

A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség gyógyszeres terápiája: vericiguát, a lehetséges ötödik pillér?

HEPP TAMÁS, VARJAS NORBERT, HÉVÍZI ZSOMBOR, BODOR ALEXANDRA, BENCZÚR BÉLA

PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: VERICIGUAT, THE DEVELOPING 5TH PILLAR?

A krónikus szívelégtelenség incidenciája és prevalenciája világszerte növekszik, morbiditása és mortalitása továbbra is magas, a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A csökkent balkamra-funkcióval járó szívelégtelenség (HFrEF) kezelése jelenleg négy alappillérre támaszkodik: ACEI/ARNI, β -blokkolók, MRA-k és legújabb csoportként az SGLT-2-gátlók, melyek mindegyike igazoltan csökkenti a HFrEF-betegek mortalitását és morbiditását. A HFrEF gyógyszeres terápiájának viszonylag új terápiás lehetősége a szolúbilis guanilat-cikláz-stimulátor vericiguát, mely a szívelégtelenségben szenvedő betegekben károsodott NO-sGC-cGMP jelátviteli útra avatkozik be. A vericiguát nitrogén-monoxid jelenlététől függetlenül aktiválja a sGC enzimet, melynek következtében az intracelluláris cGMP-szint magas marad, amely javíthatja az endothelialis, myocardialis és vascularis funkciókat egyaránt. A vericiguát biztonságosságát és hatékonyságát a VICTORIA vizsgálatban igazolták. A közelmúltban szívelégtelenség miatt kórházba került, vagy parenterális diuretikumterápiára szoruló, 45%-nál rosszabb ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelen betegekben a vericiguát szignifikáns mértékben csökkentette a szívelégtelenség miatti hospitalizáció és a cardiovascularis halálozás összetett végpontját placebohoz képest. A relatív kockázat-csökkenés 10%, az abszolút kockázat-csökkenés 4,2% volt a vericiguát csoportban. A VICTORIA vizsgálatban mutatott pozitív eredményeknek köszönhetően a vericiguát új gyógyszeres terápiás lehetőségként került be a 2021-ben bemutatott

The incidence and prevalence of chronic heart failure (HF) is increasing worldwide, its morbidity and mortality remains high, and its adequate management is of paramount importance. Currently the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) relies on four pillars: ACE inhibitors/ARNI, β -blockers, MRAs, and as the newest class, SGLT-2 inhibitors, all of which have been proven to reduce mortality and morbidity in HFrEF patients. A relatively new therapeutic option for the pharmacotherapy of HFrEF is vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, which modifies the NO-sGC-cGMP signaling pathway impaired in heart failure patients. Vericiguat activates the sGC enzyme independently of the presence of nitric oxide, resulting in elevated intracellular cGMP levels, which can improve endothelial, myocardial, and vascular functions alike. Safety and efficacy of vericiguat were confirmed in the VICTORIA trial. Vericiguat significantly reduced the composite endpoint of HF hospitalization and cardiovascular death compared to placebo in chronic HF patients recently hospitalized for HF or requiring parenteral diuretic therapy with an ejection fraction worse than 45%. The relative risk reduction was 10%, and the absolute risk reduction was 4.2% in the vericiguat group. Due to the positive outcomes observed in the VICTORIA trial, vericiguat was included as a new pharmacotherapeutic option in the 2021 ESC Heart Failure guidelines. The current recommendation suggests the use of vericiguat with a level IIb evidence for HFrEF

dr. HEPP Tamás (levelező szerző/correspondent), dr. VARJAS Norbert, dr. HÉVÍZI Zsombor, dr. BODOR Alexandra, dr. BENCZÚR Béla: Tolna Vármegyei Balassa János Kórház, I. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia)/Tolna County, Balassa János Hospital, I. Department of Internal Medicine (Cardiology, Nephrology); H-7100 Szekszárd, Béri Balogh Ádám u. 5–7. E-mail: hepptamas@gmail.com

Érkezett: 2023. augusztus 19.

Elfogadva: 2023. október 24.

<https://doi.org/10.33616/lam.34.0008>

ESC Szívelégtelenség irányelvbe. Az ajánlás jelenleg IIb evidenciaszinttel javasolja a vericiguát alkalmazását olyan HFrEF-beteg esetében, akik a közelmúltban optimális gyógyszeres terápia ellenére szívelégtelenség progressziója miatt ellátásra szorultak.

**HFrEF, vericiguát,
szolubilis guanilat-cikláz-stimulátor,
NO-sGC-cGMP jelátviteli út,
VICTORIA vizsgálat**

patients who recently required medical care due to heart failure progression despite optimal pharmacotherapy.

**HFrEF, vericiguat,
soluble guanylate cyclase stimulator,
NO-sGC-cGMP signaling pathway,
VICTORIA trial**

A krónikus szívelégtelenség jelentősége

A krónikus szívelégtelenség (SZE) incidenciája, prevalenciája folyamatosan növekszik, jelenleg mintegy 64,3 millió embert érint világszerte (1). A betegség morbiditása és mortalitása továbbra is magas, így a kórkép jelentősége és megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelenség (HFrEF) gyógyszeres terápia az utóbbi évtizedekben jelentős fejlődésen ment keresztül, melynek köszönhetően a betegség morbiditása és mortalitása sokat javult. Az SZE miatti hospitalizáció és cardiovascularis (CV) halálozás kockázata azonban a jelenlegi korszerű, optimális gyógyszeres kezelés mellett is magas.

