

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Новое в лечении сердечной недостаточности: верицигуат

В.Н. Хирманов

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Для корреспонденции:
В.Н. Хирманов. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54. vkhirmanov@mail.ru.

В обзоре рассмотрены фармакологические свойства и результаты клинических исследований верицигуата, который является стимулятором растворимой гуанилатциклазы и предназначен для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью. Препарат уменьшает последствия эндотелиальной дисфункции и других нарушений, связанных с дефицитом биодоступного оксида азота и подавленной активностью растворимой гуанилатциклазы. Эффективность верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса доказана в клинических испытаниях SOCRATES-REDUCED и VICTORIA.

Ключевые слова. *Верицигуат, растворимая гуанилатциклаза, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, сердечная недостаточность, лечение.*

Верицигуат является первым и пока единственным представителем нового класса лекарств – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (ГЦ), нашедшим клиническое применение. Препарат предназначен для лечения больных с выраженными проявлениями сердечной недостаточности (СН). Его действие направлено на коррекцию последствий эндотелиальной дисфункции, воспаления, оксидативного стресса и других нарушений, свойственных сердечной недостаточности и связанных с дефицитом биодоступного оксида азота (NO) и подавлением активности биохимического каскада NO–pГЦ–цГМФ. Эффективность верицигуата при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) была доказана в клинических исследованиях SOCRATES-REDUCED и VICTORIA [1,2], а в исследованиях SOCRATES-PRESERVED и VITALITY оценивали возможность применения препарата

при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [3,4].

Гуанилатциклаза как мишень фармакологического воздействия

ГЦ – внутриклеточный фермент, служащий катализатором образования сигнальной молекулы – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – посредника при передаче регуляторных сигналов к специфическим протеинам, управляющим каскадами важнейших биохимических превращений и физиологических процессов в сосудах, сердце, почках и в организме в целом. Сушествуют две разновидности ГЦ – растворимая (pГЦ) и связанная с мембраной клетки (мГЦ), причем их функциональная активность настраивается разными регуляторами. Продукция мГЦ активируется извне циркулирующим в крови гормоном – натрийуретическим пептидом (ANP/BNP), рецептором к которому она служит, обеспечивая заданную эндокринную регуляцию. Стимулом к образованию pГЦ, структурно связанной с гемом, служит газообразная молекула NO. Эта молекула либо образуется внутри клетки, либо проникает в нее (благодаря своим малым размерам и липофильности) из ближайшего окружения (в основном из эндотелия) и обеспечивает ауто- и паракринную регуляцию. Опосредованные мембраносвязанной и растворимой ГЦ пути превращений расположены в пространстве клеток и функционируют автономно [5].

Гуанилатциклазы, как и биохимические каскады, которые ими запускаются, уже несколько десятилетий вызывают пристальный интерес ученых – биохимиков, физиологов, фармакологов и клиницистов, работающих в сфере кардиологии. Накопленные факты свидетельствуют о значимых нарушениях в этих каскадах при ряде пато-

Для цитирования:
Хирманов В.Н. Новое в лечении сердечной недостаточности: верицигуат. Клин фармакол тер 2023;32(1):56-63 [Khirmanov V. Vericiguat: a new treatment for chronic heart failure. Klinicheskaia farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2023;32(1):56-63 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-56-63.

логических процессов в сердечно-сосудистой системе (эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, ишемия, гипертрофия и фиброз миокарда), а также при СН, к которой эти процессы приводят.

Эти научные данные стали стимулом к разработке подходов к фармакологической коррекции нарушений в системе NO–pГЦ–цГМФ для лечения СН [6–9]. Последовательная работа в этом направлении увенчалась успехами. За последние годы врачи успели оценить пользу клинического применения валсартана/сакубитрила, кор ректирующего процессы, которые запускаются натрийуретическим пептидом и мГЦ. Новейшим достижением стал верцигуат, который регулирует параллельный каскад, инициируемый оксидом азота и pГЦ.

NO и pГЦ в физиологической регуляции системы кровообращения

Регуляторная роль NO стала проявляться относительно недавно благодаря открытию, сделанному Феридом Мьюрэдом, Робертом Ферчготтом и Луисом Игнаро и отмеченному в 1998 году Нобелевской премией [10]. К настоящему времени известно, что NO обеспечивает не только ауторегуляцию тонуса в сосудах, но и выполняет множество других специфических функций в клетках тканей и органов, где зарождается эта молекула: иммунные реакции в сосудистом русле, клеточные механизмы свертывания крови, а также нейротрансмиссия. Сфокусируем внимание на сосудах, сердце и почках, повреждение которых имеет наибольшее значение в патогенезе СН.

NO в основном (более чем на 90%) образуется в клетках из L-аргинина и молекулярного кислорода при участии НАДФН и ключевого фермента – NO-синтазы. Наряду с синтезом из аргинина существует альтернативный путь образования NO – восстановление этой молекулы из нитратов и нитритов, эндогенных или поступающих с пищей. Этот путь, в отличие от основного, не зависит от напряжения кислорода и может даже усиливаться при гипоксии, ишемии и ацидозе [11,12]. NO – короткоживущая биомолекула. Важным механизмом ее инактивации является окисление в нитрит (NO₂), нитрат (NO₃), а также перекисное окисление – реакция с супероксидным анионом (O₂²⁺), приводящая к образованию мощного оксиданта – пероксинитрита (ONOO⁻). Биосинтез и деградация NO взаимосвязаны с состоянием клеток.

