

# Mjesto vericigvata u liječenju bolesnika sa srčanim zatajivanjem i reduciranom ejekcijskom frakcijom nakon pogoršavajućega događaja srčanoga zatajivanja

**Daniel Lovrić**

Zavod za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb

**SAŽETAK** U bolesnika sa srčanim zatajivanjem svaki pogoršavajući događaj, kao što je potreba za primjenom intravenskih diuretika, pregled u hitnoj službi ili hospitalizacija radi liječenja, poseban su čimbenik rizika za daljnje neželjene događaje i prijevremenu kardiovaskularnu smrt. Vericigvat je u takvih visokorizičnih bolesnika, prosječno nižega funkcijskoga kapaciteta nego u svim recentnim velikim kliničkim ispitivanjima o srčanome zatajivanju, pokazao znatan učinak u prevenciji združenih ishoda vremena do kardiovaskularne smrti ili hospitalizacije radi srčanoga zatajivanja, a uz sigurnosni profil bez znatne razlike u odnosu na placebo, uz jednostavno doziranje jedanput na dan uz jelo, bez potrebe za tzv. *washout* razdobljem.

**KLJUČNE RIJEČI** srčano zatajivanje; kardiovaskularna smrt; hospitalizacija radi srčanoga zatajivanja; vericigvat

Srčano zatajivanje (SZ) svoj klinički tijek započinje znatno prije nego što se pojave prvi simptomi.<sup>1</sup> Bolesnici koji već imaju strukturnu bolest srca i nalaze se u stadiju B srčanoga zatajivanja prema ACC/AHA (engl. *American College of Cardiology/American Heart Association*) klasifikaciji, funkcijski su zapravo dobro, asimptomatični te se nalaze u klasi I NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikacije. Takvi bolesnici vrlo često prolaze ispod razine detekcije unutar zdravstvenoga sustava i prvi put se dijagnosticiraju tek u stadiju C, kad se pojavljuju simptomi. Većina bolesnika nalazi se u stadiju C, imaju simptome i znakove srčanoga zatajivanja, kao i vidljivu strukturnu bolest srca, koja se može prikazati ehokardiografijom ili magnetskom rezonancijom srca.<sup>2</sup> Pogoršavajući događaj srčanoga zatajivanja svaki je onaj koji zahtijeva primjenu intravenskih diuretika neovisno o mjestu primjene, potrebu za pregledom u hitnoj službi kao i potrebu za hospitalizacijom radi srčanoga zatajivanja.<sup>3,4</sup> Ponajviše, svaki pogoršavajući događaj znak je za uzbunu i reevaluaciju bolesnika kako bi se procijenilo što se u terapiji može optimizirati da bi se spriječilo daljnje pogoršanje bolesti.

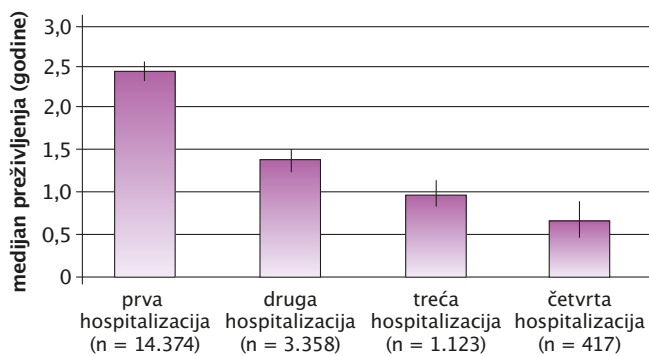
Svaki pogoršavajući događaj negativno utječe na dugoročne ishode u bolesnika sa SZ-om. Svaka hospitalizacija znatno skraćuje očekivano preživljenje (slika 1), a osim toga svaka hospitalizacija najčešće je duljega trajanja od one prijašnje i vremenski intervali između hospitalizacija postaju sve kraći.<sup>5,6</sup> Svako pogoršanje dugoročno jednako mijenja ishode, neovisno o činjenici

radi li se samo o potrebi izvanbolničke primjene intravenskih diuretika, pregleda u hitnoj službi ili hospitalizacije, što sve govori u prilog pogoršavajućem događaju srčanoga zatajivanja kao jedinstvenome stanju, neovisno o mjestu pružanja skrbi.<sup>3</sup>

