



ÜRƏK ÇATIŞMAZLIĞININ MÜALİCƏSİNDƏ YENİ ÜFÜQLƏR- VERİSİQUAT (β3 AQONİST)



10 iyun Bakı, Flame Towers

Dr. Rəşad Abasov

- Xroniki ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə, rəhbər tövsiyələrə əsaslanan optimal müalicələrə baxmayaraq, ÜÇ pisləşməsi epizodundan sonra ölüm riskinin yüksəlməsi və xəstəxanaya yatışlarda əhəmiyyətli artma müşahidə edilir.
- Bu isə öz növbəsində səhiyyə yükünü artırmaqdadır. Belə əhəmiyyətli səhiyyə yükünü azaltmaq üçün isə yeni müalicə metodlarına ehtiyac duyulmaqdadır.

VERISQUAT

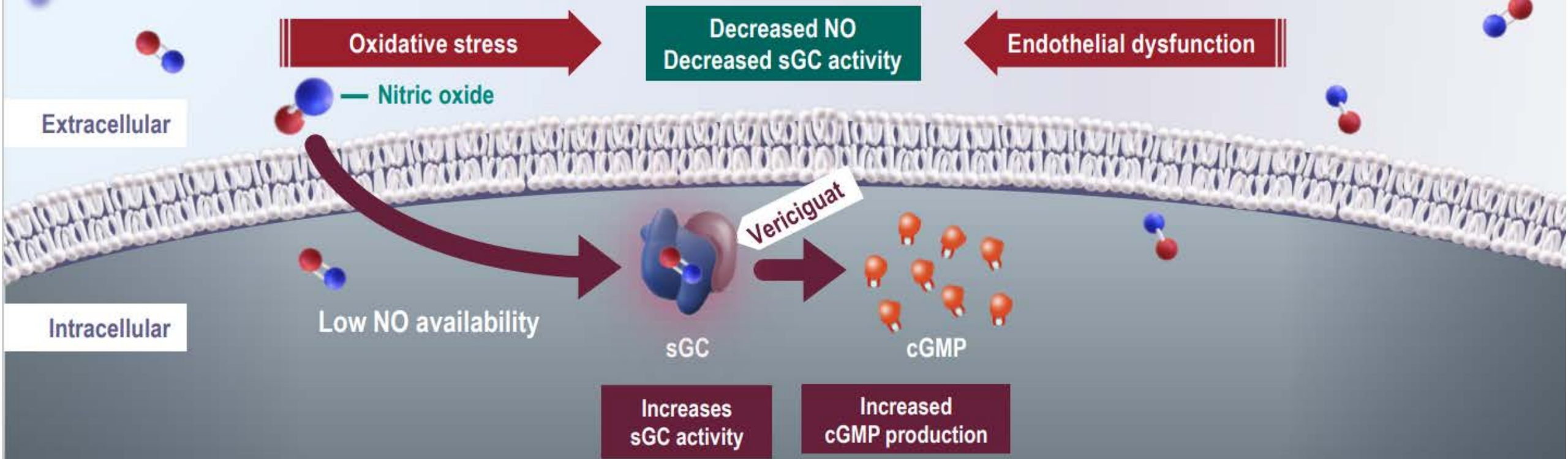


Verisiquat - tsiklik quanozin monofosfat (cGMP) yolunu birbaşa aktivləşdirən, həllolabilən guanilat siklaza (sGC) stimulyatorudur.

Üç –da oksidativ stressin artması və endotelial disfunksiya nəticəsində NO azalır. Bunun nəticəsində isə NO-sGC-cGMP xəbərləşmə sistemində pozulma baş verir və nəticədə cGMP sintezi pozulur.

Verisiquat hüceyrədaxili sGC- nın NO birləşən hissəsindən fərqli yerə birləşərək sGC-ni aktivləşdirir. Bu da, öz növbəsində cGMP sintezini artması ilə nəticələnir.

VERISİQUATIN MİOKARD VƏ VASKULYAR FUNKSIYAYA TƏSİRİ



Heart

- ↓ Progressive myocardial stiffening
- ↓ Myocardial thickening
- ↓ Ventricular remodeling
- ↓ Fibrosis



Vasculature

- ↓ Arterial constriction
- ↓ Vascular stiffness

cGMP=cyclic guanosine monophosphate; HF=heart failure; NO=nitric oxide; sGC=soluble guanylate cyclase.