В тканях сосудов и сердца основным источником биодоступного NO являются эндотелиоциты сосудов и эндокарда (более чем 90%), в меньшей степени – кардиомиоциты, нейроны и клетки крови [13–15]. Интенсивность синтеза NO в эндотелиоцитах зависит от механического напряжения, возникающего на их поверхности в условиях пульсирующего кровотока [16–18]. Рецепторами этих стимулов в эндотелиальных клетках служат гликокаликсный каркас их поверхности, обращенной к просвету сосуда, и связанные с ним механочувствительные ионные каналы [19,20]. Посред-

ством специализированных трансмембранных молекул (синдеканов) и ионных токов они регулируют активность эндотелиальной NO-синтазы, т.е. продукцию NO [21,22]. Чем выше в физиологических условиях давление пульсирующего тока крови на эндотелий сосудов и сердца, тем больше вырабатывается здесь NO. Проникающая в прилегающие слои гладкомышечных клеток, NO стимулирует в них растворимую ГЦ, которая обеспечивает релаксацию этих клеток, т.е. дилатацию сосудов.

В клетках миокарда и почек синтез NO тоже поддерживает локальную ауторегуляцию. В кардиомиоцитах продукция NO зависит от диастолического заполнения и систолического напряжения миокарда. Эти параметры в кардиомиоцитах, как и в эндотелиоцитах, детектируются механорецепторами (Piezo1/2), раздражение которых вызывает усиление активности NO-синтазы [16,23]. NO, в свою очередь, регулирует электромеханические процессы в кардиомиоцитах [17], быстро включая механизм Франка-Старлинга, способствуя диастолической релаксации [14,15,24–27], а в долгосрочном плане сдерживая процессы патологического ремоделирования миокарда [7,28,29].

В эпителиоцитах юкстагломерулярного аппарата почек (*macula densa*) интенсивность синтеза NO зависит от концентрации натрия, рН, а также от давления со стороны прилегающих к этим клеткам приносящих и выносящих артериол клубочков [12,30]. NO посредством pГЦ участвует в физиологической регуляции кровообращения в почках, а также водно-электролитного гомеостаза в организме. Кроме того, NO существенно ограничивает в почках гипертрофию, фиброз и избыточное накопление межклеточного вещества [31–33].

Роль дефицита NO и pГЦ в развитии дисфункции эндотелия и сердечной недостаточности

Непосредственной причиной ослабления активности pГЦ в сердце является дефицит продукции NO. В механизмах биопревращений этой молекулы много уязвимых мест. Ими являются кровоснабжение сердца, состояние эндотелия эндокарда и коронарного русла, регуляция синтеза и деградации NO.

Функциональное состояние сердца зависит от его магистрального и микроциркуляторного кровоснабжения. Не только атеросклеротическое поражение крупных эпикардиальных артерий при ишемической болезни сердца, но и микроваскулярные повреждения при многих кардиомиопатиях приводят к развитию СН [34–36]. Существенную роль при этом играют нарушения продукции NO и его доставки к миоцитам вследствие микроциркуляторных и эндотелиальных нарушений [37,38].

Эндотелий, располагающийся на границе крови и стенки сосуда, подвержен воздействию множества повреждающих факторов – физических (гемодинамических) и гемических (обусловленных присутствием в крови агрессивных агентов – инфекционных, клеточных, иммунных, химических). Повреждение эндотелия

ТАБЛИЦА. 1. Нарушения в системе NO–pГЦ–цГМФ при сердечной недостаточности [7]**Хроническая сердечная недостаточность**

- Повышенный уровень цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α .
- Дисфункция и апоптоз эндотелиоцитов.
- Подавление активности или выключение эндотелиальной NO-синтазы и продукция оксидантов.
- Инактивация NO супероксид-анионом.
- Нарушение вследствие оксидативного стресса окислительно-восстановительного состояния pГЦ к снижению ее чувствительности к NO.
- Нарушение вазомоторной регуляции коронарного кровотока.
- Нарушения перфузии миокарда и функции желудочков.
- Увеличение жесткости сосудов и неадекватная перфузия субэндокарда.
- Снижение способности к NO-зависимой релаксации гладкой мускулатуры сосудов.
- Нарушение растяжимости артерий и диастолической релаксации левого желудочка.
- Усиленная экспрессия и активность матриксных металлопротеиназ.
- Нарушение высвобождения NO при нагрузках и их переносимости.
- Истощение энергетических ресурсов миокарда вследствие нарушения регуляции энергетики миокарда, включая митохондриальное дыхание, потребление кислорода и утилизацию субстратов.
- Снижение парасимпатического тонуса и вариабельности частоты ритма сердца вследствие дефицита NO.
- Увеличение продукции альдостерона надпочечниками, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и усиление нейрогуморальной стимуляции.
- Снижение вызванного pГЦ фосфорилирования тропонина I, разрыв Ca-зависимых процессов диастолическое перекрестного связывания и укорочения миоцитов, что приводит к увеличению ригидности миокарда.

Острая сердечная недостаточность

- Разобщение регуляции NO нормального взаимодействия функции желудочков и сосудистого тонуса.
- Снижение перфузии миокарда при повышении его сократительной работы.
- Увеличение симпатического тонуса и высвобождения катехоламинов.
- Усиленная вазоконстрикция под действием эндотелина-1.
- Ослабление регуляции NO адгезии лейкоцитов и миграции моноцитов
- Ослабление экскреции натрия почками.

Легочная гипертензия и функция правого желудочка

- Нарушение NO-зависимого базального тонуса сосудов.
- Ослабление NO-стимулируемой вазодилатации в ответ на стимуляцию эндотелия.
- Расстройство регуляции тонуса гладкой мускулатуры и ремоделирование легочных сосудов.
- Повышение легочного сосудистого сопротивления.
- Ослабление регуляции NO секреторной активности тромбоцитов, их агрегации и тромбообразования.
- Увеличенная проницаемость сосудов.

