

Новые возможности в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с недавним ухудшением состояния

Грибкова И. В.*

Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ХСНФВ) представляют проблему здравоохранения, т.к. у некоторых из них, несмотря на соблюдение рекомендаций и получение базовой терапии в полном объеме, наблюдается ухудшение течения заболевания. Особенно высок риск развития неблагоприятных исходов у пациентов, которым требуется повторная госпитализация или оказание неотложной помощи в амбулаторных условиях. Им необходима терапия нового типа. Веригигуат – первый пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы, одобренный для лечения взрослых с симптоматической ХСНФВ и признаками клинического ухудшения. В этой статье обобщены основные результаты применения данного препарата. Рассматриваются эффективность и переносимость веригигуата, зависимость его действия от исходного состояния пациентов: наличия ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, почечной недостаточности, уровня N-концевого пептида натрийуретического гормона (В-типа) и длительности периода после госпитализации. Сообщается, что применение препарата снижает риск госпитализации по поводу ухудшения сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у всех пациентов с ХСНФВ независимо от рассмотренных параметров исходного состояния, однако не оказывает существенного влияния на качество жизни больных. Эти результаты могут быть полезны для понимания того, как лучше всего применять веригигуат у растущей популяции пациентов с ХСНФВ с недавним ухудшением их состояния, несмотря на получение стандартной терапии, основанной на рекомендациях.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ухудшение течения сердечной недостаточности, веригигуат.



Для цитирования: Грибкова И. В. Новые возможности в фармакотерапии пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка с недавним ухудшением состояния. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(1):63-68. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2954. EDN IBYQXE

New possibilities in pharmacotherapy for the heart failure with reduced ejection fraction treatment in patients with recent deterioration

Gribkova I. V.*

Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a public health issue, because some patients, despite using standard treatment, still develop worsening heart failure. The risk of adverse outcomes is especially high in patients who require readmission or emergency care on an outpatient basis. They need a new type of treatment. Vericiguat is the first oral soluble guanylate cyclase stimulator approved for the treatment of adults with symptomatic HFrEF. This article summarizes the main results of the use of this drug. The effectiveness and tolerability of vericiguat, the dependence of its action on the initial state of patients (the presence of coronary heart disease, atrial fibrillation, renal failure, the level of N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and the duration of the period after hospitalization) are considered. It is reported that the use of the drug reduces the risk of hospitalization for worsening HF and death from cardiovascular diseases in all patients with HFrEF, regardless of the considered baseline parameters, but does not significantly affect the patients' quality of life of. These results may be useful in determining the place of vericiguat in the management of a growing population of patients with chronic HFrEF who have experienced recent deterioration despite receiving standard therapy.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, worsening heart failure, vericiguat.

For citation: Gribkova I. V. New possibilities in pharmacotherapy for the heart failure with reduced ejection fraction treatment in patients with recent deterioration. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):63-68. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-2954. EDN IBYQXE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): igribkova@yandex.ru

Received/Поступила: 28.08.2023

Review received/Рецензия получена: 01.09.2023

Accepted/Принята в печать: 05.02.2024

Введение

Распространенность сердечной недостаточности (СН) оценивается в 1-2% взрослого населения, хотя, вероятно, она намного выше в старших возрастных группах [1]. Также наблюдается постоянный рост заболеваемости, главным образом из-за увеличения продолжительности жизни [2]. При этом примерно у половины пациентов с СН фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $\leq 40\%$, то есть имеется хроническая СН со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ) [3]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям, терапия больных ХСНнФВ включает ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин и эмпаглифлозин) [3, 4]. Однако у некоторых пациентов, несмотря на соблюдение рекомендаций и получение базовой терапии в полном объеме, наблюдается ухудшение течения СН, что приводит к более высокому риску смерти и более частым госпитализациям по причине декомпенсации СН [5]. Хотя эти показатели за последнее десятилетие улучшились, смертность и заболеваемость вследствие СН продолжают оставаться значительными [6, 7]. Таким образом, сохраняется постоянная потребность в новых методах лечения этих пациентов с высоким риском.

