

Program: “Mjekimi i insuficiencës kardiace me fraksion të reduktuar të ejeksionit: një vështrim mbi alternativat e reja të mjekimit” – Moduli II

Përmbajtja

Moduli II

Trajtimet farmakologjike për pacientët me insuficiencë kardiace me fraksion të reduktuar të ejeksionit

- Qëllimet e farmakoterapisë për pacientët me insuficiencë kardiace me fraksion të reduktuar të ejeksionit
- Parimet e përgjithshme të farmakoterapisë për insuficiencën kardiace me fraksion të reduktuar të ejeksionit

Barnat rekomandohen për të gjithë pacientët me insuficiencë kardiace me fraksion të reduktuar të ejeksionit

- Frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës
- Beta-blokuesit
- Antagonistët e receptorit mineralokortikoid
- Receptori i angiotenzinës-frenues i neprilizinës
- Inhibitorët e bashkëtransportuesit 2 natriumi-glukoze

Trajtime të tjera farmakologjike të indikuara në pacientë të përzgjedhur me insuficiencë kardiace të klasës II-IV NYHA me fraksion të reduktuar të ejeksionit

- Diuretikët
- Bllokuesit e receptorit të tipit 1 të angiotenzinës II
- If -frenues kanali
- Kombinimi i hidralazinës dhe izosorbit dinitratit me terapinë konvencionale
- Digoksina
- Përparime të raportuara së fundmi nga provat në dështimin e zemrës me fraksion të reduktuar të nxjerrjes
- Stimuluesit e guanilate ciklazës së tretshme
- Aktivizuesi i kardiakmiozinës

Një vështrim i hollësishëm mbi alternativat më të reja për trajtimin e insuficiencës kardiace me fraksion të reduktuar të ejeksionit

- Vericiguat një stimuluesit i guanilate ciklazës së tretshme për trajtimin e IKFEr
- Omecantiv mecarbili si aktivizues i kardiak-miozinës

- **Trajtimet farmakologjike për pacientët me insuficiencë kardiake me ejsion fraksion ejsioni të reduktuar**

- **Qëllimet e farmakoterapisë për pacientët me insuficiencë kardiake me fraksion ejsioni të reduktuar¹**

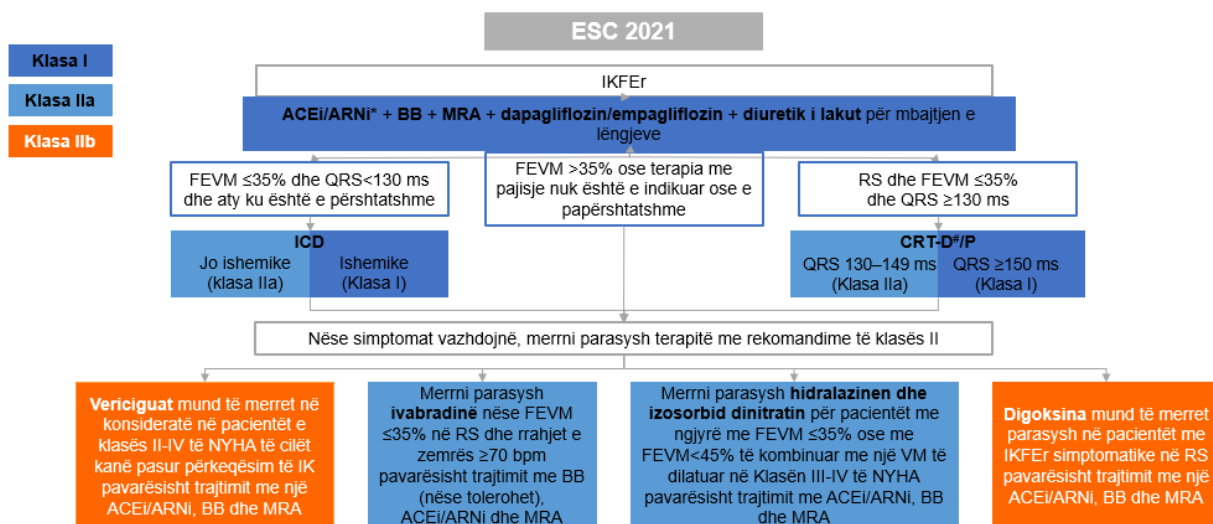
Farmakoterapia është baza e trajtimit për IK-FEr dhe duhet të zbatohet përpara se të merret në konsideratë terapia me pajisje, si dhe krahas ndërhyrjeve jofarmakologjike.