Функция почек

- Нарушение NO-зависимой релаксации афферентных и эфферентных артериол.
- Расстройство медуллярного почечного кровотока.
- Нарушение почечной клубочковой гемодинамики.
- Нарушение канальцевого транспорта и тубуло-гломерулярного взаимодействия.
- Изменение реабсорбции воды и бикарбоната, регулируемых NO.
- Ослабление ингибирования NO обмена Na^+/H^+ и Na^+/K^+ -АТФазной активности.
- Нарушение регуляции NO реабсорбции Na^+ и воды в собирательных канальцах.
- Нарушение водно-солевого баланса.
- Дисбаланс NO может приводить к вазомоторной нефропатии.

чаще всего связано с теми же патологическими процессами, которые вызывают СН: артериальной гипертензией, атеросклерозом, сахарным диабетом, оксидативным стрессом, клапанными пороками, кардиомиопатиями [39]. Инфекционные болезни, такие как COVID-19, грипп и многие другие, тоже вызывают как эндотелиальную дисфункцию, так и повреждение миокарда [40-42]. Существуют и генетически обусловленные формы предрасположенности к эндотелиальной дисфункции [43-46].

Снижение активности NO-синтазы закономерно для ишемии, оксидативного стресса, воздействия многих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [47]. При этом возникает дефицит биодоступного L-аргинина и накопление его токсичных метаболитов – ADMA и L-NMMA [48-50], подавляющих активность NO-синтазы. Многочисленные причины и следствия нарушений в системе NO–pГЦ–цГМФ при сердечной недостаточности обобщены М. Gheorghide и соавт. (табл. 1) [7].

Влияние NO и эндотелиальной дисфункции на течение СН и возможности лечения

В ряде исследований было доказано, что дефицит NO и дисфункция эндотелия ассоциированы с вероятностью возникновения, выраженностью клинических проявлений и исходами острой и хронической СН [51-57]. В связи с этим стала актуальной задача рациональной фармакологической коррекции последствий дисфункции эндотелия и дефицита NO с целью лечения СН.

Существует несколько возможностей косвенного фармакологического влияния на эти процессы с помощью препаратов, которые уже успешно применяются для лечения СН (ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, валсартан/сакубитрил и ингибиторы SGLT2) [58-62], а также атеросклероза (статины) [63]. Что касается заместительной терапии в форме применения нитратов и донаторов NO, то их положительное влияние на гемодинамику, ремоделирование, а в некоторых группах пациентов (у афроамериканцев с тяжелой СН) – на выживаемость [58,64] обычно с течением времени нивелируется в результате возникновения побочных эффектов (чаще артериальной гипотензии), толерантности и оксидативного стресса.

Препараты, созданные для целенаправленного усиливающего воздействия на pГЦ (-цигуаты), образуют два класса: стимуляторы pГЦ и активаторы pГЦ. Они различаются по месту приложения (цельная молекула фермента, включающая гем, т.е. голоструктура, или только его пептидный фрагмент – апоструктура) и типу воздействия на эти субстраты.

Механизм действия верицигуата. Препарат является стимулятором pГЦ, фармакологический эффект достигается увеличением ее чувствительности к NO, а при его дефиците – непосредственной стимуляцией голоструктуры pГЦ [7]. Такое двойное действие стимулятора pГЦ удачно подходит для регулируемой фармакологической коррекции СН, при которой имеются как дефицит биодоступного NO, так и оксидативный стресс,

причем в окисленном состоянии гема ($-Fe^{3+}$), входящего в голоструктуру фермента, его чувствительность к NO подавлена.

Альтернативой фармакологической коррекции рГЦ может быть активация ее апоструктуры (т.е. молекулы вне гема). Однако этот путь представляется менее успешным, так как препараты с таким действием – активаторы рГЦ, исключают регуляторные влияния эндогенного NO, избыточно снижают АД и плохо переносятся [65].

Веригуат обладает высокой биодоступностью, при приеме с пищей отлично (на 93%) всасывается в кишечнике [7,66], при этом его фармакокинетика довольно стабильна [67,68]. К тому же она не зависит от возраста, пола, расы, уровня в крови билирубина и альбумина, скорости клубочковой фильтрации, а также от функционального класса СН, фракции выброса левого желудочка и уровня в крови NT-proBNP. Единственный фактор, влияющий на фармакокинетику веригуата, – это масса тела и ее изменения [69]. В плазме веригуат на 98% связан с протеином (в основном альбумином), клиренс медленный (1,6 л/ч у здоровых людей), объем распределения в среднем составляет около 44 л. У здоровых людей примерно 53% дозы выводится с мочой и 45% – с калом. Препарат можно принимать без коррекции дозы при снижении скорости клубочковой фильтрации вплоть до 15 мл/мин/1,73 м² или при наличии умеренного заболевания печени [68]. Длительный период полувыведения (18–22 ч) позволяет назначать веригуат внутрь один раз в сутки [68,70,71].

В организме веригуат превращается в основном в N-глюкуронид, который инертен в отношении ГЦ. Лишь малая часть веригуата (<5%) метаболизируется под действием CYP. Препарат и его глюкуронид не подавляют основные изоформы CYP и UGT, а также ключевые транспортные белки и не являются индукторами CYP, поэтому веригуат слабо взаимодействует с другими лекарственными средствами [66,70].

В клинических исследованиях первой фазы (на здоровых добровольцах) при приеме веригуата не были выявлены клинически значимые нарушения лабораторных параметров, а также опасные нежелательные явления [68]. Наиболее частыми побочными эффектами были симптомы, связанные с релаксацией гладкой мускулатуры как сосудов, так и желудочно-кишечного тракта: головная боль и постуральное головокружение (то и другое с частотой 7,2%), а также гипотензия и диспептические нарушения.

Исследования эффективности и безопасности веригуата при СНсФВ. С учетом фармакологических свойств веригуата, хорошей переносимости и обнадеживающих результатов применения при экспериментальной сердечной недостаточности с сохраненным сердечным выбросом [72] препарат был изучен в двух рандомизированных клинических исследованиях. Их результаты оказались противоречивыми и в целом не подтверждают эффективность веригуата при данной форме сердечной недостаточности.

