Беленков Ю. Н.[1], Арутюнов Г. П.[2], Мареев В. Ю.[3], Козиолова Н. А.[4], Ситникова М. Ю.[5], Агеев Ф. Т.[6], Гиляревский С. Р.[7], Чесникова А. И.[8], Якушин С. С.[9], Перепеч Н. Б.[10], Мареев Ю. В. [3, 11]

[1] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[3] «Медицинский научно-образовательный центр» ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

[4] ФГБУ «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

[5] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

[6] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

[7] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[8] ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

[9] ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

[10] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

[11] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

# Перспективы применения верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: значение результатов исследования VICTORIA. Резолюция Совета экспертов

В сентябре 2021 г. состоялось онлайн-совещание Совета экспертов. Предложенная тема обсуждения была связана с публикацией результатов международного проспективного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования VICTORIA. Исследование VICTORIA проводилось с целью оценки эффективности и безопасности добавления верицигуата в целевой дозе 10 мг 1 раз в сутки к стандартной терапии по сравнению с плацебо для профилактики смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по причине сердечной недостаточности (СН) у пациентов с клинически проявляющейся хронической СН и фракцией выброса левого желудочка <45%, недавно перенесших эпизод декомпенсации СН. Целью совещания была интерпретация результатов исследования VICTORIA в отношении эффективности и безопасности верицигуата для потенциального применения у пациентов, недавно перенесших эпизод декомпенсации хронической СН со сниженной фракцией выброса, в российской популяции.

*Ключевые слова* Хроническая сердечная недостаточность; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса; верицигуат; прогноз

*Для цитирования* Belenkov Yu.N., Arutyunov G.P., Mareev V.Yu., Koziolova N.A., Sitnikova M.Yu., Ageev F.T. et al. Prospects for use of Vericiguat in HFrEF: Implications of VICTORIA Trial Results. Advisory Board Summary. Kardiologiia. 2023;63(4):3–10. [Russian: Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Мареев В.Ю., Козиолова Н.А., Ситникова М.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Перспективы применения верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса: значение результатов исследования VICTORIA. Резолюция совета экспертов. Кардиология. 2023;63(4):3–10].

*Автор для переписки* Мареев Юрий Вячеславович. E-mail: mareev84@gmail.com

## Предпосылки к исследованию VICTORIA

Известно, что сердечная недостаточность (СН) представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем и характеризуется высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом, снижением качества жизни пациентов и существенной нагрузкой на систему здравоохранения. В последнее время особое внимание уделяется эпизодам декомпенсации СН как событиям, существенно ухудшающим дальнейшее течение заболевания и увеличивающим риск смерти и повторных госпитализаций по причине СН [1–4]. Так, по данным российских наблюдательных исследований, смертность в течение года после эпизода декомпенсации СН достигает 25% [5], а частота повторных госпитализаций в течение 2 лет – 78% [6]. В связи с этим пациенты, перенесшие эпизод декомпенсации СН, нуждаются в усилении проводимой терапии. Количество таких пациентов велико: около ⅓ всех больных с ранее установленным диагнозом СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) госпитализируются по поводу декомпенсации СН ежегодно [7].

Несмотря на увеличение числа доступных и эффективных методов терапии СНнФВ, у пациентов сохраняются высокие остаточные риски госпитализаций по причине СН и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) даже на фоне лечения, проводимого в соответствии с современными рекомендациями. Кроме того, препараты некоторых болезнь-модифицирующих классов не могут быть применены у отдельных пациентов в связи с наличием противопоказаний, развитием нежелательных явлений или непереносимостью. Эти положения свидетельствуют об актуальности изучен ия и внедрения в практику препаратов для патогенетической терапии, имеющих независимый механизм действия и дополнительно снижающих риск неблагоприятных исходов, особенно у пациентов, перенесших эпизод декомпенсации СНнФВ [3, 4].

