуславливает относительный дефицит растворимой гуанилатциклазы (pГЦ) и уменьшение выработки циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ).
 - Так, недавно стало известно, что управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило новый препарат для лечения хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Этот препарат, **верицигуат**, представляет собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы, который повышает биодоступность оксида азота.

Группа препарата

- ▶ Веригуат является пока единственным представителем нового класса лекарств – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (ГЦ), нашедшим клиническое применение.
- ▶ Данный препарат предназначен для терапии пациентов с выраженными проявлениями СН. Его действие сосредоточено на коррекции последствий эндотелиальной дисфункции, воспалительных процессов, оксидативного стресса и других нарушений, характерных для сердечной недостаточности, а также связанных с недостатком биодоступного оксида азота (NO) и подавлением активности биохимического каскада NO–pГЦ–цГМФ.

Механизм действия верицигуата

- ▶ Рецепторы гуанилатциклазы (pГЦ) играют ключевую роль в сигнальном пути "оксид азота (NO) — pГЦ — циклический гуанозинмонофосфат", который в норме обеспечивает поддержание физиологических функций сердечно-сосудистой системы. При сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ) снижение активности pГЦ, происходящее на фоне оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и уменьшения продукции NO, может быть связано с миокардиальными и сосудистыми расстройствами, что в конечном итоге приводит к декомпенсации.
- ▶ Верицигуат оказывает прямое стимулирующее воздействие на pГЦ и одновременно повышает ее чувствительность к эндогенному NO, что ведет к увеличению уровня внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата. В результате этого процесса происходит потенциальное снижение жесткости миокарда и сосудов, вазодилатация, а также уменьшение гипертрофии, воспалительных явлений и фиброза в сердечной мышце.

Положительные стороны верицигуата


- Верицигуат характеризуется высокой биодоступностью и стабильной фармакокинетикой. При приеме вместе с пищей его абсорбция в кишечнике достигает 93%. Фармакокинетика препарата не зависит от возраста, пола, расы, уровня билирубина и альбумина в крови, скорости клубочковой фильтрации, функционального класса сердечной недостаточности, фракции выброса левого желудочка и концентрации NT-proBNP в сыворотке.
- Единственный фактор, влияющий на фармакокинетику верицигуата - масса тела пациента. В плазме верицигуат связывается с белками (преимущественно альбумином) на 98%, характеризуется медленным клиренсом (1,6 л/ч у здоровых людей) и средним объемом распределения около 44 литров. У здоровых лиц приблизительно 53% дозы препарата выводится с мочой, а 45% - с калом.
- Коррекция дозы верицигуата не требуется при снижении скорости клубочковой фильтрации до 15 мл/мин/1,73 м² или при наличии умеренной печеночной недостаточности. Длительный период полувыведения (18-22 часов) позволяет назначать препарат внутри один раз в сутки.

Препарат одобрен FDA

- Решение одобрить препарат верицигуат было принято управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) на основании результатов рандомизированного клинического исследования SOCRATES, которое включает 3 фазы: 1 – SOCRATESREDUCED, 2 - SOCRATES-PRESERVED и 3 фаза - VICTORIA.
- Исследование включало пациентов с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса менее 45%, перенесших недавнюю госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или получавших внутривенное введение диуретиков. Участники были случайным образом разделены на две группы в соотношении 1:1 для получения Верицигуата и плацебо. Период наблюдения за участниками исследования составил в среднем почти 11 месяцев.

Исследование SOCRATES

- Было разработано и проведено исследование SOCRATES, где изучались эффекты нового перорального стимулятора рГЦ — верицигуата (BAY 1021189) в 2 параллельных исследованиях SOCRATESREDUCED и SOCRATES-PRESERVED у пациентов с ХСН со сниженной или сохраненной фракцией выброса после стабилизации и после декомпенсации сердечной недостаточности.


- 
- У пациентов, получавших максимальные дозы верицигуата, отмечено улучшение показателей качества жизни и состояния здоровья, оцененных по шкале KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score**).
 - Верицигуат хорошо переносился, частота побочных эффектов была несколько ниже, чем при приеме плацебо совместно с другими препаратами. Артериальная гипотензия возникала не чаще даже при приеме максимальной суточной дозы в 10 мг, а необходимость отмены исследуемого препарата отмечалась редко.