В исследовании II фазы SOCRATES-PRESERVED в течение 12 недель оценивали безопасность, переносимость и фармакологические свойства четырех доз веригуата у 477 пациентов с хронической СН II–IV функционального класса (фракция выброса левого желудочка не менее 45%), перенесших декомпенсацию СН в течение 4 предшествующих недель, в связи с чем им потребовалась госпитализация или проведение в амбулаторных условиях внутривенной диуретической терапии (табл. 2) [3]. Главные показатели эффективности (динамика концентрации NT-proBNP и объема левого предсердия) не различались между группами пациентов, которые принимали веригуат или плацебо. Тем не менее у пациентов, получавших максимальные дозы веригуата, отмечено улучшение показателей качества жизни и состояния здоровья, оцененных по шкале KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) [3,73]. Веригуат хорошо переносился, частота побочных эффектов была несколько ниже, чем при приеме плацебо; артериальная гипотензия возникала не чаще даже при приеме максимальной суточной дозы в 10 мг, а необходимость отмены исследуемого препарата отмечалась редко [3].

В исследовании IIb фазы VITALITY изучалось влияние веригуата на качество жизни (шкала KCCQ) и переносимость нагрузок (тест с 6-минутной ходьбой – Т6МХ) у 789 пациентов с СН и фракцией выброса левого желудочка не менее 45% с эпизодом декомпенсации на протяжении предыдущего полугодия, при которой потребовалась госпитализация или внутривенное введение диуретика (табл. 2). Дозу веригуата титровали до 15 или 10 мг/сут. Спустя 24 недели по обоим показателям эффективности не выявлено существенных различий между группами веригуата и плацебо [4]. Следует отметить, что возможные побочные эффекты (тенденция к систолической гипотензии, обмороки, анемия) не выглядели столь благополучно, как в исследовании SOCRATES-PRESERVED, хотя и не сообщалось о достоверных отличиях частоты этих явлений по сравнению с таковой в группе плацебо [4].

Исследования эффективности и безопасности веригуата при СНнФВ. В исследовании II фазы SOCRATES-REDUCED оценивали переносимость и оптимальную дозу веригуата у 456 пациентов с хронической СНнФВ II–IV функционального класса (фракция выброса левого желудочка менее 45%, в среднем – 29,6%) и повышенными уровнями BNP или NT-proBNP (табл. 2). Все они перенесли декомпенсацию СН в течение предыдущих 4 недель несмотря на стандартную терапию. В течение 12 недель уровень NTproBNP (первичная конечная точка) в группах веригуата и плацебо в целом достоверно не изменился, хотя он снизился при приеме более высоких доз веригуата [1,74]. По данным эхокардиографии, у пациентов, получавших веригуат в дозе 10 мг/сут, отмечено умеренное, но статистически значимое увеличение фракции выброса левого желудочка, не сопровождавшееся существенным снижением конечных диастолического или систоличе-

НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ТАБЛИЦА 2. Клинические исследования верицигуата

Критерии включения	Число пациентов	Лечение (дозы)	Длительность лечения	Результаты (эффективность)
<i>SOCRATES REDUCED (II фаза, СНнФВ) [1]</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • СН, ФВ ЛЖ < 45% • < 4 недель после декомпенсации 	Включены: 456, завершили: 351	Веригигуат 1,25/2,5/5/10 мг/сут или плацебо	12 недель	<ul style="list-style-type: none"> • Через 12 недель NTproBNP не изменился по сравнению с исходным
<i>VICTORIA (III фаза, СНнФВ) [2]</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • СН, ФВ ЛЖ < 45%, II-IV ФК • BNP ≥ 300 нг/л или NTproBNP ≥ 1000 нг/л (ФП: ≥ 500 и 1600 нг/л) • Госпитализация из-за СН < 6 мес назад • Ухудшение СН и внутривенные диуретики < 3 мес назад 	Включены 5050 (1175 прервали лечение, но включены в анализ)	Веригигуат 1,25/2,5/5/10 мг/сут (целевая доза 10 мг/сут достигнута у 89,2%) или плацебо	В среднем около 11 мес	<ul style="list-style-type: none"> • Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН: ОР 0,90. • Госпитализация по поводу СН: ОР 0,91. • Смерть по любой причине: ОР 0,95.
<i>SOCRATES-PRESERVED (II фаза, СНсФВ) [3]</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • СН, ФВ ЛЖ ≥ 45%, II-III ФК • Госпитализация по поводу СН < 4 недель • BNP ≥ 100 нг/л или NTproBNP ≥ 1000 нг/л (ФП: ≥ 200 и ≥ 600 нг/л) • ГЛЖ или дилатация ЛП 	477 включены, 325 завершили лечение	Веригигуат (фиксированные дозы 1,25 или 2,5 мг/сут или титрование дозы 2,5-5 мг или 2,5-10 мг/сут) или плацебо	12 недель	<ul style="list-style-type: none"> • NTproBNP и объем ЛП через 12 недель не изменились по сравнению с исходными • Значительное улучшение КССQ через 24 недели при лечении веригигуатом по сравнению с плацебо
<i>VITALITY (IIb фаза, СНсФВ) [4]</i>				
<ul style="list-style-type: none"> • СН, ФВ ЛЖ ≥ 45%, II-III ФК • Госпитализация из-за СН или ухудшение СН и внутривенные диуретики < 6 мес • BNP ≥ 100 нг/л или NTproBNP ≥ 1000 нг/л (ФП: ≥ 200 и ≥ 600 нг/л) 	789 включены, 761 вошли в анализ	Веригигуат (дозу титровали до 15 или 10 мг/сут) или плацебо	12 недель	<ul style="list-style-type: none"> • Значительное изменение КССQ через 12 недель • Отсутствие изменений показателя теста с шестиминутной ходьбой через 24 недели

Примечание: ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ЛП - левое предсердие, ФК - функциональный класс, ГЛЖ - гипертрофия ЛЖ, ФП - фибрилляция предсердий

ского объемов левого желудочка. Частота госпитализаций по поводу СН (вторичная конечная точка) была сходной в группах сравнения, однако она была ниже при использовании наиболее высоких доз веригигуата, что могло свидетельствовать о большей их эффективности. АД и частота сердечных сокращений не изменились по сравнению с исходными значениями [1]. Переносимость веригигуата была хорошей у пациентов, получавших несколько других препаратов. Частота серьезных побочных эффектов (острое повреждение почек, требующее лечения, обмороки или артериальная гипотензия) у пациентов, получавших веригигуат, оказалась даже ниже, чем у пациентов группы плацебо [1].

