

Vericiguat – new drug in heart failure treatment and possibilities of its clinical use

Vericiguat – nová molekula v liečbe srdcového zlyhávania a možnosti jej klinického použitia

Lesný P

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Lesný P. **Vericiguat – new drug in heart failure treatment and possibilities of its clinical use.** Cardiology Lett. 2022;31(1):29–34

Abstract. Hospitalization for worsening of heart failure is one of the most important negative prognostic factors in heart failure (HF) patients. Vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, decreases hospitalizations for HF and cardiovascular mortality in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). The European Society of Cardiology recommends considering prescription of vericiguat in patients with worsening HFrEF despite optimal medical treatment. Reduction of the primary outcome in the VICTORIA study seems less significant than in studies with sacubitril/valsartan and dapagliflozin. However, vericiguat was tested in patients with significantly higher risk of events during a shorter follow-up. Absolute reduction of HF hospitalizations and cardiovascular mortality was comparable to absolute risk reduction in large studies with sacubitril/valsartan or dapagliflozin. Vericiguat preserved its mortality and morbidity benefit in patients with NT-proBNP < 8000 ng/l. Vericiguat does not affect either heart rate or potassium level and it can be administered to patients with significantly reduced renal functions. The main target population of perspective use of vericiguat are patients with HF hospitalization, soon after their clinical stabilization. Vericiguat can be beneficial in patients with markedly reduced renal functions with estimated glomerular filtration rate ≥ 15 ml/min/1.73 m², as well as in patients with hyperkalemia or bradycardia, where reduction or discontinuation of some of the cornerstone drugs for HFrEF is necessary (renin-angiotensin-aldosterone system blockers, mineralocorticoid receptor antagonists or beta-blockers). Fig. 1, Tab. 2, Ref. 16, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: heart failure – worsening of heart failure – vericiguat – treatment

Lesný P. **Vericiguat – nová molekula v liečbe srdcového zlyhávania a možnosti jej klinického použitia.** Cardiology Lett. 2022;31(1):29–34

Abstrakt. Jedným z najvýznamnejších negatívnych prognostických faktorov pacienta so srdcovým zlyháváním (SZ) je hospitalizácia pre zhoršenie SZ. Vericiguat, molekula zo skupiny stimulátorov solubilnej guanylátcyklázy, redukuje hospitalizácie pre SZ a kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so zhoršujúcim sa srdcovým zlyháváním s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (SZrEF). Podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti možno preskripciu vericiguatu zväziť u pacientov so zhoršujúcim sa SZrEF napriek štandardnej liečbe. V štúdií VICTORIA redukcia primárne sledovaného ukazovateľa nebola taká výrazná ako v štúdiách so sakubitril/valsartanom alebo dapagliflozínom. Vericiguat bol však testovaný v populácii pacientov s podstatne vyšším rizikom príhod a počas kratšej doby. Absolútna redukcia hospitalizácií pre SZ a kardiovaskulárnych úmrtí bola preto podobná ako vo veľkých štúdiách so sakubitril/valsartanom alebo dapagliflozínom. V štúdií

VICTORIA si vericiguat zachoval mortalitný a morbiditný benefit u pacientov s NT-proBNP < 8 000 ng/l. Vericiguat neovplyvňuje srdcovú frekvenciu ani kaliémiu a možno ho podávať aj pacientom s významne redukovanými renálnymi funkciami. Perspektívne využitie vericiguatu sa ponúka najmä u pacientov hospitalizovaných pre zhoršenie SZ, čo najskôr po ich klinickej stabilizácii. Z vericiguatu môžu profitovať aj pacienti s významne redukovanými renálnymi funkciami s odhadovanou glomerulárnou filtráciou ≥ 15 ml/min/1,73 m², pacienti s hyperkaliémiou, alebo bradykardiou, kedy je nevyhnutné redukovať alebo ukončiť podávanie niektorých základných liekov pre SZrEF (blokátory renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému, antagonisty mineralokortikoidných receptorov alebo betablokátorov). Obr. 1, Tab. 2, Lit. 16, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – zhoršenie srdcového zlyhávania – vericiguat – liečba