Сигнальный путь оксид азота (NO) – растворимая гуанилатциклаза (рГЦ) – циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) является одним из ключевых механизмов, участвующих в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. В результате связывания NO с рГЦ происходит увеличение продукции внутриклеточного вторичного мессенджера – цГМФ. Образующийся цГМФ взаимодействует с внутриклеточными белками трех типов: цГМФ-зависимыми протеинкиназами, цГМФ-регулируемыми ионными каналами и фосфодиэстеразами. Дальнейшие реакции с участием этих молекул опосредуют различные тканевые защитные физиологические эффекты, включая расслабление гладких мышц и подавление их пролиферации, противовоспалительное действие, контроль миграции лейкоцитов и функции тромбоцитов. Таким образом, производство цГМФ под контролем рГЦ необходимо для нормального функционирования сердца и сосудов. СН сопровождается дисфункцией эндотелия, увеличением образования активных форм кислорода, снижением синтеза и доступности NO, что приводит к недостаточной стимуляции рГЦ и уменьшению продукции цГМФ. Считается, что угнетение активности рГЦ может быть ассоциировано с дисфункцией миокарда и сосудов при СНнФВ [8, 9].

Верицигуат является стимулятором образования рГЦ. Верицигуат восстанавливает относительно сниженную активность указанного сигнального пути за счет как прямой стимуляции рГЦ вне зависимости от действия NO, так и увеличения чувствительности рГЦ к эндогенному NO. В результате этого повышается содержание внутриклеточного цГМФ, что может способствовать улучшению функции миокарда и сосудов. Таким образом, благоприятное воздействие верицигуата на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СН заключается в восстановлении активности сигнального пути NO–рГЦ–цГМФ, угнетение которого является одним из независимых механизмов развития и прогрессирования заболевания [8, 9].

## Дизайн исследования VICTORIA

В международное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование III фазы VICTORIA включались пациенты из группы высокого риска в возрасте ≥18 лет с симптомной (II–IV функциональный класс – ФК) хронической СН, фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <45% и недавним эпизодом декомпенсации СН, получавшие терапию в соответствии с рекомендациями. Недавний эпизод декомпенсации СН определялся как госпитализация по причине СН в предшествующие 6 мес (не более чем у 20% пациентов – госпитализация за >3–6 мес до рандомизации) или внутривенное введение диуретиков в амбулаторных условиях в связи с СН в предшествующие 3 мес. При этом для включения в исследование расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) у пациентов должна была быть ≥15 мл/мин/1,73 м$^2$ (не более 15% пациентов – 15–30 мл/мин/1,73 м$^2$). Кроме того, должны были определяться следующие уровни натрийуретических пептидов: N-концевой натрийуретический пропептид B-типа (NT-proBNP) ≥1000 пг/мл или натрийуретический пептид B-типа (BNP) ≥300 пг/мл для пациентов с синусовым ритмом, или NT-proBNP ≥1600 пг/мл либо BNP ≥500 пг/мл для пациентов с фибрилляцией предсердий. Пациенты могли быть рандомизированы в амбулаторных или стационарных условиях в случае наличия критериев клинической стабильности: уровень систолического артериального давления (САД) ≥100 мм рт. ст., отсутствие внутривенной терапии в течение ≥24 ч.