**Канзасский опросник для больных кардиомиопатией (KCCQ) — это опросник из 23 пунктов, который количественно оценивает физические ограничения, частоту симптомов, тяжесть симптомов, стабильность симптомов, самоэффективность, социальные ограничения и качество жизни. 1

Вопросы относятся к симптомам сердечной недостаточности пациента за последние 2 недели, и каждый пункт оценивается по 5–7-балльной шкале Лайкерта. Оценка домена преобразуется в шкалу от 0 до 100, при этом более высокий балл указывает на лучшее состояние.

Исследование VICTORIA

- VICTORIA – крупное исследование III фазы, в котором эффективность и безопасность верицигуата изучали у 5050 взрослых пациентов с хронической СН II–IV функционального класса с фракцией выброса левого желудочка <45% и повышенным уровнем BNP или NT-proBNP, получавших стандартную терапию после эпизода декомпенсации СН (в пределах 30 дней до рандомизации).

- 
- ▶ В международном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании III фазы VICTORIA эффекты терапии верицигуатом оценивались среди пациентов ≥ 18 лет ($n=5050$) с симптоматической (II-IV функциональный класс) хронической СН и ФВ ЛЖ $< 45\%$, госпитализированных по причине СН в предшествующие 6 месяцев или амбулаторно получавших внутривенную диуретическую терапию в связи с СН в предшествующие 3 месяца.


- ▶ Начальная терапия верицигуатом или плацебо проводилась в условиях амбулаторного или стационарного наблюдения после стабилизации состояния пациентов. Стабилизация определялась достижением уровня систолического артериального давления (САД) не менее 100 мм рт. ст. и отсутствием внутривенной терапии в течение не менее 24 часов. Исходная дозировка верицигуата/плацебо составляла 2,5 мг. В случае хорошей переносимости под контролем артериального давления доза могла быть увеличена сначала до 5 мг, а затем до 10 мг.





Основные критерии исключения из исследования:

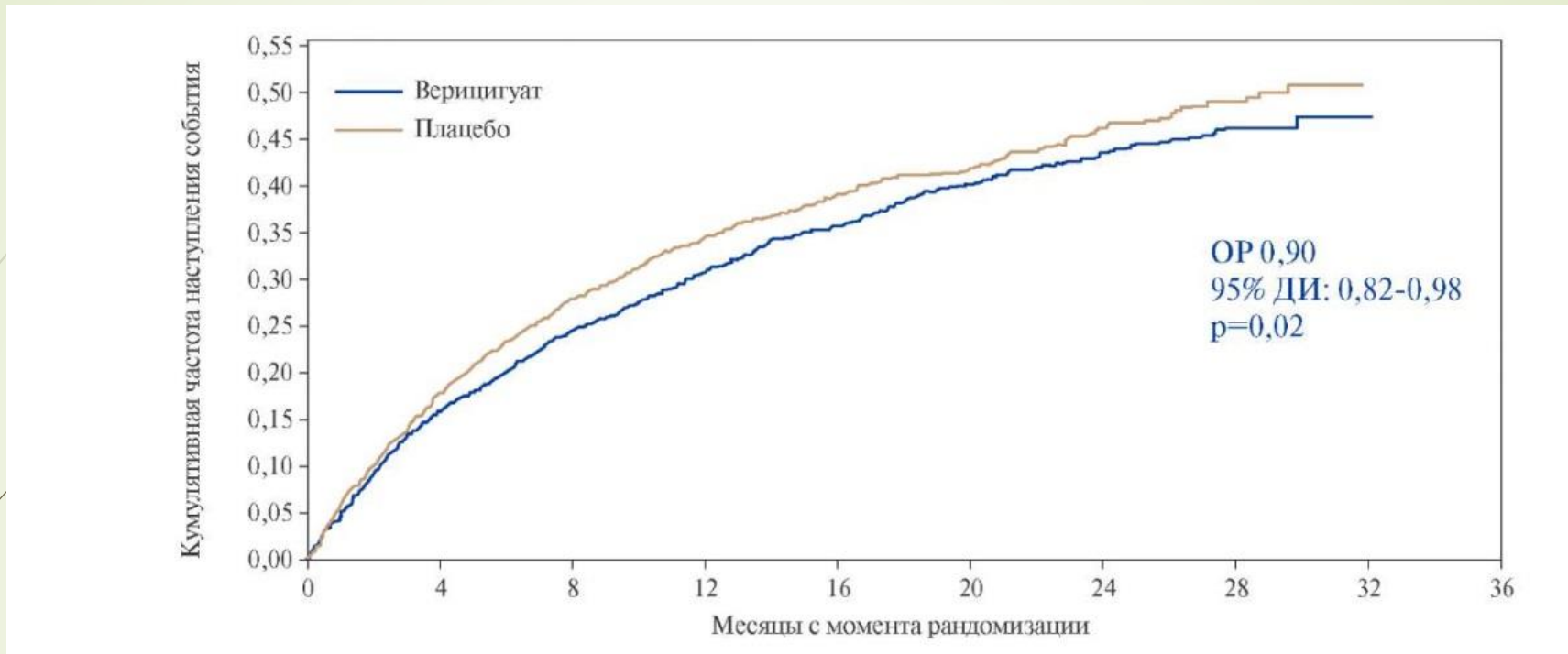
- ▶ потребность в приеме нитратов длительного действия, ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа или риоцигуата;
- ▶ ожидание трансплантации сердца;
- ▶ длительная внутривенная терапия инотропными средствами, имплантация (планируемая или в анамнезе) вспомогательного устройства кровообращения;
- ▶ расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) < 15 мл/мин/1,73 м² или постоянный гемодиализ;