Srdcové zlyhávanie (SZ) prebieha väčšinou ako chronické progredujúce ochorenie s variabilným priebehom. Napriek tomu, že v poslednej dekáde sa do liečby SZ dostalo niekoľko nových liekov s mortalitným a morbiditným benefitom, globálne ostáva prognóza SZ zlá a kvalita života pacientov nízka (1). Benefit liečby SZ sa dosahuje ovplyvnením viacerých neurohormonálnych mechanizmov. Inhibícia renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému (RAAS), inhibícia sympatikového systému, inhibícia neprilizínu so zvýšením produkcie natriuretických peptidov sú všetko mechanizmy, ktorými sa z veľkej časti vysvetľuje prínos medikamentózne liečby SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF). Zdá sa, že ďalšou cestou, ktorej ovplyvnenie prináša prospech pri liečbe SZ, je os oxid dusnatý (NO) – solubilná guanylátcykláza (sGC) – cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Pri fyziologických podmienkach je cGMP kľúčovým regulátorom energetiky a výkonu myokardu, ako aj endotelálnej funkcie. Zápal a vaskulárna dysfunkcia pri SZ vedú k zníženej dostupnosti NO a tým zníženej syntéze cGMP. Nedostatok cGMP spôsobuje mikrovaskulárnu dysfunkciu (systémovú, koronárnu, renálnu), ktorá podporuje myokardiálne poškodenie (2, 3). Cestu NO-sGC-cGMP možno ovplyvniť použitím organických nitrátov alebo donorov NO. Pri použití týchto látok sa však nedokázalo zlepšenie prognózy pacientov (4). Inou cestou je použitie stimulátorov sGC, ktoré korigujú relatívny deficit cGMP pri zhoršenom chronickom SZ, a to nezávisle od NO. Patofyziológia cesty NO-sGC-cGMP a mechanizmus účinku stimulátorov sGC boli podrobnejšie opísané v tomto časopise nedávno (5). Vericiguat na rozdiel od nitrátov má nízke riziko liekových interakcií a nevyvoláva toleranciu. Priaznivé účinky stimulátorov sGC postihujú kardiovaskulárny systém, obličky a pôsobia protizápalovo (4).

V štúdií SOCRATES-REDUCED sa skúmala bezpečnosť a optimálna dávka vericiguatu u stabilných pacientov so zhoršeným SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (6). Primárnym sledovaným parametrom bola redukcia NT-proBNP pri troch najvyšších dávkovacích režimoch oproti placebo. Hoci primárny cieľový parameter sa nedosiahol, štúdia priniesla dve významné poznania. Prvým bolo, že vericiguat je dobre tolerovaný, keď frekvencia nežiaducich

účinkov bola porovnateľná s placebom. Druhým bola skutočnosť, že vplyv vericiguatu na pokles NT-proBNP závisel od dávky a na dosiahnutie potenciálneho benefitu bude potrebné podávať 5 až 10 mg vericiguatu. Tieto zistenia sa uplatnili v dizajne randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií VICTORIA (7). Zaradených bolo 5 050 pacientov s chronickým symptomatickým SZ, po epizóde zhoršenia, s ejekčnou frakciou ľavej komory menej ako 45 %, ktorí dostávali vericiguat s cieľovou dávkou 10 mg alebo placebo, pridanými k štandardnej liečbe. Blokátor renínovo-angiotenzínovo-aldosterónového systému užívalo 88 % pacientov (15 % sakubitril/valsartan), betablokátor 93 %, a antagonistu mineralokortikoidných receptorov 70 % pacientov. Kardioverter-defibrilátor alebo resynchronizačnú liečbu malo 43 % pacientov. Primárne sledovaný parameter bol kompozitný, kardiovaskulárne úmrtie alebo prvá hospitalizácia pre SZ. Riziková skúmanej populácie bola determinovaná zhoršeným SZ: dve tretiny pacientov boli hospitalizovaní v predchádzajúcich troch mesiacoch, ostatní v posledných troch až šiestich mesiacoch, alebo dostávali intravenóznú diuretickú liečbu v predchádzajúcich troch mesiacoch aj bez hospitalizácie. Medián NT-proBNP bol 2 816 ng/l. Medián sledovania bol 10,8 mesiaca.