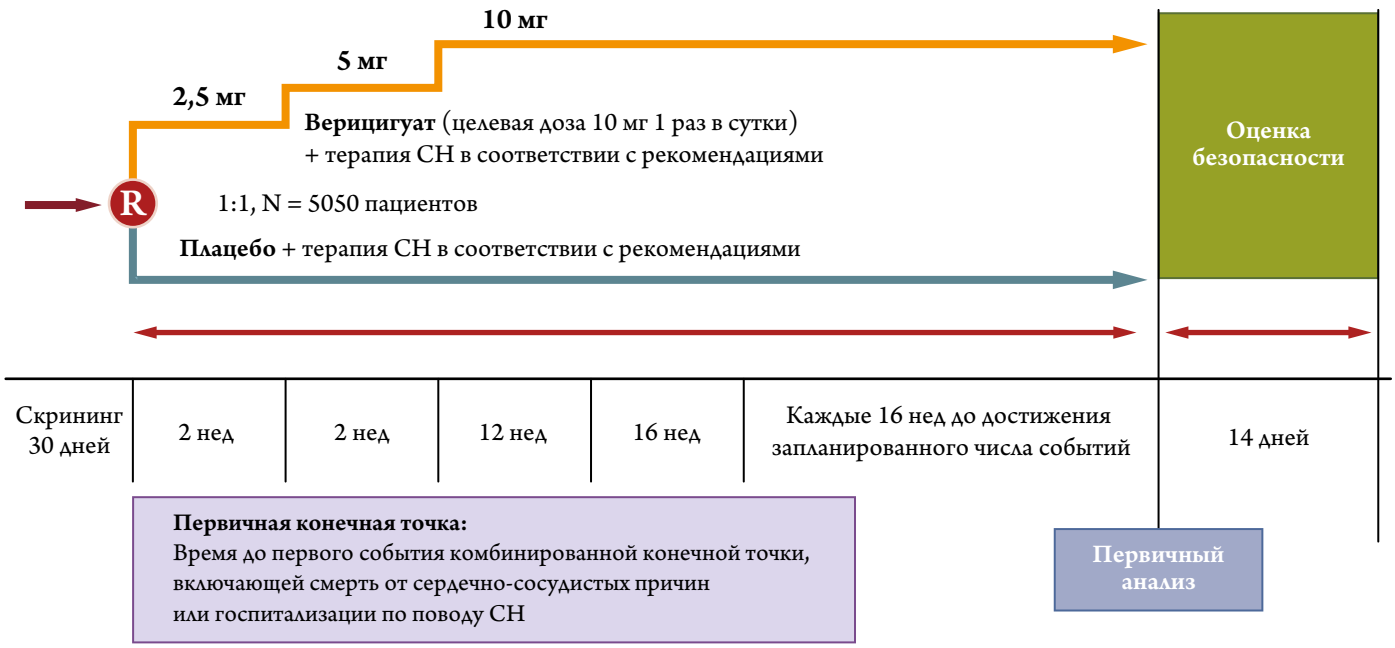
Основными критериями исключения были прием нитратов длительного действия, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа или риоцигуата; ожидание трансплантации сердца, длительная внутривенная терапия инотропными средствами, имплантация (планируемая или в анамнезе) вспомогательного устройства кровообращения; рСКФ <15 мл/мин/1,73 м$^2$ или постоянный гемодиализ; тяжелое заболевание легких, требующее длительной кислородотерапии, или интерстициальное заболевание легких; тяжелая печеночная недостаточность (например, при наличии печеночной энцефалопатии); корректируемые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Дизайн исследования VICTORIA представлен на рис. 1.

Пациентам при рандомизации назначали 2,5 мг верицигуата или соответствующую дозу плацебо. Затем при условии переносимости дозу повышали слепым методом до 5 мг, а затем до целевой дозы 10 мг верицигуата или соответствующей дозы плацебо. Титрование дозы осуществлялось на основе оценки САД (рис. 1, адаптировано по [1]).

При невозможности увеличения дозы препарата и достижения целевой дозы (10 мг) в установленные сроки


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(4). DOI: 10.18087/cardio.2023.4.n2403

**Рисунок 1.** Дизайн исследования VICTORIA и схема титрования дозы исследуемого препарата




попытки титрования предпринимались на последующих визитах в порядке, установленном протоколом.

## Результаты исследования VICTORIA

В исследование VICTORIA были включены 5 050 пациентов с клинически проявляющейся хронической СН после эпизода декомпенсации СН, средняя ФВ ЛЖ составила 28,9%. Пациенты получали верицигуат в комбинации с другими доступными лекарственными средствами, рекомендованными для лечения СН, включая ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (сакубитрил/валсартан (АРНИ)), и были представлены следующими географическими регионами: Восточная Европа (33,5%), Западная Европа (17,6%), Азиатско-Тихоокеанский регион (23,4%), Латинская и Южная Америка (14,3%) и Северная Америка (11,1%). В Российской Федерации были рандомизированы 266 (5,3%) пациентов.

Большинство включенных в исследование больных составляли пациенты мужского пола (76,1%), а средние возраст и рСКФ достигали 67 лет и 61,5 мл/мин/1,73 м$^2$ соответственно. Медиана уровня NT-proBNP при скрининге составляла 2816 пг/мл (n=4 805). При исходной оценке 59,0; 39,7 и 1,3% пациентов имели СН II, III и IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) соответственно.