Недавно появилась информация о том, что управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA, USA) одобрило препарат для лечения ХСНнФВ, механизм действия которого является новым для данного заболевания и не представлен среди существующих на данный момент лекарственных средств для терапии ХСНнФВ. Им стал стимулятор растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – веригикуат. Этот препарат уже включен в обновленные клинические рекомендации, разработанные группой экспертов Европейского общества кардиологов и лечению острой и хронической СН [3]. Согласно этим рекомендациям, веригикуат может быть рассмотрен у пациентов с функциональным классом по NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация) II-IV и декомпенсацией ХСН, несмотря на терапию иАПФ (или АРНИ), бета-адреноблокаторами и АМКР для снижения риска госпитализации или смерти от сердечно-сосудистых причин. Следует отметить, что веригикуат является первым препаратом, одобренным именно для больных с недавним ухудшением СН.

Механизм действия препарата – это стимуляция рГЦ – фермента, действующего как рецептор оксида азота (NO), активность которого обычно снижена у пациентов с СН, что способствует дисфункции

миокарда и сосудов [8]. Связывание NO с рГЦ приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), вторичного мессенджера пути NO-рГЦ-цГМФ, влияющего на тонус, сократимость и ремоделирование сердечной мышцы. Однако оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция у больных ХСНнФВ приводят к снижению уровня NO и уменьшению активности рГЦ. Веригикуат стимулирует рГЦ напрямую, независимо от оксида азота, и повышает ее чувствительность к эндогенному NO за счет стабилизации его связывания с соответствующим участком.

Цель данного обзора – не только анализ и систематизация данных об этом новом препарате для лечения больных с ХСН, но и привлечение внимания к механизму его действия и точек приложения у пациентов с недавней декомпенсацией кровообращения.

Эффективность и безопасность веригикуата: результаты исследования VICTORIA

Результаты исследований IIb фазы по оценке эффективности разных доз веригикуата свидетельствовали о положительных исходах у пациентов с ХСН [9]. Основанием же для одобрения этого препарата к клиническому применению стали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) [10]. Первичной конечной точкой исследования была совокупность смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и первой госпитализации по причине СН у больных ХСНнФВ после недавней декомпенсации. Также изучалась безопасность назначения веригикуата. В исследование были включены пациенты с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA и ФВ ЛЖ менее 45%, имевшие анамнез ухудшения течения СН (госпитализация по причине декомпенсации ХСН в течение предшествующих 6 месяцев или назначение внутривенных диуретиков в течение 3 предшествующих месяцев), которым применяли рекомендуемую для лечения ХСН терапию. Всего было включено 5 050 пациентов. Все они были разделены на две группы: прием веригикуата или плацебо в дополнение к базовой терапии. Медиана наблюдения составила 10,8 мес. Дозу исследуемых препаратов увеличивали от 2,5 мг 1 раз в сутки до целевой дозы 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от уровня артериального давления и клинических симптомов (с сохранением слепого метода).

Результаты оценки эффективности показали, что первичная конечная точка смертности от осложненной ССЗ и первой госпитализации по причине ХСН была ниже на 10% в группе веригикуата (отноше-

ние рисков, ОР, 0,90, 95% доверительный интервал, ДИ, 0,82-0,98, $p=0,019$). Также в этой группе наблюдалось снижение частоты госпитализаций по причине ХСН, как первой, так и последующих, по сравнению с группой плацебо (ОР 0,90, 95% ДИ 0,81-1,00, $p=0,048$). Отдельно смертность от осложнений ССЗ не имела статистически значимых различий в группах веригикуата и плацебо. Начало действия препарата по влиянию на клинические исходы наблюдали уже в течение первых 3 мес.

Безопасность препарата была показана в исследовании I фазы с участием 255 здоровых добровольцев – мужчин из Европы, Китая и Японии [11]. Авторы не зарегистрировали летальных исходов или серьезных нежелательных явлений за все время наблюдения. Веригикуат обычно хорошо переносился в дозах $\leq 10,0$ мг. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, были головная боль и постуральное головокружение. Профиль безопасности веригикуата также изучали в исследованиях II фазы SOCRATES-Reduced [9] и III фазы VICTORIA [10] у пациентов с ХСНнФВ. В целом лечение хорошо переносилось, значительных изменений артериального давления или частоты сердечных сокращений не наблюдалось. Основными нежелательными явлениями были симптоматическая гипотензия и обмороки, которые в группе веригикуата возникали несколько чаще по сравнению с группой плацебо (9,1 против 7,9%, $p=0,12$). Приверженность к терапии была высокой.