U pacientov liečených vericiguatom sa vyskytol primárny sledovaný ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie alebo prvá hospitalizácia pre SZ) signifikantne zriedkavejšie ako v skupine s placebom (HR 0,90, 95 % CI 0,82 – 0,98, p = 0,02). V skupine s vericiguatom sa zaznamenal trend k nižšej kardiovaskulárnej mortalite, nedosiahol však štatistickú významnosť (HR 0,93, 95 % CI 0,81 – 1,06). Kompozitný primárne sledovaný parameter sa tak dosiahol najmä v dôsledku signifikantnej redukcie hospitalizácií pre SZ pri liečbe vericiguatom. Cieľovú dávku vericiguatu 10 mg dosiahol 89 % pacientov. Hlavné výsledky štúdie sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Štúdia VICTORIA je pozoruhodná z viacerých dôvodov. Zahŕňa vysokorizikovú populáciu nedávno hospitalizovaných pacientov, ktorí mali vyššie riziko morbidít a mortality v porovnaní s populáciou pacientov so SZrEF zaradených do iných štúdií. Minimálne hodnoty NT-proBNP na zaradenie do štúdie VICTORIA boli ≥ 1 000 ng/l pri sínusovom rytme a ≥ 1 600 ng/l pri fibrilácii predsiení. Pre porovnanie

Tabuľka 1 Výsledky primárnych a sekundárnych ukazovateľov v štúdií VICTORIA (7)*Table 1 Primary and secondary outcomes of the VICTORIA study (7)*

Ukazovateľ	Vericiguat (N = 2 526) n (%)	Placebo (N = 2 524) n (%)	HR (95 % CI)	p hodnota
Primárny kompozitný ukazovateľ (Prvá hospitalizácia pre SZ alebo úmrtie z kardiovaskulárnych príčin)	897 (35,5)	972 (38,5)	0,90 (0,82 – 0,98)	0,02
Sekundárne ukazovatele				
Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin	414 (16,4)	441 (17,5)	0,93 (0,81 – 1,06)	
Hospitalizácia pre SZ	691 (27,4)	747 (29,6)	0,90 (0,81 – 1,00)	
Celkový počet hospitalizácií pre SZ	1 223	1 336	0,91 (0,84 – 0,99)	0,02
Sekundárny kompozitný ukazovateľ (Úmrtie zo všetkých príčin alebo prvá hospitalizácia pre SZ)	957 (37,9)	1 032 (40,9)	0,90 (0,83 – 0,98)	0,02

SZ – srdcové zlyhávanie (*heart failure*)

v štúdií DAPA-HF s dapagliflozínom boli 400 – 600 ng/l pri sínusovom rytme v závislosti od nedávnej hospitalizácie pre SZ, a 900 ng/l pri fibrilácii predsiení (8). V štúdií PARADIGM-HF so sakubitril/valsartanom boli inklúzne hodnoty NT-proBNP 400 – 600 ng/l podľa anamnézy hospitalizácie pre SZ (9). O rizikovosti pacientov so zhoršeným SZ v štúdií s vericiguatom svedčí vysoký výskyt príhod (hospitalizácií, úmrtí) počas krátkeho sledovaného obdobia. Frekvencia príhod v placebovej skupine štúdie VICTORIA bola 2- až 2,5-násobne vyššia ako v placebových skupinách štúdií DAPA-HF alebo PARADIGM-HF. V štúdií VICTORIA bola relatívna redukcia kompozitného sledovaného ukazovateľa (kardiovaskulárna mortalita alebo hospitalizácia pre SZ) 10 % (hazard ratio 0,90). V porovnaní s vyššie spomínanými štúdiami s dapagliflozínom a sakubitril/valsartanom sa zdá menej významná. Keď sa však vezme do úvahy rizikovosť

pacientov (vyšší vek, vyššie NT-proBNP, vyššia NYHA trieda, dlhšie trvanie SZ, vyšší výskyt cieľových príhod, kratšie sledovanie) bola absolútna redukcia rizika porovnateľná s prelomovými štúdiami s dapagliflozínom a sakubitril/valsartanom (10) (**tabuľka 2**).