В отношении индексного события при рандомизации пациенты были распределены следующим образом: 67% были госпитализированы по поводу СН менее чем за 3 мес до рандомизации; 17% проходили стационарное лечение в связи с СН за 3–6 мес до рандомизации; 16% участников получали внутривенную диуретическую терапию в связи с СН в амбулаторных условиях в течение 3 мес до рандомизации. У 10,2% пациентов рСКФ составляла ≤30 мл/мин/1,73 м$^2$.

Верицигуат (целевая доза 10 мг 1 раз в сутки) при добавлении к стандартной терапии СНнФВ по сравнению с плацебо статистически значимо снижал риск возникновения событий комбинированной первичной конечной точки, включавшей госпитализацию по поводу СН или смерть от ССЗ у пациентов с клинически проявляющейся хронической СН (ФВ ЛЖ <45%), ранее имевших эпизод декомпенсации СН (относительный риск – ОР 0,90; 95% доверительный интервал – ДИ 0,82–0,98; p=0,02). Первичная конечная точка была зарегистрирована у 897 (35,5%) пациентов в группе верицигуата и у 972 (38,5%) пациентов в группе плацебо. Среднегодовая частота событий комбинированной первичной конечной точки в группе верицигуата составляла 33,6% по сравнению с 37,8% в группе плацебо. Относительное снижение частоты событий комбинированной первичной конечной точки на 10% в изучавшейся популяции пациентов с хронической СН высокого риска при медиане продолжительности периода наблюдения 10,8 мес соответствовало абсолютному снижению риска в размере 4,2 события на 100 пациенто-лет среди пациентов, получавших верицигуат, по сравнению с плацебо. Исходя из абсолютного снижения риска число пациентов, которые должны получать верицигуат в течение 1 года для предотвращения одного события первичной конечной точки (показатель NNT), составляет примерно 24 человека. Снижение риска первой госпитализации по поводу СН (ОР 0,90; 95% ДИ 0,81–1,00) и смерт-

**Таблица 1.** Вторичные конечные точки, характеризующие эффективность, в исследовании VICTORIA

| Вторичные конечные точки* | Верицигуат (n=2 526) | | | Плацебо (n=2 524) | | | ОР (95% ДИ)*** | p# |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | ежегодный %** | n | % | ежегодный %** | | |
| Смерть от ССЗ | 414 | 16,4 | 12,9 | 441 | 17,5 | 13,9 | 0,93 (0,81–1,06) | н/п |
| Госпитализация по поводу СН | 691 | 27,4 | 25,9 | 747 | 29,6 | 29,1 | 0,90 (0,81–1,00) | н/п |
| Общее число госпитализаций по поводу СН## | 1223 | н/п | 38,3 | 1336 | н/п | 42,4 | 0,91 (0,84–0,99) | 0,02 |
| Вторичная комбинированная конечная точка### | 957 | 37,9 | 35,9 | 1032 | 40,9 | 40,1 | 0,90 (0,83–0,98) | 0,02 |
| Общая смертность | 512 | 20,3 | 16,0 | 534 | 21,2 | 16,9 | 0,95 (0,84–1,07) | 0,38 |

Для пациентов с несколькими событиями в таблице учитывается только первое событие, внесшее вклад в комбинированную конечную точку. * – время до первого события; ** – общее число пациентов с событием на 100 пациенто-лет в группе риска; *** – ОР (для верицигуата по сравнению с плацебо) и ДИ из модели пропорциональных рисков Кокса с учетом факторов стратификации (географический регион и раса); # – из логарифмического рангового критерия, стратифицированного по факторам стратификации (географический регион и раса); ## – пациенты могли быть госпитализированы несколько раз. На основании данных, полученных до даты первичного завершения (18 июня 2019 г.); ### – смерть от всех причин или госпитализация из-за ХСН: н/п – не применимо; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

ности от ССЗ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,81–1,06) при рассмотрении их по отдельности было однонаправленным с первичной конечной точкой. Частота достижения вторичных конечных точек, характеризующих эффективность, приведена в таблице 1.