A HFrEF gyógyszeres kezelése, a négy pillér kialakulása

A HFrEF kezelésében számos „mérőöldkővizsgálat” született az elmúlt évtizedekben, melyek eredményei mind a mai napig alapjaiban határozzák meg az SZE terápiáját.

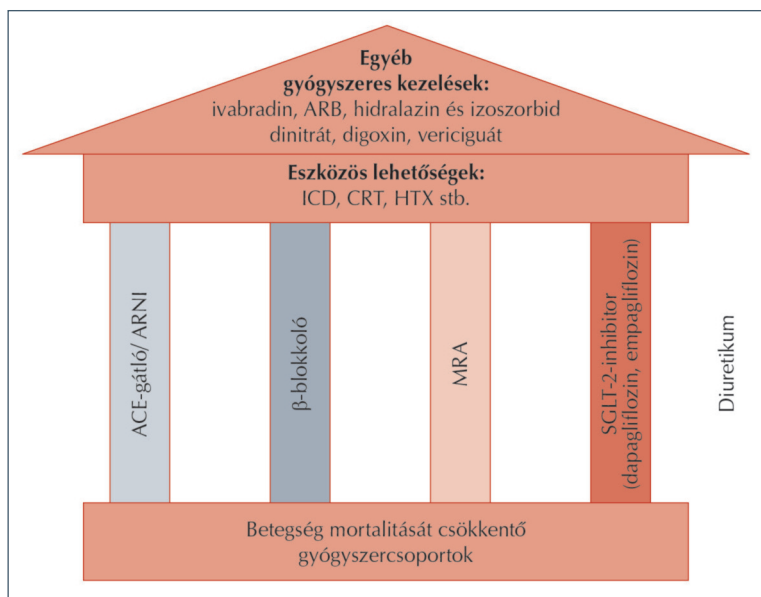
1987-ben publikálták az első igazi „mérőöldkőfontosságú” vizsgálat, a CONSENSUS (2) eredményeit, amelyben elsőként igazolódott az angiotenzinkonvertálóenzim-gátló (ACEI) enalapril morbiditász- és mortalitáscsökkentő hatása NYHA IV-es stádiumú HFrEF-beteg kezelésében. Ezt követően a SOLVD (3) vizsgálatban az enalapril hatékonysága igazolódott a kevésbé súlyos HFrEF-beteg esetében is, majd a captopril, SAVE (4), ramipril, AIRE (5), és a trandolapril, TRACE (6) is bizonyította morbiditász- és mortalitáscsökkentő hatását posztinfarktusos, csökkent baltamra-funkciójú SZE esetén. A fenti vizsgálatok egyértelmű eredményei alapján az ACE-gátlók a HFrEF gyógyszeres terápiájának alappilléreivé váltak.

RÖVIDÍTÉSEK

ACEI: angiotenzinkonvertálóenzim-gátló
ARNI: angiotenzinreceptor-blokkoló/nep-
rilysininhibitor
BB: β -blokkoló
cGMP: ciklikus guanozin-monofoszfát
CV: cardiovascularis
eNOS: endothelialis nitrogén-monoxid-szin-
táz enzim
ESC: Európai Kardiológiai Társaság
HFrEF: csökkent ejekciós frakcióval járó
szívelégtelenség
MRA: mineralokortikoid-receptor antago-
nista
NO: nitrogén-monoxid
PDE5: foszfodiészteráz-5 enzim
PKG: protein-kináz G
sGC: szolubilis guanilat-cikláz
SGLT-2: nátrium-glükóz kotranszporter-2
(sodium-glucose cotransporter 2)
SZE: szívelégtelenség

Az 1990-es években a β -blokkolók (BB) csoportjába tartozó carvedilol [(U.S. Carvedilol Heart Failure Study (7); (COPERNICUS) (8),], bisoprolol (CIBIS II) (9) és metoprolol, (MERIT-H) (10) egybehangzóan bizonyították, hogy szignifikáns mértékben csökkentik a mortalitást és az SZE miatti hospitalizációt HFrEF-beteg esetében, melynek hatására a BB-k az SZE terápiájának második alappilléreivé váltak.

A HFrEF terápiájának harmadik alappilléret a mineralokortikoidreceptor-antagonisták (MRA) képezik. Spironolacton a RALES (11) vizsgálatban, az eplerenon az EPHEsus (12) és EMPHASIS (13) vizsgálatokban bizonyították morbiditász- és mortalitáscsökkentő hatásukat infarktuson átesett HFrEF-beteg esetében.