Osobitú pozornosť a ďalšie analýzy vyvolalo zistenie, že pacienti v najvyššom kvartile hodnôt NT-proBNP (> 5 314 ng/l) neprofitovali z liečby vericiguatom, naopak pacienti s hodnotami NT-proBNP v nižších troch kvartiloch profit mali. V najvyššom kvartile hodnôt NT-proBNP boli častejšie zastúpení pacienti s hospitalizáciou pre SZ do troch mesiacov, funkčnou NYHA triedou III a IV, s diabetes mellitus, koronárnou chorobou a glomerulárnou filtráciou ≤ 30 ml/min/m². Nasledujúce analýzy ukázali 23 % relatívnu redukciiu rizika vo výskyte primárneho sledovaného kompozitného ukazovateľa pri hodnotách NT-proBNP

Tabuľka 2 Porovnanie charakteristík a výsledkov štúdií so sakubitril/valsartanom, dapagliflozínom a vericiguatom (upravené podľa 10)*Table 2 Comparison of characteristics and outcomes of clinical trials with sacubitril/valsartan, dapagliflozin and vericiguat (adapted from 10)*

	PARADIGM-HF	DAPA-HF	VICTORIA
Charakteristiky štúdie a pacientov			
Komparátor	Enalapril	Placebo	Placebo
Dĺžka sledovania (medián mesiace)	27	18	11
EF LK (priemer %)	29	31	29
eGFR (priemer ml/min/1,73 m ²)	68	66	61
NT-proBNP (medián pg/ml)	1 615	1 437	2 821
NYHA II – IV (%)	25	33	41
Hazard ratio a 95 % interval spoľahlivosti			
Primárny kompozitný sledovaný ukazovateľ	0,80 (0,73 – 0,87)	0,74 (0,65 – 0,85)	0,90 (0,82 – 0,98)
KV úmrtie	0,80 (0,71 – 0,89)	0,82 (0,69 – 0,98)	0,93 (0,81 – 1,06)
Prvá hospitalizácia pre SZ	0,79 (0,71 – 0,89)	0,70 (0,59 – 0,83)	0,90 (0,81 – 1,00)
Absolútna redukcia príhod na 100 pacientorokov v riziku			
Primárny kompozitný sledovaný ukazovateľ	2,7	4,0	4,2
KV mortalita	1,5	1,4	1,0
Prvá hospitalizácia pre SZ	1,6	2,9	3,2

EF LK – ejekčná frakcia ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*), eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia (*estimated glomerular filtration rate*), KV – kardiovaskulárne (*cardiovascular*), SZ – srdcové zlyhávanie (*heart failure*)