## Анализ в подгруппах

Верицигуат (целевая доза 10 мг 1 раз в сутки) оказывал однородное влияние на первичную конечную точку по сравнению с плацебо в большинстве заранее определенных подгрупп (в том числе у пациентов с различными ФК СН и ФВ ЛЖ в изучавшемся диапазоне). Неоднородность эффекта лечения отмечалась при сравнении подгрупп, различавшихся по уровню (квартилю) NT-proBNP (для взаимодействия p=0,001) и возрасту (моложе 75 лет и ≥75 лет; для взаимодействия p=0,03). При исходном уровне NT-proBNP ≤5 314 пг/мл отмечалось статистически значимое преимущество верицигуата по сравнению с плацебо, однако при уровне >5 314 пг/мл благоприятные эффекты от назначения верицигуата были менее очевидными (для взаимодействия p=0,001). В дополнительном подгрупповом анализе было продемонстрировано снижение частоты событий первичной комбинированной конечной точки и ее компонентов (смерть от ССЗ или госпитализация по причине СН) среди пациентов с уровнем NT-proBNP ≤8 000 пг/мл (86% популяции исследования VICTORIA). Эффекты лечения в отношении первичной конечной точки для пациентов с уровнем NT-proBNP ≤8 000 пг/мл и >8000 пг/мл составляли: ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,95) и 1,16 (95% ДИ 0,94–1,41) соответственно. Отмечалось статистически значимое снижение смертности от ССЗ (ОР 0,84; 95% ДИ 0,71–0,99) и частоты госпитализаций по поводу СН (ОР 0,84; 95% ДИ 0,75–0,95) среди пациентов с уровнем NT-proBNP ≤8 000 пг/мл на момент рандомизации [10].

В исследовании VICTORIA 14,5% пациентов получали сакубитрил/валсартан (АРНИ) при исходной оценке. Влияние верицигуата на первичную конечную точку было однородным среди пациентов, получавших и не получавших АРНИ на момент рандомизации (для взаимодействия p=0,8971). Эффект верицигуата также был однородным вне зависимости от вида индексного события до рандомизации (для взаимодействия p=0,412).

Медиана дозы исследуемого лекарственного препарата составила 9,2 мг как в группе верицигуата, так и в группе плацебо. Примерно через 12 мес 90,3% пациентов получали целевую дозу 10 мг (89,2% в группе верицигуата и 91,4% в группе плацебо).

В целом частота возникновения нежелательных явлений – НЯ (80,5% против 81,0%) и серьезных НЯ (32,8% против 34,8%), а также профиль НЯ и распределение НЯ по системам органов были сопоставимы между пациентами в группах верицигуата и плацебо. Различия по частоте симптомной артериальной гипотензии (9,1% против 7,9%) и синкопе (4,0% против 3,5%), возникавших на фоне приема верицигуата и плацебо, были статистически незначимыми. Небольшое снижение САД происходило в начале исследования в период титрования дозы (первые 16 нед) у пациентов обеих групп. Динамика САД в группах верицигуата и плацебо была сопоставимой, в том числе среди пациентов, подверженных развитию гипотонии: в возрасте >75 лет (n=1395), с исходным уровнем САД <110 мм рт. ст. (n=1344) и принимавших АРНИ при исходной оценке (n=730) [11].

В исследование VICTORIA были включены 1070 (21,2%) пациентов с анемией. Исходные уровни гемоглобина были сходными в группах верицигуата и плацебо (133 и 134 г/л, соответственно). В ходе исследования в группе верицигуата было зарегистрировано больше случаев анемии как НЯ, чем в группе плацебо (7,6% против 5,7%), хотя частота анемии как серьезного НЯ была низ-


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(4). DOI: 10.18087/cardio.2023.4.n2403

# Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности — почему это важно?

- **Ежегодно у ~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**[1]
- **Каждый второй или третий пациент** с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации[2,3]
- **Доля повторных госпитализаций** по поводу СН **за два года** наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике[4]
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**[5]

**Узнайте больше о ХСН**
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект.

MA-M_VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935-944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12-21. 4. Виноградова НГ и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59-69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (4S): 33-43.