VİCTORİA TƏDQİQATI

(Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction)

- Randomizasiya olunmuş
- Paralel-qruplarla aparılmış
- Plasebo kontrollu
- İkiqat kor
- Multisentrik tədqiqat

Başlıca məqsəd

- 1. Verisiquatın ilkin kompozit nəticələr olaraq təyin olunan KV ölümləri və ya ÜÇ görə ilk hospitalizasiyanı azaldıb azaldmayacağını qiymətləndirmək**
- 2. İkincili nəticələrin tədqiq etmək :**
 - **Birincili kompozit sonlanma nöqtəsinin komponentləri**
 - **Total ÜÇ görə hospitalizasiyalar (ilkin və təkrarlanan)**
 - **Bütün-səbəblərə bağlı ölümlər və ilk ÜÇ görə hospitalizasiya birlikdə**
 - **Bütün-səbəblərə bağlı ölümlər**
- 3. Atım fraksiyası azalmış ÜÇ (HFrEF) olan yüksək riskli xəstə populyasiyasında verisiquatın təhlükəsizliyini və dozümlülüyün qiymətləndirilməsi**

Daxiletmə Kriteriyaları

Rəhbər tövsiyələrə əsaslanan optimal ÜÇ müalicəsi alan

- **HFrEF - AF < 45%**
- **NYHA II-IV f.s.**
- **BNP ≥ 300 pg/ml + SR ≥ 500 pg/ml + AF**
- **NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml + SR ≥ 1600 pg/ml + AF**
- **Hesablanan YFS ≥ 15 ml/dq/1.73m² (MDRD ilə)**
- **Son 6 ay ərzində ÜÇ üçün hospitalizasiya və ya**
- **son 3 ay ərzində ÜÇ müalicəsi üçün İV diuretiklərdən istifadə**

PS: xəstələr ambulator və ya stasionar müalicədə olan **stabil xəstələr olmalı idi**

- **Sistolik qan təzyiqi ≥ 100 mmHg,**
- **≥ 24 saat müddətdə İV diuretikdən istifadə etməmək**

Kənarlaşdırma Kriteriyaları

- Uzun təsirli nitratlar, fosfodiesteraza tip 5 inhibitorları və ya riosiquatdan istifadə
- Ürək transplantasiyasını gözləyən xəstələr (UNOS class 1A/1B və ya buna ekvivalent), davamlı İV inotrop istifadəsi, və ya ventrikulyar assist device planlanan xəstələr
- YFS $<15\text{mL/dq} / 1.73\text{m}^2$ (MDRD) və ya xroniki dializ xəstələri
- Davamlı oksigen verilməsi tələb olunan ağır ağciyər xəstəliyinin və ya intersitiasial ağciyər xəstəliyinin olması
- Hepatik ensefalopatiya kimi ağır qaraciyər yetməzliyinin olması
- Korreksiya olunabilən kardiak komorbidliklərin mövcudluğu

XRONİKİ ÜRƏK
ÇATIŞMAZLIĞI

SONRADAN

“KLİNİK
PİSLƏŞMƏ
EPİZODU”

Seçilmiş İlkin Xüsusiyyətlər	Verisiquat (n=2526)	Plasebo (n=2524)
Son 3 ay ərzində hospitalizasiya olan	1673 (66.2%)	1705 (67.6)
3-6 ay aralığında hospitalizasiya olan	454 (18%)	417 (16.5%)
Son 3 ay ərzində ÜÇ üçün İV diuretik alan	399 (15.8%)	402 (15.9%)

Xəstələrin 84% son 6 ay ərzində hospitalizasiya olunmuşdu

Seçilmiş ilkin xüsusiyyətlər	Verisiquat (n=2526)	Plasebo (n=2524)
Cinsi, n (%)		
Kişi	1921 (76%)	1921 (76.1%)
Qadın	605 (24%)	603 (23.9)
Yaş		
Ortalama ±SD	67.5±12.2	67.2±12.2
Coğrafi bölgə, n (%)		
Qərbi Avropa	848 (33.6%)	846 (33.5%)
Şərqi Avropa	443 (17.5%)	446 (17.7%)
Asiya-Sakit okean	592 (23.4%)	591 (23.4%)
Latın və Cənubi Amerika	362 (14.3%)	362 (14.3%)
Şimali Amerika	281 (11.1%)	279 (11.1%)