Следует подчеркнуть, что в исследовании VICTORIA были включены более тяжелые пациенты по сравнению с другими недавними работами по изучению влияния лекарственных препаратов на клинические исходы у больных ХСН: PARADIGM-HF (сакубитрил/валсартан) [12] и DAPA-HF (дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартному лечению) [6]. И несмотря на менее выраженный эффект по сравнению с PARADIGM-HF и DAPA-HF при оценке по снижению относительного риска, абсолютное снижение риска исходов, включенных в основной показатель, в указанных рандомизированных клинических исследованиях было сходным с таковым в исследовании VICTORIA.

Итак, основным результатом VICTORIA был вывод о том, что у пациентов с ХСНнФВ и высоким риском развития неблагоприятных исходов смертность от осложнений ССЗ или госпитализаций по поводу утяжеления СН, была меньше при применении веригикуата по сравнению с приемом плацебо при приемлемом профиле безопасности препарата.

Результаты VICTORIA были дополнительно проанализированы с целью получения более полной информации о воздействии веригикуата на пациентов с ХСНнФВ в зависимости от различных особенностей течения заболевания и исходного состояния больных. Результаты дополнительного анализа опубликованы в отдельных работах [13-17].

Зависимость эффекта веригикуата от длительности периода после госпитализации по поводу СН

C.S.P. Lam и соавт. изучали, зависит ли эффект веригикуата от длительности периода после госпитализации по поводу СН [13]. Данное исследование очень важно, ибо в этот период больные особенно уязвимы: зафиксирован высокий уровень смертности и частые рецидивы с повторными показаниями к лечению в стационаре.

Для анализа пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от длительности периода после госпитализации: менее 3 месяцев ($n=3378$), от 3 до 6 месяцев ($n=871$), без госпитализации. Третью группу составили те больные, которые нуждались только в амбулаторной внутривенной терапии диуретиками в связи с ухудшением СН, но не нуждались в стационарном лечении в предыдущие 3 месяца ($n=801$).

Результаты анализа показали, что среди пациентов с недавним ухудшением СН близость к госпитализации по поводу СН была связана с повышенным риском неблагоприятных исходов, тогда как снижение риска при применении веригикуата существенно не различалось между подгруппами. Так как не было обнаружено статистически значимой разницы между эффектами веригикуата, авторы сделали вывод о пользе препарата для пациентов вне зависимости от длительности периода после госпитализации.

Зависимость эффекта веригикуата от наличия фибрилляции предсердий

P. Ponikowski и соавт. в своей работе оценили, были ли эффекты лечения веригикуатом связаны с наличием фибрилляции предсердий (ФП), и влияет ли препарат на вероятность возникновения ФП у пациентов с прогрессирующей ХСНнФВ, включенных в исследование VICTORIA [14]. Данный вопрос является важным, т.к. ФП – наиболее частое осложнение СН, достигающее 50% распространенности у больных с ХСНнФВ [18].

Из 5050 рандомизированных пациентов были проанализированы 5010 с зарегистрированным статусом ФП в начале исследования. Больные были разделены на три группы: отсутствие ФП ($n=2661$, 53%), наличие ФП только в анамнезе ($n=992$, 20%) и ФП по данным электрокардиограммы на момент включения в исследование ($n=1357$, 27%). Результаты анализа показали, что у лиц с ФП был более высокий риск смерти от ССЗ, чем у лиц без нее, но при этом положительный эффект веригикуата на первичный комбинированный исход был очевиден независимо от наличия или отсутствия ФП. При медиане наблюдения 10,8 мес. ФП развилась у 6,1% пациентов без ФП и у 18,3% – с ФП в анамнезе, но на эти события не влияла терапия веригикуатом (ОР 0,93, 95% ДИ 0,75–1,16; $p=0,51$). Таким образом, авторы сделали вывод, что веригикуат уменьшает риск смерти от ССЗ и госпитализации по поводу ухудшения течения СН, независимо от наличия или отсутствия у пациентов ФП. Терапия веригикуатом не влияет на развитие ФП.

Зависимость эффекта веригикуата от исходного уровня функции почек и его влияние на последующие изменения этой функции

Ухудшение функции почек и гиперкалиемия часто наблюдаются у больных ХСНФВ, особенно с тяжелой формой СН [19, 20]. Однако применение препаратов стандартной терапии (иАПФ, АРНИ, АМКР) у пациентов с нарушениями функции почек (креатинин крови >221 мкмоль/л или 2,5 мг/дл или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) требует мониторинга почечной функции и электролитов и может быть затруднено при плохой функции почек и/или высокой концентрации калия в сыворотке [20]. Это представляет серьезную проблему, поскольку у этих больных более высокий риск смерти и госпитализаций по поводу СН, и им необходима эффективная терапия. Соответственно, важно найти новые методы лечения пациентов с тяжелой ХСНФВ и прогрессирующим хроническим заболеванием почек, которые не оказывают неблагоприятного влияния на функцию почек и/или концентрацию калия.