1. ábra. A HFrEF gyógyszeres kezelésének alappillérei (a szerző saját ábrája)

A 2014-ben publikált PARADIGM-HF (14) vizsgálatban az angiotenzinreceptor-blokkoló/neprilysininhibitor (ARNI) vegyületek csoportjába tartozó sacubitril/valsartan szignifikáns mértékben, 20%-kal csökkentette a CV halálozás és az SZE miatti hospitalizáció elsődleges összetett végpontját, valamint 16%-kal csökkentette az összmortalitást az enalaprilhoz képest. A vizsgálat eredményei alapján az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) 2021-es szívelégtelenség-irányelve (15) I B evidenciaszinttel javasolja HFrEF esetén a sacubitril/valsartan alkalmazását ACEI helyett.

A következő, mérföldkő-jelentőségű fejleményt az SGLT-2-gátlók megjelenése eredményezte a HFrEF terápiájában. A dapagliflozin a DAPA-HF vizsgálatban (16), majd az empagliflozin az EMPEROR-Reduced (17) vizsgálatban bizonyította, hogy HFrEF-betegeken történő alkalmazásuk esetén diabetes fennállásától függetlenül is további szignifikáns CV halálozás- és SZE miatti hospitalizációcsökkenés érhető el.

A fenti mérföldkővizsgálatok eredményeinek köszönhetően a HFrEF kezelése jelenleg négy alappilléren nyugszik: ACE-gátlók/ARNI, β -blokkoló, MRA és SGLT-2-gátlók (1. ábra). Ezen gyógyszercsoportokat a HFrEF betegségformáló gyógyszereinek is szokás nevezni, melyek mindegyike csökkenti a betegség mortalitását és morbiditását, lényegében kötelezően adandó gyógyszercsoportnak minősülnek. Minden más gyógyszeres és eszközös terápiás lehetőség csak ezek után, ezekre épülve építhető be a krónikus szívelégtelen beteg gyógyszeres terápiájába.

Egy összehasonlító elemzés (18) szerint a HFrEF kezelése szempontjából a jelenleg „legkorszerűbbnek” vélt BB, MRA, ARNI, SGLT-2-gátló együttes alkalmazása 8,3 évvel hosszabbítja meg egy 55 éves HFrEF-beteg eseménymentes túlélését a korábbi BB- és ACEI-kezeléshez képest, mely egyértelműen jelentős eredmény. Az SZE miatti hospitalizáció és CV halálozás residualis kockázata azonban a jelenlegi korszerű, optimális gyógyszeres kezelés mellett is magas. Az EMPEROR-Reduced és DAPA-HF vizsgálatokban már a betegek magas aránya részesült a fenti négyes terápiában, ugyanakkor a CV halálozás és SZE miatti hospitalizáció éves eseményrátája továbbra is 15,8%, illetve 11,6% volt. Az optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennmaradó jelentős residualis CV kockázat miatt nagy szükség van a HFrEF morbiditását és mortalitását tovább javító új gyógyszeres terápiára. Ilyen viszonylag új terápiás lehetőség lehet az optimális gyógyszeres terápia mellé adott vericiguátkezelés.

NO-sGC-cGMP jelátviteli út

A krónikus szívelégtelenség olyan komplex klinikai szindróma, melynek patofiziológiájában kulcsszerepet játszik többek közt a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a szimpatikus idegrendszer kóros aktivációja, valamint a natriureticus peptid rendszer is. Az ACEI-k, a BB-k, valamint az ARNI éppen ezen neurohormonális rendszerek gátlásával, illetve aktivációjával érik el a klinikai szempontból kedvező hatásokat. Az SGLT-2-gátlók szívelégtelenségben észlelt klinikailag kedvező hatása hátterében a pontos hatásmechanizmus továbbra sem tisztázott.

A NO-sGC-cGMP jelátviteli út károsodása akut és krónikus szívelégtelenség esetén régóta ismert patofiziológiai folyamat (19). Élettani körülmények között az endothel nitrogén-monoxid-szintáz enzime (eNOS) nitrogén-monoxidot (NO) termel (2. ábra), melyet a falfeszülés és a lamináris áramlás szabályoz. A megtermelt NO átdiffundál a simaizom- és a szívizomsejtbe, ahol hozzákapcsolódik a szolúbilis guanilát-cikláz enzim (sGC) hemcsoportjához, mellyel aktiválja az enzimet. Az aktivált sGC katalizálja az intracelluláris ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) szintézisét, melynek következtében emelkedik az intracelluláris cGMP szintje. A cGMP hatására végül aktiválódik a cGMP-függő protein-kináz G (PKG), mely a jelátviteli út legfőbb effektora (20). A cGMP protein-kináz G-hez való kötődése intracelluláris kalcium felszabadulásához és ennek következtében a sima-

izomzat ellazulásához vezet. A cGMP lebontásában a foszfodiészteráz-5 enzim (PDE5) vesz részt, intaktív GMP-t képezve. A cGMP fontos szerepet játszik a szív- és érrendszeri funkciók szabályozásában, az endothelialis funkciókban, a szívizomzat kontraktilitásában, az értónus szabályozásában és a cardialis remodellingben.