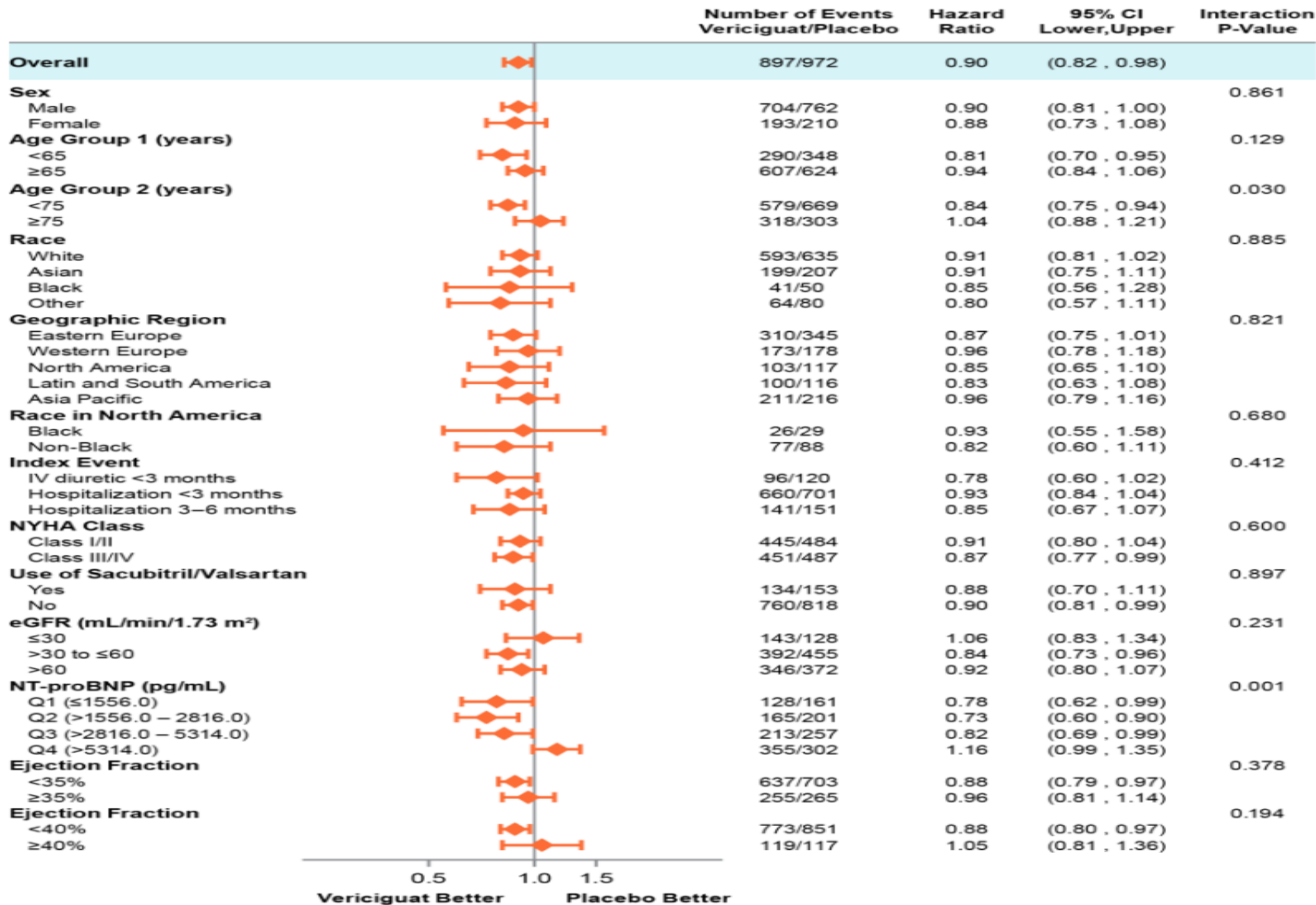
Seçilmiş ilkin xüsusiyyətlər	Verisiquat (n=2526)	Plasebo (n=2524)
NYHA funksional sinif, n (%)		
II	1478/2523 (58.6%)	1497/2523 (59.3%)
III	1010/2523 (40%)	993/2523 (39.4%)
IV	35/2523 (1.4%)	31/2523 (1.2%)
Sol mədəciyin AF		
Ortalama ± SD	29.0±8.26	28.8±8.34
Atım fraksiyası <40%, n (%)	2158 (85.8%)	2158 (85.6%)
NT-proBNP (orta dəyər) pg/mL	2804 (1572-5380)	2821 (1548-5206)

Seçilmiş ilkin xüsusiyyətlər	Verisiquat (n=2526)	Plasebo (n=2524)
İlkin təyin edilmiş standart müalicə, n (%)		
Beta blokatorlar	2349 (93.2%)	2342 (93%)
AÇFİ/ARB	1847 (73.3%)	1853 (73.6%)
MRA	1747 (69.3%)	1798 (71.4%)
3-lü Standart dərman qəbulu	1480 (58.7%)	1529 (60.7%)
Sakubitril/valsartan	360 (14.3)	371 (14.7%)
Öncədən cihaz qoyulan, n (%)		
ICD	696 (27.6%)	703 (27.9%)
Biventrikulyar kardiostimulyator	370 (14.7%)	369 (14.6%)