U više od 11.000 bolesnika izdvojenih iz Američkoga PINANACLE-registra, 56% bolesnika bilo je hospitalizirano unutar 30 dana od pogoršavajućega događaja s prosječno dvjema hospitalizacijama unutar dviju godina od pogoršavajućeg događaja. Više od 20% bolesnika umrlo je unutar dviju godina nakon prvoga pogoršavajućega događaja.<sup>4</sup> Nažalost, određeni ostatni rizik od pogoršanja postoji i nakon uvođenja optimalne medikamentne terapije srčanoga zatajivanja, što pokazuju i velika ispitivanja novih lijekova za srčano zatajivanje.<sup>7-9</sup>

## MEHANIZAM DJELOVANJA VERICIGVATA

Dušikov oksid (NO) bitan je vazodilatator u zdravome organizmu te djeluje aktivirajući topljivu gvanilat-ciklazu (sGC) koja pak stimulira proizvodnju cikličnoga gvanozin-monofosfata (cGMP).<sup>10,11</sup> U srčanom zatajivanju dolazi do smanjene sinteze NO-a te je sGC prepoznat kao potencijalna buduća meta lijekova za srčano zatajivanje još početkom prošloga desetljeća.<sup>12</sup> Vericigvat izravno stimulira sGC, a čini ga i više osjetljivim na NO te stabilizira njegovo vezanje.<sup>13</sup> Time se ubrzava proizvodnja cGMP-a unutar stanice i sprječava daljnja

**SLIKA 1.** Utjecaj hospitalizacija na preživljenje u bolesnika sa zatajivanjem srca<sup>5</sup>

medijan preživljenja i 95%-tni interval pouzdanosti u bolesnika sa zatajivanjem srca nakon svake hospitalizacije

disregulacija žilnoga tonusa i posljedična remodelacija miokarda s fibrozom. Učinak vericigvata neovisan je o NO-u te može stimulirati sCG i u slučaju manjka NO-a, a ako je NO prisutan, učinak je sinergistički.<sup>14</sup>

#### VERICIGVAT U BOLESNIKA SA SRČANIM ZATAJIVANJEM NAKON POGORŠAVAJUĆEGA DOGAĐAJA

Svi navedeni teoretski pozitivni učinci sGC-stimulatora ipak nikad nisu jasno dokazani u kliničkoj praksi sve do prošle godine, kad su objavljeni rezultati dvostruko-slijepoga randomiziranoga kliničkog ispitivanja faze III s nazivom VICTORIA. VICTORIA je istraživala učinak vericigvata u bolesnika sa srčanim zatajivanjem NYHA-klase II do IV i ejekcijske frakcije (EF) lijeve klijetke manje od 45% koji su ili hospitalizirani unutar 6 mjeseci ili primali intravenske diuretike unutar 3 mjeseca.<sup>15,16</sup>

U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s eGFR-om  $\geq 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Osim navedenoga, svi su bolesnici primali terapiju za srčano zatajivanje prema smjernicama, a uključivanje bolesnika sa sakubitril-valsartanom bilo je poticano, tako da ga je ukupno 15% bolesnika primalo u doba provođenja ispitivanja. Dvije trećine bolesnika uključeno je vrlo rano, unutar tri mjeseca nakon osnovne hospitalizacije radi pogoršanja SZ-a, njih 40% bilo je u NYHA III klasi, a srednja vrijednost EF-a bila je 29%.<sup>16</sup>

Bolesnici su bili randomizirani na placebo ili vericigvat koji je titriran od početne doze 2,5 mg jedanput na dan, zatim 5 mg jedanput na dan, do ciljane doze od 10 mg jedanput na dan, u dvotjednim intervalima, koju je postiglo 89% ispitanika unutar godinu dana. Primarni ishod bilo je vrijeme do prve hospitalizacije radi SZ-a ili kardiovaskularne smrti.

Učinak lijeka bio je statistički značajan u odnosu na placebo s redukcijom primarnog ishoda za 10% i apsolutnom redukcijom rizika za čak 4,2 nova događaja na 100 bolesnik/godina.<sup>16</sup> Osim primarnog ishoda, statistički je značajno reducirano i ukupan broj hospitalizacija radi SZ-a te združeni ishod hospitalizacija radi SZ-a ili smrti od bilo kojeg uzroka, također za 10%.

Učinak vericigvata unutar prespecificiranih podskupina bio je generalno podjednak pokazujući da je njegovo djelovanje generalno konzistentno, ali možemo izdvojiti da je posebno bio izražen u bolesnika koji nisu primali sakubitril/valsartan, bolesnika s umjereno reduciranom bubrežnom funkcijom (eGFR 30 do 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) te bolesnika u niže tri kvartile NTproBNP-a (niže od 5314 pg/mL).