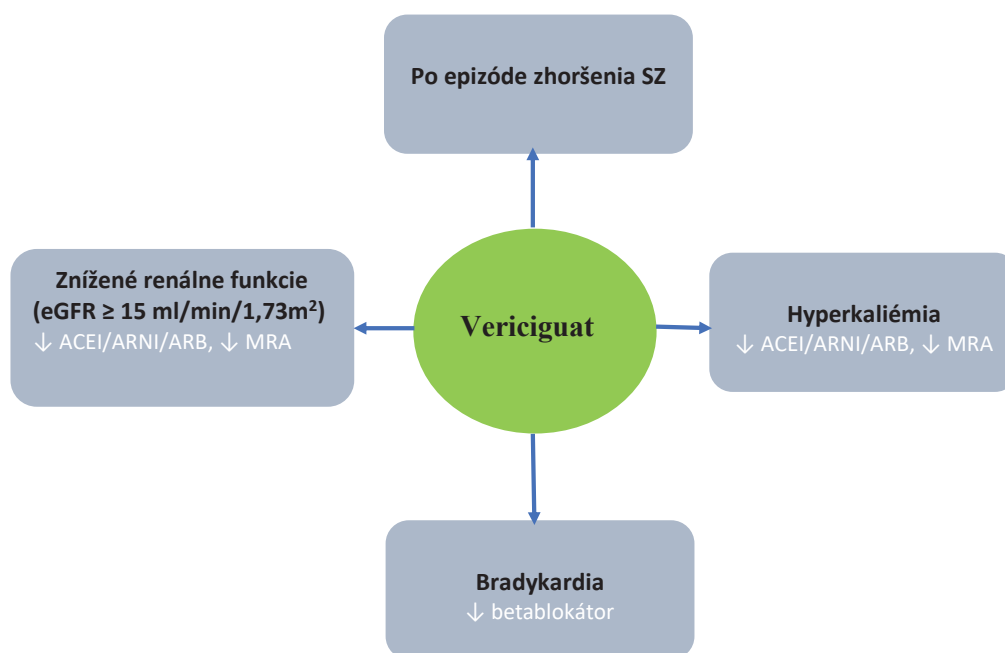
$\leq 4\,000$ ng/l. U pacientov s NT-proBNP $\leq 4\,000$ ng/l vericiguat významne redukoval hospitalizácie pre SZ (HR 0,78, 95 % CI 0,67 – 0,90), aj kardiovaskulárnu mortalitu (HR 0,75, 95 % CI 0,60 – 0,94). Signifikantná redukcia hospitalizácií pre SZ a kardiovaskulárnej mortality bola zachovaná aj u pacientov s NT-proBNP $\leq 8\,000$ ng/l. U pacientov s NT-proBNP $> 8\,000$ ng/l vericiguat neredukoval ani hospitalizácie ani kardiovaskulárnu mortalitu (11). V štúdií VICTORIA malo pri randomizácii 86 % pacientov hodnotu NT-proBNP $\leq 8\,000$ ng/l.

V štúdií VICTORIA bolo málo pacientov liečených inhibítormi sodíkovo-glukózového kotransportéra 2, takže efekt vericiguatu v tejto populácii pacientov si vyžiada ďalší výskum.

Vericiguat bol veľmi dobre tolerovaný, mierne častejši výskyt symptomatickej hypotenzie a synkopy v skupine liečených vericiguatom nedosiahol štatistickú významnosť. Častejšie sa vyskytovala anémia (7,6 % v skupine s vericiguatom vs. 5,7 % v skupine s placebom). Mechanizmus vzniku anémie ani jej klinický význam nie sú jasné.

Jedným z najvýznamnejších faktorov nepriaznivej prognózy pacienta je hospitalizácia pre zhoršenie SZ. Podľa Slovenského registra akútneho srdcového zlyhávania bola hospitalizačná mortalita u pacientov prijatých do nemocnice pre dekompenzované SZ 9,1 % (12). Aj po prepustení pacienta z hospitalizácie pretrvávajú vysoké riziko kardiovaskulárnych príhod. Riziko úmrtia je najväčšie včasne po prepustení a zvyšuje sa po opakovaných hospitalizáciách. V štúdií CHARM mali pacienti po hospitalizácii pre SZ v prvom mesiaci po prepustení šesťnásobne vyššie riziko úmrtia v porovnaní s nehospitalizovanými. Riziko pozvoľne klesalo, ale aj dva roky po prepustení bolo dvojnásobné (13). Aj novšie pozorovania z registrov ukazujú, že napriek súčasnej medikamentóznej liečbe SZrEF je riziko progresie SZ vysoké a rehospitalizácie po zhoršení SZ sú časté. U viac ako 11 000 pacientov so stabilným SZrEF sa počas 18 mesiacov od stanovenia diagnózy vyskytlo zhoršenie SZ s nutnosťou intravenózne liečby u 17 % z nich. Do 30 dní po epizóde zhoršenia bolo 56 % pacientov rehospitalizovaných a ich dvojročná mortalita bola 22,5 % (14). Aj z týchto dôvodov kladú aktuálne odporúčania pre liečbu SZ dôraz na včasnú iniciáciu a titráciu medikácie u pacientov so SZ. Táto sa má začať čo najskôr po hemodynamickej stabilizácii, optimálne v nemocnici. Začatie odporúčanej liečby ešte v nemocnici pred prepustením dáva príležitosť odsledovať prípadné nežiaduce účinky, ktoré limitujú jej použitie (napríklad hypotenzia, bradykardia, zhoršenie renálnych funkcií a pod.), lepšie ako pri iniciácii ambulantne. Po hospitalizácii pre SZ by mal lekár do dvoch týždňov posúdiť hemodynamický stav pacienta (kongesciu, hypoperfúziu) a ďalej titrovať medikáciu (1). V ostatných rokoch sa rozrástol počet liekov, ktoré môžu priniesť morbiditný a mortalitný benefit, alebo zlepšiť kvalitu života pacientovi so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou. K inhibítormi renínovo-angiotenzínovo-aldoste-