Verisiquat qrupu: Rəhbər-tövsiyə ÜÇ müalicəsi
+ verisiquat 2.5mg → 5mg → 10mg

Plasebo qrupu + Rəhbər tövsiyə ÜÇ müalicəsi

Hər 14 gündən bir təhlükəsizlik yoxlaması



İKİNCİLİ NƏTİCƏLƏR

	Verisiquat (n=2526)		Plasebo (n=2524)		Müalicənin Müqayisəsi	
	%	Hadisə/ 100 xəstə illik	%	Hadisə/ 100 xəstə illik	HR (95% CI)	<i>p</i> -dəyəri
Total ÜÇ Hospitalizasiyaları		38.3		42.4	0.91 (0.84-0.99)	0.02
İlk ÜÇ hospitalizasiya və bütün-səbəblərə bağlı ölümlər birlikdə	37.9	35.9	40.9	40.1	0.90 (0.83-0.98)	0.02
ÜÇ hospitalizasiyası	27.4		29.6			
Bütün-səbəblərə bağlı ölümlər	10.5		11.3			

KLİNİKİ ƏHƏMİYYƏTLİ YAN TƏSİRLƏR

	Verisiquat		Plasebo		% olaraq fərq vs Plasebo	
	N ₀	(%)	N ₀	(%)	Təxmin (95% CI)	P –dəyəri
Populyasiyadakı xəstələr	2519		2515			
Simptomatik hipotenziya	229	(9.1)	198	(7.9)	1.2 (-0.3–dən 2.8-ə)	0.121
Sinkop	101	(4.0)	87	(3.5)	0.6 (-0.5-dən 1.6-ya)	0.303

Təhlükəsizlik və Düzümlülük

- Simptomatik hipotenziya və sinkopal hallar Verisiquat qrupunda daha çox idi
- Verisiquat qrupunda (7.6%) anemiyaya plasebo qrupu (5.7%) ilə müqayisədə daha çox rast gəlinirdi
- Ciddi yan təsirlər hər iki qrupda da bənzər idi
- Verisiquatın böyrək funksiyasına və ya elektrolitlərə yan təsirləri müşahidə edilmədi
- Tədqiqatın 12-ci ayında 10mg-lıq hədəf dozaya çatma nisbəti: verisiquat (89.2%), plasebo (91.4%)

XÜLASƏ

- Verisiquat plasebodan daha effektiv idi:
 - Kompozit sonlanma nöqtəsi olan KV ölümlərin və ÜÇ hospitalizasiya görə qiymətləndirildiyində (birincili sonlanma nöqtəsi)
 - ÜÇ hospitalizasiyalarına görə qiymətləndirildiyində (ilk və təkrarlayan).
- Bütün səbəblərə bağlı ölümlərdə azalma qeyd edilməsə də,
- KV ölümlərdə istiqamətləndirilmiş şəkildə azalma müşahidə edildi
- NT-proBNP alt qruplarında olan heterogenlik araşdırılmalıdır

NƏTİCƏ

- VICTORIA tədqiqatı daha əvvəlki ÜÇ tədqiqatlarında öz yerini yetərinə tapmayan çox yüksək riskli ÜÇ populyasiyasını tədqiq etmişdir
- Tədqiqat populyasiyasının tamamında ÜÇ pisləşmə epizodu olmuşdu, 86% isə randomizasiyadan ≤ 6 ay əvvəl ÜÇ görə hospitalizasiya edilmişdi.
- Xəstə populyasiyasının 41% NYHA III-IV f.s. idi
- Başlanğıcda orta NT-pro-BNP səviyyələri 2816pg/mL kimi yüksək rəqəmlər idi
- Mütləq risk azalması birincili sonlanma nöqtələri üçün illik olaraq 4.2% olmuşdu
- Nəzərə alsaq ki, Verisiquat gündə 1 dəfə qəbul edilir, titr edilməsi rahatdır, böyrək funksiyası və ya elektrolitlərə nəzarət tələb etmir, ümumi olaraq təhlükəsizdir və dərman qəbulu xəstələr tərəfindən yaxşı keçirilir, bu ÜÇ pisləşməsi epizodları olan xəstələrdə faydalı sayıla bilər