Posebno je bitno napomenuti, s obzirom na to da se radi o potentnome vazodilatatoru, da je sigurnosni profil bio gotovo identičan placebo, bez znatno povišene simptomatske hipotenzije ili učestalosti sinkopa.<sup>16</sup>

#### VICTORIA U ODNOSU NA RECENTNA ISPITIVANJA U HFrEF-u

Zamjetno je da se ovdje radi o skupini bolesnika koji su u daljnjemu stadiju bolesti u odnosu na većinu recentnih velikih kliničkih ispitivanja srčanoga zatajivanja s reduciranom ejekcijskom frakcijom (HFrEF).<sup>8,9,17</sup> Čak 41% bolesnika u VICTORIA-i bilo je u NYHA klasi III ili IV, dok je PARADIGM-HF ispitivanju sa sakubitril/valsartanom i EMPEROR-Reduced ispitivanju s empagliflozinom bilo svega 25%, a u DAPA-HF s dapagliflozinom 32% bolesnika. Ukupno 84% bolesnika imalo je epizodu srčanoga zatajivanja, koja je zahtijevala hospitalizaciju unutar šest mjeseci prije uključivanja u ispitivanje, dok je 31% takvih bolesnika bilo u PARADIGM-HFu, a 16% u DAPA-HF-u. Za EMPEROR-Reduced ti podatci nisu poznati.

Zbog takve visokorizične populacije uključene u ispitivanje VICTORIA, koja je već bila, u kontekstu kliničkih ispitivanja, optimalno pokrivena postojećom terapijom SZ-om, a svejedno visokoga rezidualnoga rizika (čak 37,8% događaja primarnog ishoda bilo je u skupini koja je primala placebo povrh standardne terapije), potrebno je bilo i vrlo kratko prosječno praćenje bolesnika od manje od 11 mjeseci da se nakupe događaji od interesa, dok su u PARADIGM-HF-u praćeni 27 mjeseci.

Apsolutna redukcija od 4,2 nova događaja primarnog ishoda na 100 bolesnik/godina rezultat je u ispitivanju VICTORIA, u PARADIGM-HF-u isti je broj bio 2,7 novih događaja, a u DAPA-HF 4,0, dok je u EMPEROR-Reduced-u bio 5,2 nova događaja.<sup>7</sup>

#### VICTORIA: PODANALIZA NTproBNP-a I KLINIČKI ISHODI

Kao što je već spomenuto, učinak vericigvata nije bio identičan u svim skupinama kad su podijeljene u kvartile ovisno o visini NTproBNP-a. Kad je razina NTproBNP-a bila niža od 5314 pg/mL (kvartile 1 do 3), vericigvat je pokazivao povoljne učinke u odnosu na placebo, ali u najvišoj kvartili (> 5314 pg/mL) taj učinak više nije bio prisutan, uz trend boljih ishoda uz placebo. Iz navedenoga razloga učinjena je dodatna podanaliza učinka vericigvata ovisno o visini NTproBNP-a.<sup>18</sup> Kad je NTproBNP promatran kao kontinuirana varijabla, povoljan učinak vericigvata zamijećen je do razine od 8000 pg/mL,

što je činilo i većinu bolesnika u istraživanju (86% ispitanika), a posebno izražen niže od 4000 pg/mL gdje su učinci na smanjenje kardiovaskularnoga mortaliteta (25%-tna redukcija relativnoga rizika) i hospitalizacije radi SZ-a (22% redukcija relativnoga rizika) bili posebno impresivni. Čak i u bolesnika s razinama nižim od 8000 pg/mL učinci vericigvata na primarne ishode bili su bolji nego kad se gledala cijela populacija u ispitivanju VICTORIA, sa 16%-tnom redukcijom relativnoga rizika za kardiovaskularnu smrt i 16%-tnom redukcijom relativnoga rizika za hospitalizacije radi SZ-a.

Ostaje pitanje jesu li bolesnici s vrlo visokim vrijednostima NTproBNP-a podskupina u koje je zatajivanje tako uznapredovalo da hemodinamički učinak vericigvata jednostavno nije uspio promijeniti općenito nepovoljan tijek bolesti.