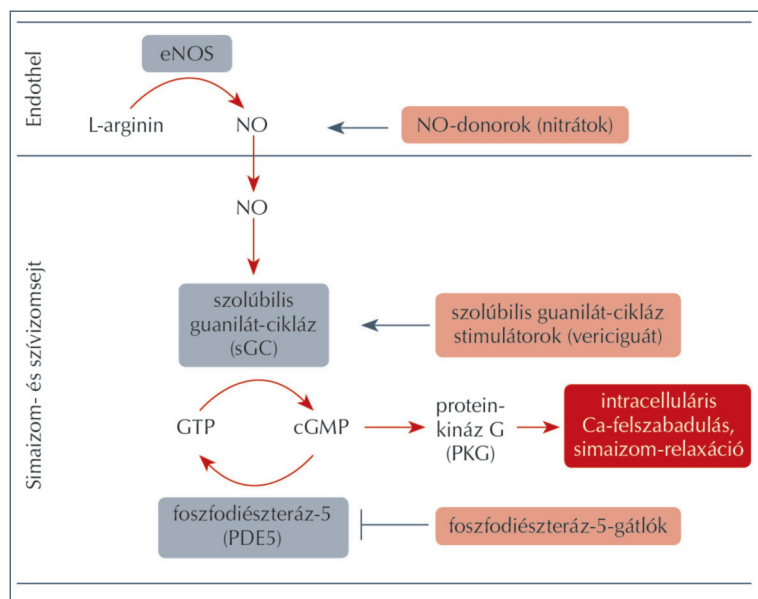
Szívelégtelenségben szenvedő betegek esetén ez a NO-sGC-cGMP jelátviteli út is károsodik, melyben szerepet játszik többek között a szöveti hipoperfúzió következtében fellépő fokozott oxidatív stressz, a reaktív nitrogén- és oxigén-származékok fokozott termelődése (RNS, ROS), melyek inaktíválják az eNOS-t, így csökken a NO-termelés, fokozódik a NO-lebomlás, összességében csökken a NO-koncentráció. Az oxidatív stressz hatására a sGC szerkezete is módosul, elveszíti hemprosztetikus csoportját, így a NO-ra érzéketlenné válik, és inaktív állapotba kerül (21). Fontos szerepe van a foszfodiészteráz-5 fokozott termelődésének is, melynek következtében az aktivált cGMP gyorsabban elbomlik.

A károsodott NO-sGC-cGMP útvonal helyreállítására korábban több próbálkozás is volt, melyek az útvonal első láncszemére, a NO-donorként működő nitrátokra, valamint az utolsó láncszemre, PDE5 enzim gátlására, ezáltal a cGMP-szint magasán tartására fókuszáltak. A nitrátok és PDE5-gátlók csökkentik a pulmonális nyomást és a balkamra-hypertrophiát, javítják a myocardium szisztolés és diasztolés funkcióját, azonban a kemény CV végpontok tekintetében meggyőző eredményeket nem tudnak felmutatni sem akut, sem krónikus SZE esetén (22, 23).

A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének viszonylag új terápiás lehetősége a vericiguát, mely egy szolúbilis guanilát-cikláz-stimuláló szer. A vericiguát a NO-sGC-cGMP jelátviteli útba teljesen új helyen avatkozik be (3. ábra): nitrogén-monoxid jelenlététől függetlenül, és azzal szinergizálva aktiválja a sGC enzimet, így tartva magasán az intracelluláris cGMP-szintet, amely javíthatja az endothelialis, myocardialis és vascularis funkciókat egyaránt (24). A vericiguát mellett a cinaciguát és a rio-ciguát (ez utóbbit már jóváhagyták a klasszifikáció 1. és 4. csoportjába tartozó pulmonális hypertonia kezelésére) is ebbe a farmakológiai osztályba tartozik.

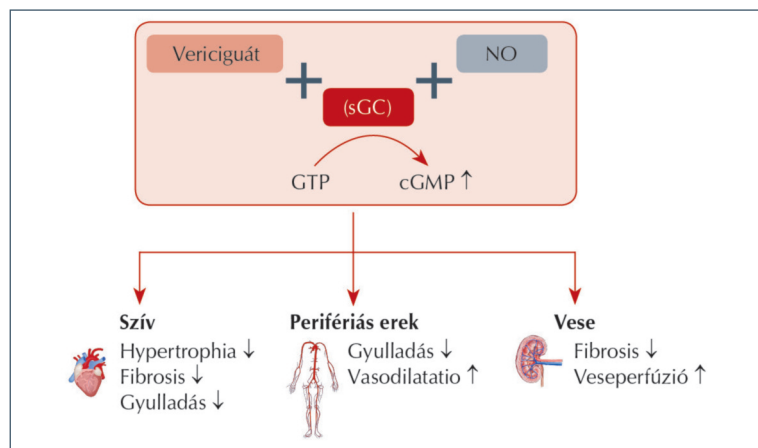
A VICTORIA vizsgálat

A vericiguát biztonságosságát és hatásosságát a 2020-ban publikált VICTORIA (25) vizsgálat-



