

Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí – studie VICTORIA

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Pozadí: Efekt vericiguatu – nového orálního solubilního stimulatoru guanylát cyklázy u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří byli recentně hospitalizováni a dostali intravenózní diuretikum, není zcela znám.

Metodika: Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 5 050 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí pod 45 %, aby dostali vericiguat 10 mg denně, nebo placebo k jejich doporučené medikaci. Primární kombinovaný cíl byl kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání.

Výsledek: Průměrná doba sledování byla 10,8 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl u 897 nemocných z 2 526 (35,5 %) na vericiguatu a u 972 z 2 524 nemocných (38,5 %) na placebo ($p < 0,02$). Celkem 691 nemocných (27,4 %) na vericiguatu a 747 na placebo (29,6 %) bylo hospitalizováno pro srdeční selhání. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin se vyskytlo u 414 (16,4 %) nemocných na vericiguatu a u 441 (17,5 %) na placebo. Kompozitní cíl úmrtí z jakékoliv příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytl u 957 (37,9 %) nemocných ve skupině s vericiguatem a u 1 032 (40,9 %) nemocných na placebo ($p = 0,02$). Symptomatická hypotenze byla u 9,1 % nemocných na vericiguatu a 7,9 % na placebo ($p = 0,12$), synkopa byla u 4,0 % nemocných na vericiguatu a u 3,5 % na placebo ($p = 0,30$).

Závěr: Mezi širokým spektrem nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí vericiguat snižuje riziko kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání.

Klíčová slova: vericiguat, srdeční selhání, úmrtí, hospitalizace.

Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Background: The effect of vericiguat, a novel oral soluble guanylate cyclase stimulator, in patients with heart failure and reduced ejection fraction who had recently been hospitalized or had received intravenous diuretic therapy is unclear.

Methods: In this phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, we assigned 5 050 patients with chronic heart failure (New York Heart Association class II, III, or IV) and an ejection fraction of less than 45% to receive vericiguat (target dose 10 mg once daily) or placebo, in addition to guideline-based medical therapy. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes or first hospitalization for heart failure.

Results: Over a median of 10.8 months, a primary-outcome event occurred in 897 of 2 526 patients (35.5%) in the vericiguat group and in 972 of 2 524 patients (38.5%) in the placebo group ($p = 0.02$). A total of 691 patients (27.4%) in the vericiguat group and 747 patients (29.6%) in the placebo group were hospitalized for heart failure. Death from cardiovascular causes occurred in 414 patients (16.4%) in the vericiguat group and in 441 patients (17.5%) in the placebo group. The composite endpoint of death from any cause or hospitalization for heart failure occurred in 957 patients (37.9%) in the vericiguat group and in 1 032 patients (40.9%) in the placebo group ($p = 0.02$). Symptomatic hypotension occurred in 9.1% of the patients in the vericiguat group and in 7.9% of the patients in the placebo group ($p = 0.12$), syncope occurred in 4.0% of the patients in the vericiguat group and in 3.5% of the patients in the placebo group ($p = 0.30$).

Conclusion: Among patients with high-risk heart failure, the incidence of death from cardiovascular causes or hospitalization for heart failure was lower among those who received vericiguat than those who received placebo.

Key words: vericiguat, heart failure, death, hospitalization.

Na jaře 2020 byla prezentována a následně publikována v časopise New England Journal of Medicine klinická studie Victoria (Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction), která se zabývá podáváním vericiguatu u nemocných se srdečním selháním a s nízkou ejekční frakcí, kteří vyžadovali hospitalizaci (1). Vericiguat je nový orální stimulator guanylát cyklázy. V klinických studiích II. fáze vericiguat snižoval hodnoty NT-proBNP u nemocných se srdečním selháním. Ve studii Victoria byl sledován efekt vericiguatu u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, kteří pro zhoršení klinického stavu vyžadovali hospitalizaci.