Ka tre qëllime kryesore të trajtimit për pacientët me IK-FEr: (i) reduktimi i vdekshmërisë, (ii) parandalimi i hospitalizimeve të përsëritura për shkak të përkeqësimit të IK dhe (iii) përmirësimi i statusit klinik, kapacitetit funksional dhe cilësisë së jetës.¹

Figura më poshtë përshkruan algoritmin për strategjinë e trajtimit, duke përfshirë barnat dhe pajisjet te pacientët me IK-FEr, për treguesit e klasës I për reduktimin e vdekshmërisë (nga çdo shkak, ose nga shkaqe KV). Më poshtë gjeni të përmbledhura rekomandimet për çdo trajtim.¹

Rekomandimet ESC 2021 për trajtimin e pacientëve me IKFER¹

Rekomandimet ESC 2021 për trajtimin e pacientëve me IKFER



*ARNi rekomandohet si zëvendësim për ACEi; një ARB rekomandohet në pacientët që nuk mund të tolerojnë një ACEi ose ARNi (Klasa I, niveli B).
*Kur është e pershtatshme.

ACEi, frenues i enzimës konvertuese të angiotenzinës; ARB, bllokues i receptorit të angiotenzinës; ARNi, frenues i receptorit të angiotenzinës – frenues i neprilizinës; BB, beta bllokues; bpm, rrahje në minutë; CRT-D, terapi risinkronizimi kardiak me defibrilator; CRT-P, terapi risinkronizimi kardiak me stimulus kardiak; ESC, Shoqata Evropiane e Kardiologjisë; IK, insuficiencë kardiake; IKFER, insuficiencë kardiake me fraksion të ejsionit të reduktuar; ICD, defibrilator kardioverter të implantueshëm; VM, ventriculli i majtë; FEVM, fraksioni i ejsionit të ventrikullit të majtë; MRA, antagonist i receptorit mineralokortikoid; NYHA, Shoqata e Zembrës së Nju Jorkut; RS, ritmi sinus.

McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

- **Parimet e përgjithshme të farmakoterapisë për insuficiencën kardiale me fraksion ejeksioni të reduktuar**

Modulimi i reninë-angiotensinë-aldosteronit (RAAS) dhe sistemeve nervore simpatike me inhibitorët e enzimës konvertuese të angiotensinës (ACE-I) ose një inhibitor të receptorëve të angiotensinës dhe të neprilizinës (ARNI), beta-blokues dhe antagonistë të receptorëve mineralokortikoidë (MRA) ka treguar se përmirëson mbijetesën, redukton rrezikun e hospitalizimeve për IK dhe redukton simptomat te pacientët me IK-FEr. Këto barna shërbejnë si themelet e farmakoterapisë për pacientët me IK-FEr. Treshja prej një ACE-I/ARNI, një beta-blokuesi dhe një MRA rekomandohet si terapi bazë për këta pacientë, përveç nëse barnat kundërlindohen ose nuk tolerohen.²⁻⁴ Doza e tyre e titrimit duhet të rritet sa dozat e përdorura në studimet klinike (ose sa dozat e toleruara maksimalisht, nëse kjo nuk është e mundur). Ky udhërrëfyes rekomandon gjithsesi përdorimin e ARNI si një zëvendësues të ACE-I te pacientët e përshtatshëm që vazhdojnë të mbeten simptomatikë kur trajtohen me ACE-I, beta-blokues dhe terapi MRA; megjithatë, një ARNI mund të konsiderohet si terapi e linjës së parë në vend të një ACE-I.^{5,6} Bllokuesit e receptorit të angiotensinës (ARB-të) luajnë gjithsesi një rol te personat që nuk e tolerojnë ACE-I ose ARNI.