При поддержке АО «Байер». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.
Для специалистов здравоохранения.

кой в обеих группах: 1,6% у пациентов, получавших верицигуат, и 0,9% у пациентов, получавших плацебо. Через 16 нед концентрация гемоглобина снизилась в среднем на 3,8 г/л в группе верицигуата и на 1,4 г/л в группе плацебо по сравнению с исходными показателями. При этом после 16 нед дальнейшего снижения гемоглобина в группе верицигуата по отношению к плацебо не наблюдалось, а эффект терапии верицигуатом был однороден вне зависимости от значений гемоглобина при рандомизации и на протяжении исследования [12].

Частота нарушения функции почек, хронической болезни почек (ХБП), острого повреждения почек и почечной недостаточности была сходной в группах верицигуата и плацебо на протяжении исследования. В течение 48 нед лечения траектории изменения рСКФ и креатинина в группах верицигуата и плацебо в исследовании VICTORIA были сопоставимы (p=0,50 и p=0,18 соответственно). Эффект верицигуата на события первичной конечной точки был однородным и сохранялся у пациентов с разными значениями рСКФ при исходной оценке (для взаимодействия p=0,48), а также у пациентов с ухудшением функции почек в динамике и без него (p для взаимодействия = 0,76). Верицигуат по сравнению с плацебо не влиял на уровень натрия и калия в сыворотке крови [13].

## В ходе Совета экспертов обсуждались следующие вопросы:

### *Как можно охарактеризовать популяцию пациентов, принимавших верицигуат в рамках исследования VICTORIA в сравнении с другими РКИ при СНнФВ?*

Эксперты отметили, что всех пациентов, включенных в исследование VICTORIA, объединяет факт недавно перенесенного (в течение предшествующих 6 мес) эпизода декомпенсации СНнФВ. Этим объясняются более выраженные проявления СН, высокая доля сопутствующих заболеваний и худшие лабораторные показатели по сравнению с другими крупными РКИ (PARADIGM-HF, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced), в которых проводилось изучение клинически более стабильных пациентов [14–16]. Перечисленные характеристики типичны для популяции высокого риска повторных событий, несмотря на получаемое лечение, и согласуются с данными международных [ADHERE, ESC–HF] и российских регистров [ОРАКУЛ, RUS–HFR, ЭПОХА–Д–ХСН], включавших пациентов с СНнФВ, госпитализированных в стационар [17–21]. При этом эксперты обратили внимание на относительно небольшую длительность исследования (медиана наблюдения 10,8 мес), что было обусловлено достижением заранее запланированного числа событий (смертей от ССЗ) в соответствии с дизайном, и подтверждает мнение о том, что эффективность верицигуата изучалась в популяции высокого риска. Дополнительным аргументом в пользу наличия высокого риска неблагоприятных исходов у пациентов, включенных в исследование VICTORIA, является частота событий первичной конечной точки в группе плацебо – около 38 смертей от ССЗ или госпитализаций по причине СН на 100 пациентов в течение года.

### *Как можно оценить значимость профиля эффективности верицигуата в исследовании VICTORIA для пациентов с СНнФВ?*

Применение верицигуата может способствовать значительному снижению частоты повторных событий среди пациентов высокого риска, так как госпитализация по причине декомпенсации СН сама по себе является прогностически неблагоприятным фактором, увеличивающим вероятность наступления летального исхода.

Эксперты пришли к мнению о том, что прямое сравнение исследования VICTORIA с другими РКИ невозможно в связи с отличиями дизайна и популяционных характеристик. Вместе с тем, показатели абсолютного снижения риска и NNT (24/год) свидетельствуют о потенциальной внушительной практической пользе верицигуата в популяции пациентов с недавно перенесенным эпизодом декомпенсации СНнФВ.