VICTORIA – крупное исследование III фазы, в котором эффективность и безопасность веригигуата изучали у 5050 взрослых пациентов с хронической СН II–IV функционального класса со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<45%) и повышенным уровнем BNP или NT-proBNP, получавших стандартную терапию после эпизода декомпенсации СН (в пределах 30 дней до рандомизации) (табл. 2). Фракция выброса левого желудочка в среднем составила 29% [75,76]. Веригигуат назначали в стартовой дозе 2,5 мг/сут, которую постепенно увеличивали до 5 или 10 мг/сут, причем в 89,2% случаев удалось достичь эти целевые дозы [2]. Длительность наблюдения составила в среднем 10,8 мес. Отношение рисков смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, которые

служили главным показателем эффективности, в группе веригигуата было на 10% ниже, чем в группе плацебо. Абсолютное снижение числа таких исходов составило 4,2 случая на 100 пациенто-лет. Это означает, что для предотвращения одного осложнения в течение одного года необходимо пролечить веригигуатом 24 пациентов, получающих стандартную терапию. Частота смерти по любой причине или первой госпитализации по поводу СН (комбинированная вторичная точка) в группе веригигуата также достоверно снизилась на 3% по сравнению с плацебо [2,76]. Риск смерти по любой причине не различался между двумя группами [2]. Результаты анализа первичной точки были сходными в различных подгруппах пациентов.

В недавних крупных клинических исследованиях новых лекарственных препаратов для лечения СНнФВ – веригигуата, валсартана/сакубитрила и дапаглифлозина (VICTORIA, PARADIGM-HF и DAPA-HF, соответственно) главным показателем эффективности была комбинация случаев смертей по сердечно-сосудистым причинам и госпитализации по поводу СН [77,78]. Снижение абсолютного риска этих событий оказалось сопоставимым при лечении веригигуатом и дапаглифлозином и было больше при применении веригигуата, чем валсартана/сакубитрила [67,79]. При этом в исследовании VICTORIA пациенты были старше, менее стабильны, а их состояние было более тяжелым, чем в исследованиях PARADIGM-HF [77] и DAPA-HF [78].

Всем пациентам, включенным в исследование VICTORIA, из-за декомпенсации СН потребовалась госпитализация незадолго до рандомизации, в то время как в исследованиях PARADIGM-HF и DAPA-HF частота госпитализаций по поводу СН составила 62,5% и 47,5%, соответственно. Более того, у пациентов, включенных в исследование VICTORIA, средний уровень NT-proBNP/BNP был выше, чем в исследованиях PARADIGM-HF и DAPA-HF, и была больше доля пациентов с III-IV функциональными классами СН (41%) [77-80].

В когорте тяжелых пациентов, включенных в исследование VICTORIA, побочные эффекты наблюдались часто. Серьезные нежелательные явления в группах верицигуата и плацебо отмечены у 32,8% и 34,8% пациентов, соответственно, а любые нежелательные явления – у 80,5% и 81,0% [2]. Структура нежелательных явлений у пациентов с СНсФВ мало отличалась от таковой у здоровых добровольцев. Особое внимание исследователей было привлечено к оценке вероятности возникновения артериальной гипотензии и обмороков, особенно среди пациентов, предрасположенных к этим реакциям [81]. Клинически явная артериальная гипотензия наблюдалась у 9,1% и 7,9% пациентов, получавших верицигуат и плацебо, соответственно, а обмороки – у 4,0% и 3,5%. Разница в обоих случаях была недостоверной. Вероятность артериальной гипотензии в обеих группах была выше во время титрования доз (в пределах от 4 до 16 недель). У пациентов старше 75 лет в это время систолическое АД при лечении верицигуатом снижалось в большей степени, чем при приеме плацебо, однако затем оно возвращалось к исходному уровню. У пациентов с исходным систолическим АД менее 110 мм рт. ст. не выявлено увеличения частоты развития артериальной гипотензии и обмороков при лечении верицигуатом. Таким образом, лечение верицигуатом можно считать достаточно безопасным как в общей популяции больных с СНсФВ, недавно перенесших декомпенсацию СН, так и у потенциально уязвимых пациентов.

Привлек к себе внимания и вопрос о переносимости верицигуата в комбинации с валсартаном/сакубитрилом. Это связано с тем, что оба препарата действуют на каскады, в которых участвуют гуанилатциклазы (pGC и mGC). При анализе 731 пациента, включенного в исследование VICTORIA, было установлено, что совместное применение двух препаратов в течение более 3 мес не влияет на эффективность верицигуата и не ухудшает его переносимость, в частности не сопровождается увеличением частоты развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии или дисфункции почек. Характерно, что валсартан/сакубитрил чаще потребовалось назначать на фоне приема плацебо, а не верицигуата [82].