Dapagliflozina dhe empagliflozina, inhibitorë të bashkëtransportuesit 2 të natrium-glukozës (SGLT2), që iu shtuan terapisë me ACE-I/ARNI/beta-blokues/MRA, redukton rrezikun e vdekjes nga shkaqe KV dhe përkeqësimin e IK te pacientët me IK-FEr.^{7,8} Nëse nuk kundërlindohen ose nuk tolerohen, dapagliflozina ose empagliflozina rekomandohen për të gjithë pacientët me IK-FEr të trajtuar më parë me ACE-I/ARNI, një beta-blokues dhe një MRA, pavarësisht nëse kanë ose jo diabet.

Për pacientë të zgjedhur me IK-FEr mund të përdoren barna të tjera.

- **Barnat e rekomanduara tek të gjithë pacientët me insuficiencë kardiale me fraksion ejeksioni të reduktuar**

Inhibitorët e enzimës konvertuese të angiotensinës

ACE-I-të ishin klasa e parë e barnave që treguan se reduktojnë vdekshmërinë dhe sëmundshmërinë te pacientët me IK-FEr.⁹⁻¹² Gjithashtu, ato kanë treguar se përmirësojnë simptomat.¹⁰ Ato rekomandohen tek të gjithë pacientët, përveç nëse kundërlindohen ose nuk tolerohen. Dozat e tyre të titrimit duhet të rriten në maksimumin e toleruar të rekomanduar.

Beta-blokuesit

Beta-blokuesit kanë treguar se reduktojnë vdekshmërinë dhe sëmundshmërinë te pacientët me IK-FEr krahas trajtimit me ACE-I dhe diuretikë.¹³⁻¹⁹ Gjithashtu, përmirësojnë simptomat.²⁰ Ekziston një konsensus që ACE-I dhe beta-blokuesit mund të fillohen së bashku sapo të përcaktohet diagnoza e IK-FEr simptomatike. Nuk ka prova që mbështesin fillimin e një beta-blokuesi përpara një ACE-I dhe e anasjellta.²¹ Beta-blokuesit duhet të fillohen te pacientët klinikisht të stabilizuar, euvolemikë, me një dozë të ulët dhe që rritet gradualisht deri në dozën maksimale të toleruar. Te pacientët e

shtruar me IKA, beta-blokuesit duhet të fillohen me kujdes në spital, pasi pacienti të ketë arritur qëndrueshmërinë hemodinamike.

Meta-analiza e të dhënave individuale të një pacienti e të gjitha studimeve kryesore me beta-blokues në IK-FER nuk ka treguar asnjë përfitim lidhur me shtrimet në spital dhe vdekshmërinë në nëngrupin e pacientëve me IK-FER me FA.²²

Megjithatë, meqë kjo është një analizë retrospektive e nëngrupit dhe për shkak se beta-blokuesit nuk e rrisin rrezikun, komiteti udhëzues vendosi të mos bëjë një rekomandim të veçantë në bazë të ritmit të zemrës.

Antagonistët e receptorit mineralokortikoid

MRA-të (spironolaktoni ose eplerenoni) rekomandohen krahas një ACE-I dhe një beta-blokuesi, tek të gjithë pacientët me IK-FER për reduktimin e vdekshmërisë dhe rrezikut të hospitalizimit për shkak të IK.^{23,24} Ato përmirësojnë gjithashtu simptomat.²³ MRA-të bllokojnë receptorët që lidhin aldosteronin dhe, me shkallë të ndryshme afiniteti, receptorë të tjerë të hormoneve steroide (p.sh. kortikosteroide dhe androgjene). Eplerenoni është më specifik për bllokimin e aldosteronit dhe, për rrjedhojë, shkakton gjinekomasti më të ulët. Duhet treguar kujdes kur MRA-të përdoren në pacientë me dëmtim të funksionit renal dhe te personat me përqendrim të kaliumit në serum >5,0 mmol/L.