Nažalost, takvi bolesnici rijetko su uključivani u ispitivanja SZ-a pa je tako u PARADIGM-HF-u interkvartilni raspon NTproBNP-a bio od 885 do 3154 pg/mL, uz medijan 1631 pg/mL u skupini na sacubitril/valsartanu, u DAPA-HF-terapijskoj skupini interkvartilni raspon je bio 857 do 2655 pg/mL, medijan 1428 pg/mL, a u EMPEROR-Reduced-u raspon je bio 1077 do 3429 pg/mL, medijan 1877 pg/mL, u skupini koja je primala empagliflozin.<sup>8,9,17</sup>

Zaključak koji, uz oprez, možemo izvući iz navedenoga jest da ako je bolesnik s NTproBNP-om višim od razine koja je bila uključena u svako od navedenih

istraživanja, ne možemo biti sigurni da uistinu i tome bolesniku taj lijek pomaže te da u tome rasponu NTproBNP-a, a sve do NTproBNP-a od 8000 pg/mL prednost možda ipak treba davati vericigvatu koji je svoju učinkovitost tu dokazao.

#### ZAKLJUČAK

Uz novoproglašena četiri stupa terapije za srčano zatajivanje (SZ) s reduciranom ejeckijskom frakcijom koji su ACE-inhibitor/ARNI,  $\beta$ -blokatori, SGLT-2 inhibitori i antagonisti mineralokortikoidnih receptora, dobili smo u nedavno ažuriranim smjernicama Europskoga kardiološkoga društva za SZ i petu terapijsku opciju u onih bolesnika koji čine najrizičniju skupinu, a to su bolesnici s nedavnim pogoršanjem SZ-a, u kojih vericigvat znatno smanjuje mogućnost za kardiovaskularnu smrt ili hospitalizaciju radi SZ-a. Dobiven je i novi fiziološki terapijski put djelovanja na koji prije nismo uspijevali znatno djelovati, a sve to s lijekom čiji sigurnosni profil odgovara placebo. S obzirom na navedeno, odlukom iz srpnja 2021. godine Europske Agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) vericigvat je indiciran za liječenje simptomatskog kroničnog ZS-a sa smanjenom ejeckijskom frakcijom u odraslih bolesnika čije je stanje stabilizirano nakon nedavnog događaja dekompenzacije za koji je bila potrebna intravenska primjena lijekova.

## The place of vericigvat in treatment of patients with heart failure and reduced ejection fraction following a worsening heart failure event

Daniel Lovrić

Division of intensive cardiology care, arrhythmia, and transplantation cardiology, Department of Cardiovascular Diseases, Clinical Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** *In patients with heart failure, any worsening heart failure event, such as the need for intravenous diuretics, the emergency department examination or hospitalization, is an independent risk factor for future adverse events and premature cardiovascular death. In such high risk patients with lower average functional capacity compared to the patients in recent large heart failure trials, vericigvat showed significant reduction of composite endpoint of cardiovascular death or heart failure hospitalization with a safety profile comparable to placebo, with simple, once a day dosing with food, without the need for washout period.*

**KEY WORDS** *cardiovascular death; heart failure; heart failure hospitalization; vericigvat*

#### LITERATURA

1. Kato M. The Concept of Heart Failure: Chronic Diseases Accompanied by an Attack of Acute Exacerbation. In: Sato N (ed). Therapeutic Strategies for Heart Failure. 1<sup>st</sup> edition. Tokyo: Springer Japan; 2018;1–15.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1977–2016.
3. Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient Worsening Heart Failure as a Target for Therapy: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018 Mar;3(3):252–9.
4. 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 Mar;73(8):935–44.
5. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007 Aug;154(2):260–6.
6. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Heart Fail*. 2014 Dec;1(2):110–45.
7. Butler J, Zannad F, Filippatos G, et al. Ten lessons from the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):1991–3.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov;381(21):1995–2008.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct;383(15):1413–24.
10. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:225–47.
11. Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. *Antioxid Redox Signal*. 2008 Jul;10(7):1185–98.
12. Gheorghide 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 Mar;18(2):123–34.
13. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Dis-

covery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure. *J Med Chem.* 2017 Jun;60(12):5146-61.

14. Sandner P. From molecules to patients: exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators. *Biol Chem.* 2018 Jun;399(7):679-90.

15. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-

Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: The VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail.* 2018 Feb;6(2):96-104.

16. 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 May;382(20):1883-93.

17. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angio-

tensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014 Sep;371(11):993-1004.

18. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.* 2020 Nov;8(11):931-9.

---

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prim. Daniel Lovrić, dr. med.

Zavod za intenzivnu kardiološku skrb, aritmije i transplantacijsku kardiologiju, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

E-mail: daniel@dlovric.net

Telefon: +385 91 4488 350