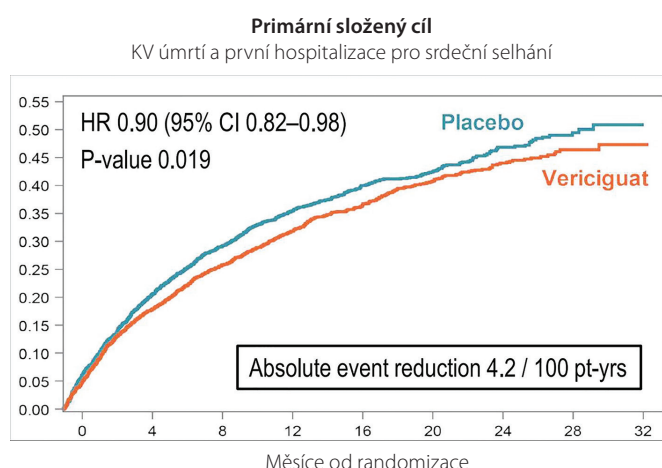
Victoria byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojité slepá studie. Zařazení mohli být nemocní starší 18 let se srdečním selháním NYHA II, III, IV a se sníženou ejekční frakcí po 45 % alespoň 12 měsíců před zařazením a se zvýšenými natriuretickými peptidy alespoň 30 dní před zařazením. Pro pacienty se sinusovým rytmem BNP muselo být > 300 pg/ml, NT-proBNP > 1 000 pg/ml a pro pacienty s fibrilací síní BNP > 500 pg/ml a NT-proBNP > 1 600 pg/ml. Mezi hlavní vylučovací kritéria patřil systolický krevní tlak méně než 100 mmHg. Primární cíl bylo úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání. Primární bezpečnostní cíle byly hypotenze a synkopa.

Výsledky

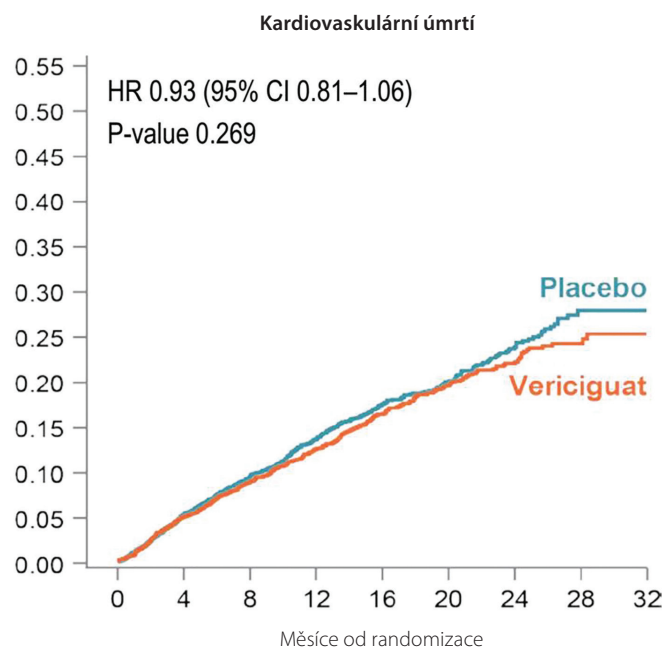
Mezi zářím 2016 a prosincem 2018 bylo screenováno 6 857 nemocných ve 42 zemích a zařazeno bylo 5 050 nemocných v 616 centrech. 2 526 nemocných bylo randomizováno na vericiguat a 2 524 na placebo. 7 nemocných na vericiguatu a 9 na placebo léky nikdy nedostalo. Základní baseline charakteristiku ukazuje tabulka 1.

Primární složený cíl – kardiovaskulární úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání – se vyskytl u 897 (35,5 %) nemocných léčených vericiguatem oproti 972 (38,5 %) na placebo ($p = 0,02$) (Obr. 1). Úmrtí z kardiovaskulární příčiny se vyskytlo u 414 (16,4 %) nemocných léčených vericiguatem a u 441 (17,5 %) nemocných na placebo (ns) (Obr. 2) a hospitalizace pro srdeční selhání byla u 691 (27,4 %) nemocných na vericiguatu a u 747 (29,6 %) nemocných na placebo ($p = 0,048$) (Obr. 3).

Obr. 1. Primární cíl, kardiovaskulární úmrtí a první hospitalizace ve studii Victoria



Obr. 2. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny ve studii Victoria



Tab. 1. Baseline charakteristika ve studii Victoria

Charakteristika	Vericiguat (n = 2 526)	Placebo (n = 2 524)	Celkem (n = 5 050)
Věk (roky)	67,5 ± 12,2	67,2 ± 12,2	67,3 ± 12,2
Pohlaví – muži	1 921 (76 %)	1 921 (76 %)	3 842 (76 %)
ženy	605 (24 %)	603 (23,9 %)	1 208 (23,9 %)
Důvod zařazení n (%)			
Hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 3 měsících	1 673 (66,2)	1 705 (67,6)	3 378 (66,9)
Hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 3–6 měsících	454 (18)	417 (16,5)	871 (17,2)
IV. diuretika pro srdeční selhání bez hospitalizace	399 (15,8)	402 (15,9)	801 (15,9)
Ejekční frakce (%)	29,0 ± 8,3	28,8 ± 8,3	28,9 ± 8,3
NYHA klasifikace počet (%)			
I	0	2 (0,1)	2 (< 0,1)
II	1 478 (58,6)	1 497 (59,3)	2 975 (59,0)
III	1 010 (40,0)	993 (39,4)	2 003 (39,7)
IV	35 (1,4)	31 (1,2)	66 (1,3)
Průměrná doba od první diagnózy srdečního selhání se sníženou frakcí – roky	4,7 ± 5,5	4,8 ± 5,4	4,8 ± 5,4