2. ábra. A NO-sGC-cGMP jelátviteli út (a szerző saját ábrája)

ban tanulmányozták. A randomizált, placebo-kontrollos, kettős vak, eseményvezérelt, multicentrikus, fázis 3. klinikai vizsgálatba olyan, 45%-nál rosszabb ejekciós frakcióval járó tünetes krónikus szívelégtelen (NYHA II–IV) betegeket válogattak be, akiknek a natriureticus-peptid-szintje emelkedett volt, valamint a közelmúltban (6 hónapon belül) szívelégtelenség miatti kórházi kezelésre, vagy 3 hónapon belül parenterális diuretikum adására szorultak. A tanulmányba összesen 5050 beteget vontak be, irányelvekben javasolt terápia mellé adott vericiguátkezelést (céldózis napi 1×10 mg) hasonlítottak össze placebóval. Kizárási kritérium volt a 100 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás, 15 ml/perc alatti eGFR-érték, a hosszú hatású nitrát- és a PDE5-inhibitor-terápia, valamint a



3. ábra. A vericiguát hatásmechanizmusa (a szerző saját ábrája)

1. táblázat. A vizsgálatok indirekt összehasonlítása (a szerző saját táblázata)

	PARADIGM-HF	DAPA-HF	VICTORIA
Komparátor	Enalapril	Placebo	Placebo
Átlagos NT-proBNP-szint (pg/ml)	1608	1437	2816
NYHA III–IV. beteg aránya	25%	32%	41%
Elsődleges összetett végpont események aránya évente	10,5%	11,6%	33,6%
Átlagos követési idő	27 hónap	18 hónap	10,8 hónap
Relatív kockázat-csökkenés – Elsődleges összetett végpont	20% RR: 0,80 (0,73–0,87)	26% RR: 0,74 (0,65–0,85)	10% RR: 0,90 (0,82–0,98)
Abszolút kockázat-csökkenés – Elsődleges összetett végpont	2,7%	4,0%	4,2%

súlyos, előrehaladott SZE (intravénás inotrop kezelés igénye, bal kamrai keringéstámogató eszközök használata). A vizsgálatban az ejekciós frakció átlaga 28,9% volt, a betegek 93%-a részesült β -blokkoló, 73%-a ACEI- vagy ARB-, 70%-a MRA-, 15%-a ARNI-, 6%-a ivabradin- és 3%-a SGLT-2-gátló terápiában.

Az átlag 10,8 hónapos követési idő alatt a vericiguát szignifikáns mértékben csökkentette az elsődleges összetett végpontként meghatározott CV halálozás és SZE miatti első kórházi kezelés együttes gyakoriságát placebohoz képest [kockázati arány 0,90; 95% konfidenciaintervallum (CI) 0,82–0,98; $p = 0,02$]. Az elsődleges összetett végpont vonatkozásában a relatív kockázat-csökkenés (RR) 10%, az éves abszolút kockázat-csökkenés 4,2% volt vericiguátkezelés mellett a placebohoz képest.

Az elsődleges összetett végpont egyes összetevőit külön-külön vizsgálva az eredmények azt mutatják, hogy mind az SZE miatti hospitalizáció (691 vs. 747 esemény, RR 0,90; 95% CI 0,81–1,00), mind a CV halálozás (414 vs. 441 esemény, RR: 0,9; 95% CI: 0,81–1,06) kockázata tendenciaszerűen csökkent a vericiguát-ágon, azonban a különbség nem volt szignifikáns. A másodlagos végpontként meghatározott összhálózás és az SZE miatti kórházi kezelés kombinált végpontja szintén szignifikáns mértékben csökkent a vericiguát-ágon (RR: 0,90; 95% CI: 0,83–0,98; $p = 0,02$).

A vizsgálatban a vericiguát biztonságossági profilja is kedvezőnek bizonyult, a készítményt a betegek jól tolerálták. A betegek 9,1%-ánál tünetekkel járó hypotonia lépett fel a vericiguátcsoportban, míg a placebocsoportban ez az arány 7,9% volt ($p = 0,12$). Syncope a vericiguátal kezelt betegek 4,0%-ában, a placebót kapotknál pedig 3,5%-ában fordult elő ($p = 0,30$). Ezek a mellékhatások általában nem voltak jelentős mértékűek, és nem volt szignifikáns különbség a vericiguát és a placebo között.

A VICTORIA vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy az irányelvekben meghatározott gyógyszeres terápia mellé adott vericiguátkezelés szignifikáns mértékben csökkenti a CV halálozás és SZE miatti hospitalizáció összetett végpontját nagy kockázatú, csökkent ejekciós frakcióval járó krónikus szívelégtelen betegekben.