А.А. Voors и соавт. проанализировали, зависит ли эффективность веригикуата от исходного уровня функции почек у больных тяжелой ХСНФВ, и связаны ли последующие изменения ее функции с терапией веригикуатом [15].

В исследовании VICTORIA уровень креатинина в сыворотке измерялся на исходном уровне (n=4956) и через 16, 32 и 48 недель. В течение 48 недель лечения динамика СКФ и креатинина при приеме веригикуата была сходной с плацебо (p=0,50 и 0,18). Положительное влияние данного препарата на риск смерти и госпитализаций по поводу СН не зависело от исходной СКФ (p = 0,48). Ухудшение функции почек наблюдалось у 15% пациентов и было связано с худшими исходами, но положительное влияние веригикуата на первичный результат было одинаковым у больных с ухудшением функции почек или без него (p=0,76). Исследование показало, что у пациентов с тяжелой формой СН и недавним эпизодом ее ухудшения изменение почечной функции было сходным между пациентами, получавшими веригикуат и плацебо. Кроме того, развитие ухудшения функции почек не различалось между группами. Следовательно, веригикуат может быть полезен у пациентов с тяжелой формой СН независимо от их исходной функции почек, при этом отсутствует необходимость снижения дозы или отмены веригикуата при ухудшении функции почек или гиперкалиемии.

Зависимость эффекта веригикуата от исходного уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP)

Мозговой натрийуретический пептид — гормон, который образуется в левом желудочке сердца, и измерение его уровня является крайне важным для диагностики, стратификации риска и определения эффективности лечения пациентов с СН [21]. J.А. Ezekowitz и соавт. изучали зависимость эффекта

веригикуата от исходного уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) у больных из исследования VICTORIA [16].

Измерение уровня NT-proBNP проводили у 4805 из 5050 пациентов. Медиана NT-proBNP составила 2816 пг/мл. Действие исследуемого лечения менялось в зависимости от уровня NT-proBNP при рандомизации. Терапевтический эффект веригикуата по сравнению с плацебо в отношении первичной комбинированной конечной точки наблюдали у больных с уровнями NT-proBNP при рандомизации <8000 пг/мл, причем это влияние препарата усиливалось у пациентов, у которых исходные уровни NT-proBNP были <4000 пг/мл и которые представляли большую часть исследуемой популяции. Польза веригикуата для этих больных распространялась на оба компонента основного исхода: на смерть от ССЗ и на госпитализацию по поводу ухудшения СН.

Зависимость эффекта веригикуата от наличия ишемической болезни сердца

Пациенты с ХСНФВ и сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) часто имеют худшие отдаленные результаты по сравнению с больными, у которых ИБС отсутствует [22]. С. Saldarriaga и соавт. проанализировали результаты исследования VICTORIA, касающиеся пациентов с ИБС и ухудшением СН со сниженной фракцией выброса, и оценили, менялся ли эффект лечения веригикуатом в зависимости от наличия ИБС [17].

ИБС определяли как предшествующий инфаркт миокарда, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование. Из 5048 пациентов, включенных в исследование VICTORIA с доступными данными о статусе ИБС, 2704 имели ИБС. Среди этих пациентов мужчин было больше, все они были старше, имели более низкую скорость клубочковой фильтрации и чаще страдали диабетом, чем больные без ИБС (p <0,0001). Показано, что наличие ИБС было связано с большим количеством госпитализаций по поводу СН и смертей от ССЗ. Но при этом веригикуат был эффективен и безопасен независимо от сопутствующей ИБС.

Эффективность и безопасность веригикуата в комбинации с сопутствующими лекарственными препаратами

Так как пациенты с ХСН, как правило, применяют несколько лекарственных средств одновременно, а также имеют сопутствующие заболевания, требующие специальной терапии, важно проверить, будет ли веригикуат эффективен и безопасен в совместном применении с данными препаратами. В нескольких исследованиях оценивали эффективность и безопасность применения веригикуата в комбинации с фармакологическими средствами, часто назначаемыми пациентам, которым показан веригикуат: сакубитрилом/валсартаном,

входящим в терапию, рекомендованную больным ХСН (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) [23], изосорбида мононитратом [24] и нитроглицерином [25] — препаратами, назначаемыми для профилактики и лечения стенокардии при хронических коронарных синдромах — частых сопутствующих заболеваниях при СН, силденафилом [26], показанным для лечения эректильной дисфункции и являющимся потенциальным сопутствующим лекарственным средством у пациентов мужского пола. Результаты исследований свидетельствуют, что веригикуат эффективен и безопасен при одновременном применении с этими препаратами.