Основные критерии исключения из исследования:

- тяжелое заболевание легких, требующее длительной кислородотерапии, или интерстициальное заболевание легких;
- тяжелая печеночная недостаточность (например, при наличии печеночной энцефалопатии);
- корректируемые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.


Веригуат снижал риск смерти от ССЗ и госпитализации по причине СН



Примерно через 1 год большинство (90,3%) пациентов достигли целевой дозы исследуемого препарата (89,2% в группе веригуата и 91,4% в группе плацебо). Частота нежелательных явлений (НЯ) (80,5% vs 81,0%) и серьезных НЯ (32,8% vs 34,8%), а также их профиль были сходными в группах веригуата и плацебо. Также не отмечалось статистически значимых различий между пациентами, получавшими веригуат и плацебо, по частоте НЯ особого интереса, к которым относились симптоматическая артериальная гипотония (9,1% vs 7,9%) и синкопальные состояния (4,0% vs 3,5%).

Результаты исследования

- ▶ Веригигуат демонстрирует хорошую переносимость, обладает удобными фармакокинетическими характеристиками и не взаимодействует с другими медикаментами.
- ▶ Применение веригигуата в дозе 10 мг один раз в сутки статистически достоверно снижает риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с симптоматической хронической СН (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 45%), перенесших недавний эпизод декомпенсации СН, по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной терапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса.

- 
- Применение верицигуата пациентам с тяжёлой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка, перенесшим декомпенсацию ХСН недавно, несмотря на стандартную терапию, может привести к существенному дополнительному эффекту. Это выражается в снижении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН.
 - Верицигуат был одобрен для клинического применения в 2021 году в США (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, FDA) и в Европейском Союзе (Европейским агентством по лекарственным средствам, EMA).

Заключение

- Учитывая особенности популяции пациентов с СН, изученной в рамках исследования VICTORIA, благоприятный профиль безопасности и независимый от других болезней-модифицирующих препаратов механизм действия, целесообразно рассмотреть назначение верицигуата у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ после гемодинамической стабилизации (САД ≥ 100 мм рт.ст., отсутствие внутривенной диуретической терапии в течение 24 ч), в дополнение к стандартной терапии.
- Начальная стадия терапии верицигуатом может быть как стационарной, так и амбулаторной. Предпочтительнее начать прием препарата перед выпиской из стационара, поскольку в этот период риск повторных эпизодов декомпенсации наиболее высок.
- Прием верицигуата для лечения пациентов не влечет за собой необходимости проведения дополнительного клинического и лабораторного обследования по сравнению со стандартной практикой наблюдения за данной категорией больных.
- После регистрации верицигуата в Российской Федерации по соответствующему показанию следует рекомендовать его включение в клинические рекомендации.



Список литературы

1. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020;382(20):1883-93.
2. Lam CSP, Giczevska A, Sliwa K, et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. JAMA Cardiol. 2021;6(6):706-12.
3. [medscape.com/viewarticle/944434](https://www.medscape.com/viewarticle/944434)
4. <https://medvedomosti.media/cardiology/articles/10-samykh-aktualnykh-novinok-kardiologii-xxi-veka/?ysclid=m3g84ctu6u389490719>
5. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/3127?ysclid=m3ncdhue4110089155>
6. <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5423>

Спасибо за внимание!