A VICTORIA vizsgálat racionális értelmezése

A száraz adatok, számok, különböző kockázatok és kockázatcsökkentések megfelelő értelmezéséhez érdemes időnként jobban elmerülni a részletekben. Egy adott vizsgálat betegpopulációja alapjaiban határozhatja meg a vizsgálat eredményeit. Mint arról korábban volt szó, a VICTORIA vizsgálatba magas kockázatú HFrEF-betegeket válogattak be. Érdemes összehasonlítani a VICTORIA vizsgálat nagy kockázatú betegpopulációját a HFrEF gyógyszeres terápiájában jelenleg etalonnak számító ARNI és SGLT-2-gátlók klinikai vizsgálatainak (PARADIGM-HF, DAPA-HF) betegpopulációjával (24) (1. táblázat). A VICTORIA vizsgálatban részt vevő betegek átlagos NT-proBNP-szintje (2816 pg/ml) jóval magasabb volt, mint a PARADIGM-HF (1608 pg/ml), és a DAPA-HF (1437 pg/ml) betegeinek NT-proBNP-szintje. Szintén a vizsgált betegpopuláció morbiditását és mortalitási kockázatát jellemzi a vizsgálatban részt vevő NYHA III. és NYHA IV. stádiumú betegek aránya, mely a VICTORIA vizsgálatban volt a legmagasabb (41%). A VICTORIA vizsgálatban beválogatási kritériumként szereplő közelmúltbeli SZE miatti hospitalizáció vagy intravénás diuretikumterápia-igény is arra utal, hogy a vizsgált betegpopuláció az SZE lefolyása, prognózisa, illetve potenciális rosszabbodása szempontjából jóval nagyobb kockázatú betegekből állt. Részben ez a nagyobb kockázatú

betegpopuláció lehet a magyarázata annak is, hogy a VICTORIA vizsgálatban az elsődleges végpontesemények éves előfordulási aránya 33,6% volt az aktív terápiás ágon, mely több mint duplája a PARADIGM-HF és a DAPA-HF vizsgálatban észlelt éves eseményrátának.

További fontos adat, hogy a VICTORIA vizsgálatban az elsődleges összetett végpontot átlagosan 10,8 hónap követési idő alatt érték el a betegek, ami jóval rövidebb, mint a PARADIGM-HF átlag 27 hónapos, és a DAPA-HF átlag 18 hónapos követési ideje. Ezt azért érdemes kiemelni, mert a CV halálozás szignifikáns csökkenése a PARADIGM-HF és a DAPA-HF vizsgálatban is csak később, hosszabb követési időt követően lépett fel.

A VICTORIA vizsgálatban az elsődleges összetett végpontesemények vonatkozásában elért relatív kockázat-csökkenés (RR) 10% volt (26), mely első pillantásra nem tűnik kiemelkedő eredménynek, főleg annak fényében, hogy a PARADIGM-HF vizsgálatban a relatív kockázat-csökkenés közel azonos elsődleges végpontesemények tekintetében 20% volt, a DAPA-HF vizsgálatban ugyanez 26%. Ugyanakkor félrevezető lehet az utóbbi két vizsgálat elsődleges összetett végpontban elért relatív kockázat-csökkentési eredményét a VICTORIA vizsgálat eredményéhez hasonlítani. Ahhoz, hogy egy adott terápia tényleges hasznát össze lehessen hasonlítani egy másik terápiával, a relatív kockázat-csökkenés mellett figyelembe kell venni a vizsgálati populációban előforduló események általános kockázatát és a követési idő hosszát is. Mint ahogy korábban említettük, a VICTORIA vizsgálatban a magas eseményszám rövid követési periódust követően alakult ki, így az elsődleges összetett végpontban elért 10%-os relatív kockázat-csökkenés 4,2%-os abszolút kockázat-csökkenést jelent. Ez azt jelenti, hogy átlagosan 24 beteget kellene kezelni vericiguáttal 1 évig ahhoz, hogy megelőzzünk egy elsődleges végponti eseményt (24). Ugyanez az abszolút kockázat-csökkenés a PARADIGM-HF vizsgálatban 2,7%, a DAPA-HF vizsgálatban 4,0%. Abszolút kockázat-csökkenés szempontjából a VICTORIA vizsgálat eredményei egyértelműen felveszik a versenyt a PARADIGM-HF és a DAPA-HF vizsgálat eredményeivel.

Fontos megjegyezni, hogy a különböző klinikai vizsgálatok indirekt összehasonlítása, és ebből az adott terápia hatékonyságára történő következtetés levonása mindig bonyolult feladat, és igen gyakran félrevezető is egyben. Terápiás hatékonyság pontos és egyértelmű összehasonlítására head-to-head vizsgálatra lenne szükség, mely természetesen nem áll rendelkezésre.