Дополнительного внимания заслуживает и анемия, которая к моменту включения в исследование имела более чем у трети пациентов (35,7%) и сопровождалась повышением вероятности развития неблагоприятных исходов. При лечении верицигуатом анемия развивалась чаще, чем при приеме плацебо (7,6% и 5,7%, соответственно). Генез такой анемии не ясен. Лишь у 1,6%

пациентов с анемией, возникшей при приеме верицигуата, она была расценена как серьезное нежелательное явление [2]. Анемия развивалась только в первые 16 недель лечения, в дальнейшем не нарастала и не повлияла на эффективность верицигуата [84].

С учетом предварительных данных о возможных благоприятных нефротропных эффектах [85,86] и хорошей клинической переносимости верицигуата допускалось включение в исследование VICTORIA пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрацией (до 15 мл/мин/1,73 м²), а гиперкалиемия не была критерием исключения [75]. Полученная благодаря этому информация представляет ценность для клинической практики, так как подобные нарушения часто встречаются у пациентов с СН и негативно влияют на прогноз, а возможности лечения при этом очень ограничены как из-за побочных эффектов, так и малой изученности лекарственных средств в таких ситуациях. До недавнего времени пороговой величиной скорости клубочковой фильтрации для участия пациентов в исследованиях лекарств для лечения СН было 30 мл/мин/1,73 м², что соответствует повышению сыровоточного уровня креатинина до 220–265 мкмоль/л. Только в одно крупное клиническое исследование EMPEROR-Reduced (в нем изучался эмпаглифлозин) включали пациентов со скоростью клубочковой фильтрации, сниженной до 20 мл/мин/1,73 м² [87]. В исследовании VICTORIA было установлено, что верицигуат не вызывает значимых расстройств электролитного баланса и нарастание азотемии и эффективен у пациентов с различным функциональным состоянием почек [88].

В исследовании VICTORIA доля пациентов, перенесших инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию коронарных артерий, составила 54%. В этой группе больных, отличавшихся наличием множественных дополнительных факторов рисков (сахарный диабет, почечная недостаточность, более старший возраст, более частое использование имплантируемых устройств), верицигуат оказался безопасным и эффективным, хотя и в меньшей степени, чем у остальных пациентов [89].

В исследовании VICTORIA включали пациентов с тяжелой хронической СН, недавно перенесших ее декомпенсацию. В связи с этим у них часто определялись очень высокие исходные уровни NT-proBNP. В среднем этот показатель составил 2816 пг/мл и значительно превышал таковой в других рандомизированных исследованиях лекарственных средств для лечения СН [83,90]. В четвертом квартиле этот показатель превышал 5314 пг/мл [83]. В группе верицигуата уровень NT-proBNP снижался значительно в большей степени, чем в группе плацебо, и реже повышался в дальнейшем (после 16-й недели). Преимущества верицигуата перед плацебо проявлялись главным образом при значениях этого параметра <8000 пг/мл и еще более отчетливо при уровне <4000 пг/мл [91,92]. Пациенты, у которых значения NT-proBNP находились в четвертом квартиле, отличались рядом неблагоприятных особенностей: у них были ниже исходные скорость клубочковой фильт-

рации и уровень гемоглобина, чаще встречалась фибрилляция предсердий, реже удавалось достичь целевую дозу верицигуата, таких пациентов чаще включали в исследование в момент госпитализации по поводу декомпенсации СН [83].

Заключение

Итак, в арсенале средств лечения больных хронической СН появилось еще один эффективный препарат – верицигуат. Он действует на важное, но до сих пор недоступное для фармакологической коррекции звено патогенеза СН – стимулирует рГЦ и восстанавливает функционирование биохимического каскада рГЦ–цГМФ, ослабленного дефицитом биологической продукции NO вследствие воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции. Верицигуат неплохо переносится, обладает удобными для применения фармакокинетическими свойствами и не вызывает нежелательных взаимодействий с другими лекарствами. При назначении верицигуата больным тяжелой хронической СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, недавно перенесших декомпенсацию СН несмотря на стандартное лечение, можно рассчитывать на значительный дополнительный эффект: снижение вероятности сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу СН. Верицигуат одобрен к клиническому применению в 2021 году в США (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, FDA) и в Европейском Союзе (Европейским агентством по лекарственным средствам, ЕМА). В России подобное решение Министерства здравоохранения ожидается в ближайшее время.

Конфликт интересов: нет.

- Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, et al. 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):2251-62.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382(20):1883-93.
- Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017;38(15):1119-27.
- Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(15):1512-21.
- Piggott LA, Hassell KA, Berkova Z, et al. Natriuretic peptides and nitric oxide stimulate cGMP synthesis in different cellular compartments. *J Gen Physiol* 2006;128(1):3-14.
- Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* 2009;122(3):216-38.
- Gheorghide M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013;18(2):123-34.
- Mann DL, Felker GM. Mechanisms and models in heart failure: a translational approach. *Circ Res* 2021;128(10):1435-50.
- Jeson Sangaralingham S, Kuhn M, Cannone V, et al. Natriuretic peptide pathways in heart failure - further therapeutic possibilities. *Cardiovasc Res* 2022 Aug 25;cvac125.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
- Gautier C, van Faassen E, Mikula I, et al. Endothelial nitric oxide synthase reduces nitrite anions to NO under anoxia. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341(3):816-21.
- Carlström M. Nitric oxide signalling in kidney regulation and cardiometabolic health. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(9):575-90.
- Ursell PC, Mayes M. Anatomic distribution of nitric oxide synthase in the heart. *Int J Cardiol* 1995;50(3):217-23.
- Drexler H, KKstner S, Strobel A, et al. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(4):955-63.