### *Исходя из результатов исследования VICTORIA, в каких клинических ситуациях назначение верицигуата может принести наибольшую пользу пациенту?*

По мнению экспертов, предпочтительный для применения верицигуата клинический фенотип должен определяться преимущественно критериями включения в РКИ с определенными допущениями: исходя из дизайна исследования VICTORIA, наличие эпизода декомпенсации СНнФВ в анамнезе является обязательным критерием для назначения верицигуата. Как отмечалось в ходе дискуссии, прежде всего назначение верицигуата показано пациентам с ранее установленным диагнозом СНнФВ, получавшим стандартную терапию и испытавшим ухудшение течения СН, которое потребовало госпитализации, что само по себе является свидетельством тяжелого течения болезни. Если же пациент не получал оптимальную терапию на момент развития декомпенсации, возможно оптимизировать лечение и, независимо от этого, рассмотреть добавление верицигуата.

Эксперты выразили общую точку зрения, согласно которой инициация терапии верицигуатом возможна как на госпитальном, так и на амбулаторном этапах


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(4). DOI: 10.18087/cardio.2023.4.n2403

лечения. Однако с учетом наблюдательных данных литературы о поддержании пациентов на терапии другими препаратами и удовлетворительной переносимости верицигуата, назначение первой дозы в стационаре после стабилизации состояния следует считать предпочтительным.

### *Существуют ли группы пациентов, у которых профиль эффективности верицигуата может отличаться?*

Эксперты отметили статистически значимое снижение риска событий первичной конечной точки в подгруппе пациентов с СН III/IV ФК.

Высказывалось мнение, что более выраженный эффект в отношении компонентов первичной комбинированной конечной точки, включая смерть от ССЗ, среди пациентов со значениями NT-proBNP <8 000 пг/мл свидетельствует о важности стабилизации состояния пациента перед назначением верицигуата. Необходимость назначения верицигуата до развития терминальной СН обусловлена тем, что на более раннем этапе течения заболевания препарат может оказать более благоприятный эффект. При этом решение об инициации верицигуата не должно зависеть от наличия имплантированных внутрисердечных устройств или показаний к ним.

Эксперты обратили внимание на важность прекращения внутривенной диуретической терапии в связи с отсутствием потребности в ней как минимум за сутки до инициации верицигуата (в качестве критерия стабилизации). В качестве направления дальнейших научных исследований было предложено оценить зависимость терапевтического эффекта верицигуата от величины давления в легочной артерии и степень влияния препарата на данный показатель.

### *Как можно охарактеризовать профиль переносимости верицигуата для популяции уязвимых пациентов с СНнФВ?*

Эксперты единогласно решили, что с учетом величины снижения гемоглобина (в среднем 3 г/л) в группе верицигуата по сравнению с плацебо, анемия не должна являться причиной отмены или неназначения верицигуата.

В остальном профиль безопасности верицигуата существенно не отличался от плацебо. Было подчеркнуто, что острое почечное повреждение (5% против 5%) и гиперкалиемия (4% против 6%) регистрировались на фоне терапии верицигуатом и плацебо со сходной частотой. По итогам обсуждения эксперты выразили общее мнение, что терапия верицигуатом не требует специального клинического и лабораторного мониторирования в дополнение к стандартным методам наблюдения пациентов с СН.

### *Позволяют ли данные, полученные в исследовании VICTORIA, назначать верицигуат в дополнение к стандартной терапии, включая АРНИ?*

По мнению экспертов, независимый механизм действия, отсутствие известных лекарственных взаимодействий и результаты подгрупповых анализов исследования VICTORIA предполагают возможность комбинации верицигуата с другими лекарственными средствами, используемыми для лечения СН.

Отдельно отмечалось, что добавление верицигуата к терапии АРНИ не приводило к значимому дополнительному снижению АД и характеризовалось сходной эффективностью по сравнению с пациентами, не получавшими сакубитрил/валсартан.

## Заключение

Эксперты, обсудив результаты исследования VICTORIA, пришли к следующему заключению:

1. Верицигуат можно рассмотреть к назначению пациентам с СН II–IV ФК и ФВ ЛЖ <45% в раннюю фазу после перенесенного эпизода декомпенсации в дополнение к индивидуально подобранной терапии I класса рекомендаций как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.
2. Конкретные значения ФВ ЛЖ, функционального класса СН (внутри вышеуказанного диапазона) и NT-proBNP не должны являться определяющими критериями для назначения верицигуата.
3. Препарат не следует назначать пациентам, достигшим терминальной стадии СН, несмотря на проводимую оптимальную терапию, а также при терминальной стадии ХБП (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м$^2$) и уровне САД <100 мм рт. ст.
4. Возможное незначительное снижение уровня гемоглобина на раннем этапе терапии верицигуатом не должно являться основанием для прекращения его приема, но требует дальнейшего наблюдения за пациентом.
5. Применение верицигуата возможно после его регистрации в Российской Федерации по соответствующему показанию.