Krónikus szívelégtelenség – akut állapotromlás

A szívelégtelenség egy folyamatos progressziót mutató krónikus kórkép, melyben a beteg relatív stabil klinikai állapotát akut dekompenzációs periódusok, akut állapotromlások (worsening heart failure) szakítják meg. Ezen állapotromlások, akut dekompenzációs periódusok gyakran kórházi kezelést tesznek szükségessé (SZE miatti hospitalizáció), melyek időnként a beteg hemodinamikai paramétereinek instabil változásával, vesefunkciós romlással, ioneltérésekkel járnak. A fentiek miatt az akut dekompenzációs periódusok kezelése továbbra is kihívást jelent a mindennapokban a kezelőorvosok számára. Annak ellenére, hogy ezek az akut állapotromlások egyrészt viszonylag gyakoriak, másrészt a beteg életminőségének romlásával és a halálozás jelentős kockázatemelkedésével járnak, a pontos kezelésére vonatkozó evidenciák rendkívül korlátozottak. Néhány, a közelmúltban befejezett klinikai vizsgálat eredménye szerint a sacubitril/valsartan (PIONEER-HF), a vericiguát (VICTORIA), a sotagliflozin (SOLOIST-WHF), az empagliflozin (EMPULSE), az intravénás vaszkarboximaltóz (AFFIRM-AHF) és az omecamtiv mecarbil (GALACTIC-HF) bizonyították, hogy ezen magas kockázatú betegcsoportban is hatékonyak és biztonságosak. A krónikus szívelégtelenség akut állapotromlása esetén tekinti át a fenti evidenciánkat egy, a közelmúltban megjelent összefoglaló közlemény (27), melyben a szerzők a négy bázisterápiás szer megkezdését követően, magas kockázatú, szívelégtelenség miatt hospitalizált betegek esetén vericiguátkezelés indításának megfontolását javasolják. Érdeklenség, hogy ebben a közleményben a szerzők elsőként említik a HFrEF négy bázisterápiás gyógyszerét vericiguáttal kiegészítve „ötös fogatként”. Ennek hátterében éppen az a tény áll, hogy a korábban részletesen ismertetett VICTORIA vizsgálatban pont az ilyen nagy kockázatú, közelmúltban szívelégtelenség miatt hospitalizált betegcsoportban tudott további morbiditás- és mortalitáscsökkenést eredményezni a vericiguátkezelés.

Fontos megemlíteni, hogy az ESC legfrissebb szívelégtelenség-ajánlása is a gyorsíttrálási stratégiát, a négy bázisgyógyszer mielőbbi alkalmazását és céldózisig történő titrálását javasolja HFrEF-betegek kezelése esetén a korábbi lépcsőzetes terápiaépítéssel szemben. Ugyanakkor ennek módjára, a terápiaépítés sorrendiségére konkrét javaslatot az ajánlás nem tesz. A gyorsíttrálási stratégia létjogosultságát bizonyította a

HFrEF	Optimális gyógyszeres terápia ACEI/ARNI + BB + MRA + SGLT-2-gátló I/A	Magas hospitalizációs kockázat Vericiguát Kóros natriureticus peptid szint; kórházi kezelés SZE miatt az előző 6 hónapban; intravénás diuretikumigény az előző 3 hónapban II/B
-------	--	---

4. ábra. A vericiguát jelenlegi helye a HFrEF kezelésében (a szerző saját ábrája)

STRONG-HF vizsgálat, melyet munkacsoportunk egy korábbi összefoglaló közleményben (28) részletesen áttekintett. Az SZE akut állapotromlása, SZE miatti hospitalizációk kiváló lehetőséget nyújtanak a HFrEF bázisterápiájának megkezdésére, további dózistitrlásokra. Az optimális gyógyszeres terápia mellett fellépő akut állapotromlás esetén további terápiás lehetőségként megfontolható a vericiguát indítása is.

Vericiguát – a jelen és a jövő?

A VICTORIA vizsgálatban mutatott kedvező eredményeknek köszönhetően a vericiguát új gyógyszeres terápiás lehetőségként került be a 2021-ben bemutatott ESC Szívelégtelenség irányelvbe. Az ajánlás jelenleg IIb evidenciaszinttel javasolja a vericiguát alkalmazását olyan HFrEF-betegek esetén, akik a közelmúltban optimális gyógyszeres terápia ellenére szívelégtelenség progressziója miatt ellátásra szorultak (4. ábra). Jól tolerálható, biztonságos készítményről van szó, mely az optimális gyógyszeres terápia hasznos kiegészítője lehet. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy jelenleg folyamatban van a vericiguáttal végzett második fázis 3 klinikai vizsgálat (VICTOR), melybe stabil HFrEF-betegek kerülnek beálgatásra ($EF \leq 40\%$, 6 hónapon belül nem történt hospitalizáció SZE miatt, illetve nem szorultak intravénás diuretikumterápiára SZE rosszabbodása miatt). Amennyiben az alacsonyabb kockázatú betegpopulációt vizsgáló, hosszabb követési idővel tervezett VICTOR vizsgálatban CV végpontok tekintetében további szignifikáns eredményt tud elérni a vericiguát, abban az esetben a jelenlegi ajánlási szint erősödhet, a HFrEF kezelésének akár az 5. pillére is kialakulhat. Ez természetesen egyelőre spekuláció, végleges következtetéseket csak a VICTOR vizsgálat eredményeit követően lehet levonni.