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 32,8% nemocných na vericiguatu a u 34,8% nemocných na placebo. Nežádoucí účinky obecně u 80,5% nemocných na vericiguatu a 81,0% nemocných na placebo. Symptomatická hypotenze se vyskytla u 9,1% nemocných na vericiguatu a u 7,9% nemocných na placebo ($p = 0,12$) a synkopa u 4,0% nemocných na vericiguatu a u 3,5% nemocných na placebo ($p = 0,30$). Vstupní systolický krevní tlak byl 121,2 mmHg na vericiguatu a 121,5 mmHg na placebo a mírně poklesl v obou skupinách. Anémie se vyskytla častěji u nemocných léčených vericiguatem (7,6% vs. 5,7%)

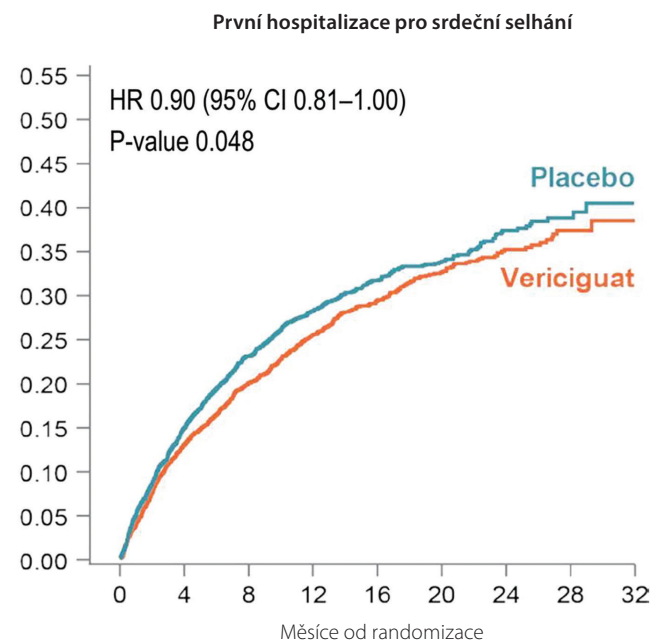
Diskuze

Studie Victoria prokázala, že nemocní se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, kteří jsou pro toto zhoršení hospitalizováni, prosperují z léčby vericiguatem a tento prospěch se začne projevovat asi za 3 měsíce od zahájení léčby. Průměrná doba sledování byla 10,8 měsíců. Bylo patrné snížení příhod o 4,2 na 100 patientských let. Na základě této kalkulace můžeme říci, že na zábranu jedné příhody je potřeba vericiguatem léčit asi 24 pacientů po dobu jednoho roku. Vericiguat snižoval riziko hospitalizací pro srdeční selhání, měl trend ke snížení kardiovaskulární mortality, celkovou mortalitu však neovlivnil. Když srovnáme studii Victoria s předchozími dvěma studiemi u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, tak studie Victoria měla nejtěžší nemocné, protože 41% jich bylo ve třídě NYHA III nebo IV, zatímco ve studii PARADIGM HF to bylo jen 25% a ve studii DA HF 32%. Podobně hodnoty NT-pro BNP ve studii PARADIGM HF byly 1 437 pg/ml, ve studii DAPA HF 1 608 pg/ml a ve studii Victoria 2 816 pg/ml. Hodnoty NT-proBNP ve studii Victoria hodnotila ještě subanalýza Ezekowitze, která ukázala, že efekt vericiguatu byl jasný

LITERATURA

1. Armstrong PW, Piesse B, Anstrom KJ et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. NEJM 2020; 382(20): 1883–1893.

Obr. 3. Hospitalizace pro srdeční selhání ve studii Victoria



u nemocných s NT-proBNP < 4 000 pg/ml, o něco mírnější pro nemocné s NT-proBNP 4 000–8 000 pg/ml a prakticky žádný u nemocných s NT-proBNP > 8 000 pg/ml (2).

Studie Victoria jasně prokázala, že vericiguat u nemocných se srdečním selháním, sníženou ejekční frakcí a klinickým zhoršením zlepšuje prognózu těchto nemocných, především snižuje počet hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. 20. 1. 2021 byl vericiguat schválen FDA pro léčbu pacientů se symptomatickým srdečním selháním s ejekční frakcí pod 45%.

2. Ezekowitz JA, O'Connor ChM, Troughton RW et al. N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes – vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study. JACC 2020; 11(8): 931–939.