*Статья опубликована при поддержке АО «Байер».*

*Текст резолюции подготовлен при участии медицинского советника АО «Байер» П.В. Лазарева.*

***Конфликт интересов***

*Авторы документа заявляют о выступлении с научными докладами на симпозиумах и/или выступали как эксперты на мероприятиях, организованных компанией АО «Байер».*

**Статья поступила 10.01.2023**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, Anstrom KJ, Butler J, Voors AA et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Efficacy and Safety of the Oral Soluble Guanylate Cyclase Stimulator. JACC: Heart Failure. 2018;6(2):96–104. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.013
2. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England Journal of Medicine. 2020;382(20):1883–93. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928
3. Greene SJ, Fonarow GC, Butler J. Risk Profiles in Heart Failure: Baseline, Residual, Worsening, and Advanced Heart Failure Risk. Circulation: Heart Failure. 2020;13(6):e007132. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007132
4. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. Journal of Cardiac Failure. 2021;27(4):387–413. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022
5. Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский Кардиологический Журнал. 2016;8:7-13]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
6. Vinogradova N.G., Polyakov D.S., Fomin I.V. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. Kardiologiia. 2020;60(3):59–69. [Russian: Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(3):59-69]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n1002
7. Butler J, Djatche LM, Sawhney B, Chakladar S, Yang L, Brady JE et al. Clinical and Economic Burden of Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event. Advances in Therapy. 2020;37(9):4015–32. DOI: 10.1007/s12325-020-01456-1
8. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. Handbook of Experimental Pharmacology. 2017;243:225–47. DOI: 10.1007/164_2016_100
9. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, Hahn MG, Meier C, Freitas C et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. British Journal of Pharmacology. 2021;bph.15698. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/bph.15698
10. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG, Westerhout CM, Voors AA et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes. JACC: Heart Failure. 2020;8(11):931–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.08.008
11. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, Vazquez-Tanus JB, Siu D, Ezekowitz J et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. Journal of the American Heart Association. 2021;10(22):e021094. DOI: 10.1161/JAHA.121.021094
12. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, Melenovský V, Escobedo J, Butler J et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). Circulation. 2021;144(18):1489–99. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056797
13. Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF et al. 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 HFrEF) trial. European Journal of Heart Failure. 2021;23(8):1313–21. DOI: 10.1002/ejhf.2221
14. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et al. Angiotensin–niprilysin Inhibition versus enalapril in heart failure. New England Journal of Medicine. 2014;371(11):993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1409077
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1413–24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
17. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). American Heart Journal. 2005;149(2):209–16. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.08.005
18. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Outcome of patients hospitalized for acute heart failure. European Journal of Heart Failure. 2017;19(10):1242–54. DOI: 10.1002/ejhf.890
19. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. First open study of syndrome of acute decompensation of heart failure and concomitant diseases in Russian Federation: independent registry ORAKUL. Kardiologiia. 2015;55(5):12–21. [Russian: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Пашкевич Д.Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015;55(5):12-21]
20. Sitnikova M.Yu., Lyasnikova E.A., Yurchenko A.V., Trukshina M.A., Kuular A.A., Galenko V.L. et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUssian hoSpital Heart Failure Registry – RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2018;58(10S):9–19. [Russian: Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Куулар А.А., Галенко В.Л. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (Russian hoSpital Heart Failure Registry - RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19]. DOI: 10.18087/cardio.2483
21. Polyakov D.S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCHA-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCHA-D-CHF). Russian Heart Failure Journal. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краием Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(5):299–305]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239




ISSN 0022-9040. Кардиология. 2023;63(4). DOI: 10.18087/cardio.2023.4.n2403