A vericiguát alkalmazása – néhány gyakorlati tanács

A VICTORIA vizsgálat eredményei alapján 2021-ben az Európai Gyógyszerügynökség

(EMA) engedélyezte a vericiguát alkalmazását, majd idén Magyarországon is törzskönyvezésre került. Fent részletezett megfelelő indikáció, és jól kiválasztott betegpopuláció esetén a vericiguát teljes áron hazánkban is elérhető. A vericiguát három különböző dózisban érhető el, 2,5 mg-os, 5 mg-os és 10 mg-os filmtabletta formájában. Fontos kiemelni, hogy a vericiguát alkalmazása dózistitrlást igényel. A beteg kezelését 100 Hgmm feletti szisztolés vérnyomás esetén szabad csak megkezdeni napi $1 \times 2,5$ mg dózisban. Amennyiben a beteg a terápiát tolerálja, abban az esetben a vericiguát dózisát két hét múlva napi 1×5 mg-ra, majd további két hét múlva napi 1×10 mg céldózisig kell emelni. Amennyiben a betegnél tünetekkel jelentkező hypotonia, vagy 90 Hgmm alatt szisztolés vérnyomás alakul ki, akkor a vericiguát dózisának átmeneti csökkentése vagy a kezelés abbahagyása javasolt. Megjegyzendő, hogy a VICTORIA vizsgálatban a szisztolés vérnyomás körülbelül 1-2 Hgmm-rel volt alacsonyabb a vericiguátot kapó betegeknél. A vericiguát hivatalos alkalmazási előírása szerint a vericiguát és a rövid, illetve hosszú hatású nitrátok együttes alkalmazása fokozott óvatosság mellett lehetséges, ugyanakkor a vericiguát és a PDE5-gátlók egyidejű alkalmazása a hypotonia fokozott kockázata miatt nem javasolt.

Krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egy részénél egyidejűleg krónikus veseelégtelenség is fennáll. Krónikus veseelégtelenség esetén jelentkező csökkent eGFR-érték, valamint az emelkedett káliumszint gyakran akadályozza a többi betegségformáló gyógyszer-csoport dózistitrlását, sőt akár alkalmazását is (például MRA, ARNI). Kiemelendő, hogy a vericiguát 15 ml/perc/1,73 m² eGFR-értékig adható, dóziscsökkentés nem szükséges, így a IV-es stádiumú krónikus veseelégtelen HFrEF-betegek egy része profitálhat a vericiguát terápiából.

Összefoglalás

A HFrEF folyamatosan növekvő incidenciája, prevalenciája, továbbra is kedvezőtlen morbiditási és mortalitási statisztikái, valamint jelentős finansziális vonzata miatt súlyos egészségügyi terhet ró az egészségügyi ellátórendszerekre szerte a világon, mely miatt a betegség megfelelő kezelése kiemelt jelentőségű. A HFrEF gyógyszeres terápiája jelenleg a négy „betegségformáló” gyógyszer-csoport alappilléren nyugszik: BB, ACEI/ARNI, MRA és SGLT-2-gátlók. Ezen gyógyszer-csoportok együttes alkalmazása esetén számottevően csökkenthető a HFrEF-betegek morbiditása és mortalitása, azonban még a kor-

szerű, optimális gyógyszeres terápia ellenére is magas marad a HFrEF-betegek SZE miatti hospitalizációja és CV halálózása. Ezt a residualis CV kockázatot tudja tovább csökkenteni az optimális gyógyszeres terápia mellé adott vericiguát, mely a VICTORIA vizsgálatban bizonyította, hogy magas kockázatú HFrEF-beteg-

anyagon szignifikáns mértékben csökkenti az SZE miatt hospitalizáció és CV halálozás összetett végpontját. A vericiguát egy viszonylag új gyógyszer, melynek alkalmazása HFrEF-ben még korai szakaszban jár, pontos helyének meghatározása a HFrEF jól ismert algoritmusában egyelőre folyamatban van.

Irodalom

1. Groenewegen A, et al. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2020;22:1342-56. <https://doi.org/10.1002/ehf.1858>
2. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>
4. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction - results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271001>
5. The AIRE Trial Study Group. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342(8875):821-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(93\)92693-N](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(93)92693-N)
6. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512213332503>
7. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al, U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>
8. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-87. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)11181-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)11181-9)
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04440-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04440-2)
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
12. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030207>
13. Zannad F et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al, PARADIGM-HF Investigators and Com-
- mittees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
15. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021;42(36):3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
16. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
17. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
18. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating life-time benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:121-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30748-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30748-0)
19. Boerrigter G, Lapp H, Burnett JC. Modulation of cGMP in heart failure: a new therapeutic paradigm. *Handb Exp Pharmacol* 2009;191:485-506. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_21
20. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;109-42.
21. Stasch JP, Schmidt PM, Nedvetsky PI, et al. Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilation of diseased blood vessels. *J Clin Invest* 2006;2552-61. <https://doi.org/10.1172/JCI28371>
22. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, et al. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014;16:444-53. <https://doi.org/10.1002/ehf.47>
23. Emdin M, Aimo A, Castiglione V et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1795-807. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.031>
24. Giulio Balestrieri, Edoardo Sciatti, et al. Heart failure therapy: the fifth card. *European Heart Journal* 2023;25(Supplement B):B140-B143. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad099>
25. Armstrong PW, Pieske M, et al. The VICTORIA Study Group, vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915928>
26. Wearden J, Hough A, Kaiser S. Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;383:1496-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2027731>
27. Greene S, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Management of worsening heart failure with reduced ejection fraction. *JACC* 2023;82(6):559-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.057>
28. Varjas N, Hepp T, Benczúr B. A csökkent bal kamrai ejekció frakcióval járó szívelégtelenség gyógyszeres kezelésének fejlődése: a gyorsítárlási stratégia klinikai jelentősége. *Lege Artis Medicinae* 2023;33(6-7):329-38. <https://doi.org/10.33616/lam.33.0329>