Влияние терапии веригикуатом на качество жизни пациентов, а также зависимость клинических результатов терапии от исходного функционального статуса больных

Пациенты с СН имеют большое количество симптомов, влияющих на их функциональную активность и качество жизни, связанное со здоровьем [27]. Поэтому помимо снижения числа госпитализаций и смертности улучшение состояния здоровья является основной целью терапии СН. Следовательно, важно оценить влияние новых методов лечения на качество жизни, связанное со здоровьем, а также различия в их клинических преимуществах у пациентов с худшим или лучшим качеством жизни на исходном уровне.

Влияние веригикуата на качество жизни пациентов с СН оценивали в двух работах: рандомизированном клиническом исследовании VITALITY-HFrEF с участием 789 больных СН с сохранной ФВ ЛЖ [28] и VICTORIA с участием пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [29]. Для оценки физических ограничений и качества жизни наблюдаемых лиц с СН, а также общих показателей их функционального статуса применяли шкалу оценки тяжести СН — универсальный опросник KCCQ (Канзасский опросник для больных кардиомиопатией). KCCQ оценивает следующие показатели: физические ограничения, симптомы, тяжесть симптомов и их изменение со временем, самоэффективность и осведомленность о возможностях предотвращения ухудшения симптомов, влияние болезни на социальную сферу и качество жизни. Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 — чем ниже балл, тем хуже оцениваемый показатель [30].

Было показано, что веригикуат не приводил к значительному улучшению показателей KCCQ по сравнению с плацебо ни у пациентов с СН с сохранной ФВ ЛЖ, ни у больных ХСНнФВ. Показатели KCCQ улучшились с течением времени как в группах веригикуата, так и в группах плацебо без каких-либо различий между ними, что позволяет предположить, что, хотя лечение снижает клинические проявления, оно не улучшает и не ухудшает состояние здоровья пациентов. Также в исследовании VICTORIA было показано, что благо-

приятный лечебный эффект веригикуата на первичный комбинированный исход смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН был одинаковым во всем диапазоне исходных KCCQ, что свидетельствует о том, что веригикуат улучшает клинические исходы независимо от исходного состояния здоровья пациентов.

Использование механизма повышения активности рГЦ у пациентов с ХСНнФВ и недавним эпизодом острой декомпенсации в РФ

К сожалению, несмотря на регистрацию веригикуата в РФ в 2023 г., сегодня он редко используется и не включен в национальные клинические рекомендации для лечения больных с ХСН. Однако мы надеемся, что исследование, показавшее эффективность препарата и его механизма действия у пациентов с недавней декомпенсацией кровообращения, будет шагом к более частому использованию веригикуата в РФ или к созданию нового лекарственного средства со схожим механизмом действия. Тем более, что в резолюции совета экспертов, опубликованной в "Российском кардиологическом журнале" в 2023 г, подчеркнуто, что "После регистрации веригикуата в Российской Федерации по соответствующему показанию следует рекомендовать его включение в клинические рекомендации" [31].

Заключение

Исследование VICTORIA продемонстрировало клинические преимущества инновационной стратегии повышения активности рГЦ у пациентов с ХСНнФВ и недавним эпизодом острой декомпенсации: значительное снижение (10%) частоты развития таких исходов, как смерть от осложнений ССЗ или госпитализация по поводу утяжеления СН при добавлении веригикуата к медикаментозной терапии согласно рекомендациям. Так как данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования, как европейские, так и американские клинические рекомендации отводят веригикуату дополнительную роль в терапии (рекомендация класса 2B ("Можно применять")). Тем не менее, следует подчеркнуть, что эффективность веригикуата доказана в исследовании, в которое были включены более тяжелые пациенты по сравнению с другими недавними работами по изучению влияния лекарственных препаратов на клинические исходы у больных ХСН. К тому же было показано, что веригикуат может быть полезен у пациентов с тяжелой формой СН независимо от их исходной функции почек, т.е. отсутствует необходимость снижения дозы или отмены препарата при ухудшении функции почек или гиперкалиемии. Дальнейшие исследования применения веригикуата, в том числе и в условиях реальной клинической практики, дадут более надежные результаты его эффективности и покажут конкретную сферу его применения. На данный момент представляется вероятным, что наибольшую пользу от этого лекарственного