- Dedkova EN, Wang YG, Ji X, et al. Signalling mechanisms in contraction-mediated stimulation of intracellular NO production in cat ventricular myocytes. *J Physiol* 2007;580 (Pt 1):327-45.
- Wong TY, Juang WC, Tsai CT, et al. Mechanical stretching simulates cardiac physiology and pathology through mechanosensor Piezo1. *J Clin Med* 2018;7:410.
- Boycott HE, Nguyen MN, Vrellaku B, et al. Nitric oxide and mechano-electrical transduction in cardiomyocytes. *Front Physiol* 2020;11:606740.
- He L, Zhang CL, Chen Q, et al. Endothelial shear stress signal transduction and atherogenesis: From mechanisms to therapeutics. *Pharmacol Ther* 2022;235:108152.
- Fang Y, Wu D, Birukov KG. Mechanosensing and mechanoregulation of endothelial cell functions. *Compr Physiol* 2019;9(2):873-904.
- Fels J, Kusche-Vihrog K. Endothelial nanomechanics in the context of endothelial (dys)function and Inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2019;30(7):945-59.
- Dragovich MA, Chester D, Fu BM, et al. Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016;311(6):C846-53.
- Milusev A, Rieben R, Sorvillo N. The endothelial glycocalyx: a possible therapeutic target in cardiovascular disorders. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:897087.
- Cheng TH, Chen JJ, Shih NL, et al. Mechanical stretch induces endothelial nitric oxide synthase gene expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(5-6):559-66.
- Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation* 1994;89(5):2070-8.
- Mohan P, Brutsaert DL, Paulus WJ, Sys SU. Myocardial contractile response to nitric oxide and cGMP. *Circulation* 1996;93(6):1223-9.
- Paulus WJ, Bronzwaer JG. Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(1):H8-13.
- Kohlhaas M, Nickel AG, Bergem S, et al. Endogenous nitric oxide formation in cardiac myocytes does not control respiration during β -adrenergic stimulation. *J Physiol* 2017;595(12):3781-98.
- Fracarollo D, Galuppo P, Motschenbacher S, et al. Soluble guanylyl cyclase activation improves progressive cardiac remodeling and failure after myocardial infarction. Cardioprotection over ACE inhibition. *Basic Res Cardiol* 2014;109:421.
- RJdebusch J, Benkner A, Nath N, et al. Stimulation of soluble guanylyl cyclase (sGC) by riociguat attenuates heart failure and pathological cardiac remodeling. *Br J Pharmacol* 2022;179(11):2430-42.
- Lu D., Fu Y, Lopez-Ruiz A, et al. Salt-sensitive splice variant of nNOS expressed in the macula densa cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298(6):F1465-71.
- Wang-Rosenke Y, Neumayer HH, Peters H. NO signaling through cGMP in renal tissue fibrosis and beyond: key pathway and novel therapeutic target. *Curr Med Chem* 2008;15(14):1396-406.
- Nagasu H, Satoh M, Kidokoro K, et al. Endothelial dysfunction promotes the transition from compensatory renal hypertrophy to kidney injury after unilateral nephrectomy in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(11):F1402-8.
- Schinner E, Wetzel V, Schlossmann J. Cyclic nucleotide signalling in kidney fibrosis. *Int J Mol Sci* 2015;16(2):2320-51.
- Mathier MA, Rose GA, Fifer MA, et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with acute-onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(1):216-24.
- Treasure CB, Vita JA, Cox DA, et al. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990;81(3):772-9.
- Tio RA, Slart RH, de Boer RA, et al. Reduced regional myocardial perfusion reserve is associated with impaired contractile performance in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2009;17(12):470-4.
- Godo S, Takahashi J, Yasuda S, Shimokawa H. Endothelium in coronary macrovascular and microvascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;78(Suppl 6):S19-29.
- Heusch G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequence and bystander. *Basic Res Cardiol* 2022;117(1):1.
- Pancredi E, Tedino C, Riccardi M, et al. Endothelial function evaluation in idiopathic vs. ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Dis* 2022;12:136-42.
- Armstrong SM, Darwish I, Lee WL. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence* 2013;4(6):537-42.
- Bogdanov VY, Khirmanov VN. SARS-CoV-2, platelets, and endothelium: coexistence in space and time, or a pernicious ménage à trois? *Vasc Biol* 2022;4(1):R35-43.
- Hattori Y, Hattori K, Machida T, Matsuda N. Vascular endothelitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication. *Biochem Pharmacol* 2022;197:114909.
- Alvarado-Vasquez N, Zapata E, Alcazar-Leyva S, et al. Reduced NO synthesis and eNOS mRNA expression in endothelial cells from newborns with a strong family history of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23(7):559-66.
- Kose M, Akpınar TS, Bakkaloglu OK, et al. Association of genetic polymorphisms with endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(12):1755-61.
- Terzi S, Emre A, Yesilcimen K, et al. The endothelial nitric oxide synthase (NOS3-786T>C) genetic polymorphism in chronic heart failure: effects of mutant -786C allele on Long-term mortality. *Acta Cardiol Sin* 2017;33(4):420-8.
- Полунина Е.А., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. и др. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН. *Кардиология*. 2018;58(4S):4-9 [Polunina EA, Voronina LP, Sevostyanova IV, et al. Association of polymorphism 4a/4b and 4b/4b in endothelial nitric oxide synthase gene and markers of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya* 2018;4:4-9 (In Russ.)].
- Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin* 2020;36(2):307-21.