rónového systému (RAAS), betablokátorom, antagonistom mineralokortikoidných receptorov (MRA), ivabradínu, diuretikám, digoxínu pribudli inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra, aj stimulátor solubilnej guanylátcyklázy, vericiguat. Viaceré z uvedených liekov ovplyvňujú krvný tlak, kaliémiu, renálne funkcie, srdcovú frekvenciu. Aktuálne odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti dávajú priestor na individualizáciu liečby podľa profilu pacienta, najmä jeho krvného tlaku, renálnych funkcií, srdcovej frekvencie, kaliémie, komorbidít. Podávanie vericiguatu možno zvážiť u pacientov so zhoršujúcim sa SZ v triedach NYHA II – IV, napriek liečbe blokátorom RAAS, betablokátorom a antagonistom mineralokortikoidných receptorov, s cieľom znížiť kardiovaskulárnu mortalitu a hospitalizácie pre SZ. Toto odporúčanie je v triede IIb (1). Nemáme univerzálnu definíciu zhoršujúceho sa SZ. Za zhoršujúce môžeme považovať chronické SZ, ktoré bolo určitý čas stabilné na liečbe a aktuálne alebo nedávno došlo k jeho zhoršeniu, ktoré si vyžiadalo parenterálnu liečbu (hospitalizačne alebo ambulantne). V konsenzuálnom dokumente Asociácie pre srdcové zlyhávania Európskej kardiologickej spoločnosti (tzv. „position paper“) sa rozlišuje viacero profilov (fenotypov) pacientov s SZrEF (15). Jednotlivé profily sa odlišujú podľa srdcovej frekvencie, prítomnosti fibrilácie predsieni, symptomatickej hypotenzie, odhadovanej glomerulárnej filtrácie (eGFR), hyperkaliémie, zohľadňuje sa aj kongescia u hospitalizovaného pacienta. Cieľom takejto profilácie pacientov je zvýšiť implementáciu odporúčanej medikamentóznej liečby SZrEF do klinickej praxe, najmä u pacientov, ktorí majú niektoré, alebo viaceré vyššie uvedené komorbidity alebo nežiaduce účinky medikácie. Najväčší priestor pre perspektívne využitie vericiguatu je u pacientov hospitalizovaných pre zhoršenie SZ. Po hemodynamickej stabilizácii pacienta možno zvážiť začatie podávania vericiguatu ešte pred prepustením. Takýto pacient by mal byť liečený inhibítormi RAAS, možno očakávať aj dobrú toleranciu MRA a SGLT2 inhibítorov. Hemodynamicky stabilizovaný pacient nemusí byť pacient úplne bez kongescie. Môže mať zvyškovú kongesciu, nemá symptomatickú hypotenzia, ani znaky hypoperfúzie cieľových orgánov. Asi 30 % pacientov je prepúšťaných domov s klinickými znakmi kongescie (16). Práve pacienti so SZ po epizóde zhoršenia SZ sú najširšou perspektívnou cieľovou skupinou pre preskripciu vericiguatu. U ostatných pacientov so symptomatickým SZ sa použitie vericiguatu ponúka najmä u pacientov, u ktorých nemožno podávať niektorý zo štyroch základných pilierov liečby SZ, ktorými sú inhibítor renín-angiotenzínového-aldosterónového systému, betablokátor, antagonista mineralokortikoidných receptorov a inhibítor sodíkovo-glukózového kotransportéra-2. Takto sa vericiguat môže uplatniť u pacientov s významne redukovanými renálnymi funkciami (eGFR < 30 ml/min/m²), kde použitie viacerých farmák je limitované (inhibítory RAAS, MRA). Vericiguat možno podávať pacientom s renálnou in-