средства могут получить пациенты, у которых исходные уровни NT-proBNP <4000 пг/мл. По-видимому, веригикуат можно рассматривать как реалистичную альтернативу для больных с частыми эпизодами госпитализаций по поводу СН или с высоким риском повторных назначений лечения в стационаре после выписки, несмотря на применение стандартной рекомендованной терапии. Другими важными группами,

которым может быть рекомендован веригикуат, являются лица, получающие внутривенное введение диуретиков в амбулаторных условиях, или те, кому не показаны стандартные методы лечения СН из-за почечной недостаточности.

Отношения и Деятельность. Нет. Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021;128(10):1421-1434. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
4. McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHF5 Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531-546. DOI:10.1016/j.cjca.2021.01.017.
5. 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(8):935-944. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.049.
6. 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(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.
8. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(14):1847-1855. DOI:10.1080/14656566.2021.1937121.
9. Gheorghiane M, Greene SJ, Butler J, et al; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. 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(21):2251-2262. DOI:10.1001/jama.2015.15734.
10. 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(20):1883-1893. DOI:10.1056/NEJMoa1915928.
11. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):527-537. DOI:10.1007/s00228-020-03023-7.
12. McMurray JJ, 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(11):993-1004. DOI:10.1056/NEJMoa1409077.
13. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al; VICTORIA Study Group. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event: Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(6):706-712. DOI:10.1001/jamacardio.2020.6455.
14. Ponikowski P, Alemyehy W, Oto A, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1300-1312. DOI:10.1002/ehjhf.2285.
15. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al; VICTORIA Study Group. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFpEF) trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(8):1313-1321. DOI:10.1002/ehjhf.2221.
16. 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;8(11):931-939. DOI:10.1016/j.jchf.2020.08.008.
17. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction [published correction appears in *Eur J Heart Fail*. 2022;24(10):1996]. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(5):782-790. doi:10.1002/ehjhf.2468.
18. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;5(8):565-574. DOI:10.1016/j.jchf.2017.05.001.
19. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):584-603. DOI:10.1002/ehjhf.1697.
20. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al; Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1378-1389. DOI:10.1002/ehjhf.1793.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803. DOI:10.1016/j.jacc.2017.04.025.
22. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, et al. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1186–94.
23. Senni M, Alemyehy WG, Sim D, et al; VICTORIA Study Group. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1614-1622. DOI:10.1002/ehjhf.2608.
24. Boettcher M, Mikus G, Trenk D, et al. Vericiguat in combination with isosorbide mononitrate in patients with chronic coronary syndromes: The randomized, phase Ib, VISOR study. *Clin Transl Sci*. 2022;15(5):1204-1214. DOI:10.1111/cts.13238.
25. Boettcher M, Dungen HD, Donath F, et al. Vericiguat in Combination with Short-Acting Nitroglycerin in Patients With Chronic Coronary Syndromes: The Randomized, Phase Ib, VENICE Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(6):1239-1247. DOI:10.1002/cpt.2574.
26. Boettcher M, Nowotny B, Krausche R, Becker C. Evaluation of the Influence of Sildenafil on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vericiguat in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(2):321-333. DOI:10.1007/s40262-022-01203-5.
27. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al; G-CHF Investigators. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23000 Patients From 40 Countries. *Circulation*. 2021;143(22):2129-2142. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050850.
28. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al; VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2021 ;325(5):494]. *JAMA*. 2020;324(15):1512-1521. DOI:10.1001/jama.2020.15922.
29. Butler J, Stebbins A, Melenovsky V, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From the VICTORIA Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(6):e009337. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009337.
30. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-1255. DOI:10.1016/s0735-1097(00)00531-3.
31. Boytsov S.A., Tereshchenko S.N., Villevalde S.V., et al. Practical aspects of vericiguat therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Expert council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4):5423. (In Russ.) [Бойцов С.А., Терещенко С.Н., Виллевальде С.В., и др. Практические аспекты терапии веригикуатом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. Резолюция совета экспертов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5423.] DOI:10.15829/1560-4071-2023-5423.

Сведения об Авторах/About the Authors

Грибкова Ирина Владимировна [Irina V. Gribkova]

eLibrary SPIN 1559-3870, ORCID 0000-0001-7757-318X