48. Tang WH, Shrestha K, Wang Z, et al. Diminished global arginine bioavailability as a metabolic defect in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2013;19:87-93.
49. Rajapakse NW, Nanayakkara S, Kaye DM. Pathogenesis and treatment of the cardiorenal syndrome: Implications of L-arginine-nitric oxide pathway impairment. *Pharmacol Ther* 2015;154:1-12.
50. Liu X, Xu X, Shang R, Chen Y. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease. *Nitric Oxide* 2018;78:113-20.
51. AmIbV J, Sang Y, Ballew SH, et al. Endothelial dysfunction and the risk of heart failure in a community-based study: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *ESC Heart Fail* 2020;7(6):4231-40.
52. Bank AJ, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail* 2000;6(1):29-36.
53. Prasad A, Higano ST, Al Suwaidi J, et al. Abnormal coronary microvascular endothelial function in humans with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2003;146(3):549-54.
54. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J* 2005;26(1):65-9.
55. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310-4.
56. Meyer B., MБrl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):1011-8.
57. Taher R, Sara JD, Toya T, et al. Peripheral endothelial dysfunction is a novel risk factor for systolic dysfunction and heart failure progression. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;30:100584.
58. Singh P, Vijayakumar S, Kalogeropoulos A, Butler J. Multiple avenues of modulating the nitric oxide pathway in heart failure clinical trials. *Curr Heart Fail Rep* 2018;15(2):44-52.
59. Campeau MA, Leask RL. Empagliflozin mitigates endothelial inflammation and attenuates endoplasmic reticulum stress signaling caused by sustained glycocalyx disruption. *Sci Rep* 2022;12(1):12681.
60. Li X, Preckel B, Hermandides J, Hollmann MW, et al. Amelioration of endothelial dysfunction by sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: pieces of the puzzle explaining their cardiovascular protection. *Br J Pharmacol* 2022 179(16):4047-62.
61. Nathaniel S, McGinty S, Witman MAH, et al. Impact of angiotensin receptor-neprilysin inhibition on vascular function in heart failure with reduced ejection fraction: A pilot study. *Physiol Rep* 2022;10(5):e15209.
62. Peyton KJ, Behnammanesh G, Durante GL, Durante W. Canagliflozin Inhibits human endothelial cell inflammation through the Induction of heme oxygenase-1. *Int J Mol Sci* 2022;23(15):8777.
63. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58(11):719-31.
64. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(20):2049-57.
65. Nbsheim T, How OJ, Myrml T. Hemodynamic effects of a soluble guanylate cyclase stimulator, riociguat, and an activator, cinaciguat, during NO-modulation in healthy pigs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26(1):75-87.
66. Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator: results from preclinical and phase I healthy volunteer studies. *Clin Pharmacokinet* 2020;59(11):1407-18.
67. Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021;35(5):1067-76.
68. 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):527-37.
69. Trujillo ME, Arrington L, Patel Y, et al. Population pharmacokinetics of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction: an integrated analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2022;112(5):1061-9. d
70. Vyas A, Onteddu N. Vericiguat. 2022 Sep 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
71. <https://www.bayer.com/media/bayers-new-symptomatic-chronic-heart-failure-treatment-veriquotm-vericiguat-approved-in-eu/>
72. Wilck N, MarkЧ L, Balogh A, et al. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase stimulation improves experimental heart failure with preserved ejection fraction. *JCI Insight* 2018;3(4):e96006.
73. Filippatos G, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Patient-reported outcomes in the Soluble guanylate Cyclase stimuloR in heArT failurE patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur J Heart Fail* 2017;19(6):782-791.
74. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the Soluble guanylate Cyclase stimuloR in heArT failurE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail* 2014;16(9):1026-38.
75. Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA trial. *JACC Heart Fail* 2018;6(2):96-104.
76. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21(12):1596-604.
77. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004.
78. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
79. Butler J, Anstrom K, Armstrong P. Comparing the benefit of novel therapies across clinical trials: insights from the VICTORIA trial. *Circulation* 2020;142:717-9.
80. Gonzalez-Juanatey JR, Anguita-Sanchez M, Bayes-Gen is A, et al. Vericiguat in heart failure: From scientific evidence to clinical practice. *Rev Clin Esp (Barc)* 2022;222(6):359-69.
81. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al. Blood pressure and safety events with vericiguat in the VICTORIA trial. *J Am Heart Assoc* 2021;10(22):e021094.
82. Senni M, Alemayehu WG, Sim D, et al. 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):1614-22.
83. Senni M, Lopez-Sendon J, Cohen-Solal A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the VICTORIA trial. *ESC Heart Fail* 2022;9(6):3791-803.
84. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, 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.
85. Stasch JP, Schlossmann J, Hoher B. Renal effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators: a review of the preclinical evidence. *Curr Opin Pharmacol* 2015;21:95-104.
86. Hu L, Chen Y, Zhou X, et al. Effects of soluble guanylate cyclase stimulator on renal function in ZSF-1 model of diabetic nephropathy. *PLoS One* 2022;17(1):e0261000.
87. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1270-8.
88. Voors AA, Mulder H, Reyes E, 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. *Eur J Heart Fail* 2021;23(8):1313-21.
89. Saldarriaga C, Atar D, Stebbins A, et al. Vericiguat in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022;24(5):782-90.
90. Pagnesi M, Baldetti L, Aimo A, et al. Prognostic benefit of new drugs for HFrEF: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11(2):348.
91. 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):931-9.
92. Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, et al. Sequential evaluation of NT-proBNP in heart failure: insights into clinical outcomes and efficacy of vericiguat. *JACC Heart Fail* 2022;10(9):677-88.

Vericiguat: a new treatment for chronic heart failure

V.N. Khirmanov

All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, St. Petersburg, Russia

The author reviews the pharmacological properties and clinical trials of vericiguat, a stimulant of soluble guanylate cyclase, that is intended for use in patients with chronic heart failure. The new medicine alleviates unfavorable effects of endothelial dysfunction and other disorders associated with a deficiency of bioavailable nitric oxide and suppressed activity of soluble guanylate cyclase. The efficacy of vericiguat in chronic heart failure with a reduced ejection fraction was established in clinical trials SOCRATES-REDUCED and VICTORIA.

Keywords. *Vericiguat, soluble guanylate cyclase, nitric oxide, endothelial dysfunction, heart failure treatment.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V. Khirmanov. Optikov str., 54, St Petersburg, Russia. vkhirmanov@mail.ru.

To cite: Khirmanov V. Vericiguat: a new treatment for chronic heart failure. *Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):56-63 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-56-63.