Obrázok 1 Klinické situácie s možným využitím vericiguatu (upravené podľa 15)

Figure 1 Clinical scenarios with possible vericiguat use (adapted from 15)

Bielym písmom – lieky, ktoré treba redukovať alebo podávanie ukončiť (white font – drugs that should be reduced or discontinued)

ACEI – inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (angiotensin-converting enzyme inhibitor), ARB – antagonist receptorov pre angiotenzín II (angiotensin II receptor blocker), ARNI – inhibítor neprilyzínu a antagonist receptorov AT1 pre angiotenzín II (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor), eGFR – odhadovaná glomerulárna filtrácia (estimated glomerular filtration rate), MRA – antagonist mineralokortikoidných receptorov (mineralocorticoid receptor antagonist), SZ – srdcové zlyhávanie (heart failure)

suficienciou s $\text{eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ďalšou skupinou pacientov sú pacienti s hyperkaliémiou nad $5,5 \text{ mmol/l}$, kde je nevyhnutné redukovať, prípadne vynechať z liečby inhibítory RAAS a MRA. Podobne u pacientov s bradykardiou, kde nemôžeme podávať betablokátory, je miesto pre klinické využitie vericiguatu.

Perspektívne možnosti použitia vericiguatu u pacientov so SZ sú uvedené na **obrázku 1**.

Záver

Stimulátor solubilnej guanylátcyklázy, vericiguat, redukuje hospitalizácie pre SZ a kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so zhoršujúcim sa srdcovým zlyhávaním s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory. Podávanie vericiguatu možno uvážiť u pacientov so zhoršujúcim sa SZ v triedach NYHA II – IV, napriek liečbe blokátorom RAAS, betablokátom a antagonistom mineralokortikoidných receptorov. V štúdií VICTORIA redukoval vericiguat hospitalizácie pre SZ a kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s hodnotami NT-proBNP < $8\,000 \text{ ng/l}$. Vericiguat významne neovplyvňuje srdcovú frekvenciu ani kaliémiu a možno ho podávať aj pacientom s významne redukovanými renálnymi funkciami

($\text{eGFR} \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Perspektívne klinické použitie vericiguatu zahŕňa najmä vysokorizikovú populáciu pacientov po epizóde zhoršenia SZ. Vericiguat môže byť prínosný aj u pacientov so SZrEF, ktorí majú renálnu insuficienciu, bradykardiou, alebo hyperkaliémiu, kde je podávanie základných liekov limitované (inhibítory RAAS, betablokátory, MRA, SGLT2i).

Článok podporený spoločnosťou Bayer.

Číslo schválenia: PP-VER-SK-0022-1

Dátum produkcie materiálu: 02/2022

Literatúra

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1-128.
- Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al; Academic Research Team in Heart Failure (ART-HF). Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18:123-134.
- Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1455-1469.

4. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:755-768.
5. Luknár M, Gonçalvesová E. Stimulácia solubilnej guanylátcyklázy – inovatívny cieľ vo farmakoterapii srdcového zlyhávania. *Cardiology Lett* 2021;30:255-259.
6. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015 314:2251–2262.
7. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-1893.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
9. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
10. Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW; for the VICTORIA Study Group. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials: Insights from the VICTORIA Trial. *Circulation* 2020;142:717-719.
11. Ezekowitz JA, O'Connor CHM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type-Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes, Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:931-939.
12. Gonçalvesová E, Danková M, Lesný P, et al. Demografické a klinické charakteristiky pacientov hospitalizovaných pre srdcové zlyhávania na Slovensku. *Register SLOVASEZ II Cardiology Lett.* 2017;26:269-275.
13. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007 25;116:1482-1487.
14. Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:935-944.
15. Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021;23:872-881.
16. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al.; ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1338-1352.