Inhibitori i receptorëve të angiotensinës dhe të neprilizinës

Në studimin PARADIGM-HF, sacubitrili/valsartani, një ARNI, ka treguar të ishte më i mirë se enalaprilin në reduktimin e hospitalizimeve për shkak të përkeqësimit të IK, vdekshmërisë për shkaqe KV dhe vdekshmërisë nga çdo lloj shkak te pacientët ambulatorë me IK-FER me FEVM <_40% (ndryshuar në <_35% gjatë studimit). Pacientët në studim kishin përqendrim të rritura të NP plazmatike, një eGFR >_30 mL/min/1,73 m² dhe mund të toleronin enalaprilin dhe më pas sacubitrilin/valsartanin gjatë periudhës së përzgjedhjes.⁴ Përfitimet shtesë të sacubitrilit/valsartanit përfshinin përmirësimin e simptomave dhe cilësisë së jetës,⁴ reduktimin e incidencës së diabetit që kërkon trajtim me insulinë,²⁵ dhe reduktimin e uljes në eGFR,²⁶ si edhe një frekuencë hiperkalemie të reduktuar.²⁷ Gjithashtu, përdorimi i sacubitrilit/valsartanit mund të lejojë një reduktim të kërkesës për diuretikë të ansës.²⁸ Hipotensioni simptomatik u raportua më shpesh te pacientët e trajtuar me sacubitril/valsartan krahasuar me ata të trajtuar me enalaprilin, por pavarësisht shfaqjes së hipotensionit, këta pacientë patën gjithashtu përfitime klinike nga terapia me sacubitril/valsartan.^{27,29}

Prandaj, rekomandohet që një ACE-I ose ARB të zëvendësohet me sacubitril/valsartan te pacientët ambulatorë me IK-FER, që mbeten simptomatikë pavarësisht trajtimit optimal të përshkruar më lart. Dy studime kanë shqyrtuar përdorimin e ARNI te pacientët e hospitalizuar, disa prej të cilëve nuk janë trajtuar më parë me ACE-I. Fillimi i barit në këtë mjedis duket i sigurt dhe redukton vdekjen pasuese për shkaqe KV ose hospitalizimet për IK me 42% krahasuar me enalaprilin.^{5,6,30} Si i tillë, mund të konsiderohet fillimi i trajtimit me sacubitril/valsartan te pacientët paekspozuar ndaj ACE-I (pra, rishtazi) me IK-FER (klasa IIb e rekomandimit, niveli B i provës). Pacientët që kanë filluar trajtimin me sacubitril/valsartan duhet të kenë presion gjaku (PGJ) të përshtatshëm dhe eGFR >_30 mL/min/1,73 m². Për të minimizuar rrezikun e angioedemës, kërkohet një periudhë prej të paktën 36 orësh pa medikamente pas terapisë me ACE-I.

Inhibitorët e bashkëtransportuesit 2 të natrium-glukozës

Studimi DAPA-HF hulumtoi efektet afatgjata të dapagliflozinës (inhibitori SGLT2) krahasuar me placebo krahas terapisë mjekësore optimale (TMO), në sëmundshmërinë dhe vdekshmërinë e pacientëve ambulatorë me IK-FEr.⁷ Pacientët u përfshinë në studim nëse i përkisnin Klasës II - IV sipas NYHA dhe kishin FEVM < 40% pavarësisht terapisë optimale standarde. Pacientët duhet të kishin gjithashtu NT-proBNP plazmatike të rritur dhe eGFR > 30 mL/min/1,73 m².⁷

Terapia me dapagliflozinë rezultoi në një reduktim prej 26% në pikën parësore përfundimtare të studimit: një përbërje e përkeqësimit të IK (hospitalizim ose vizitë urgjente që rezulton në terapi intravenoze për IK) ose vdekjes për shkaqe KV. Të dy këta komponentë u reduktuan ndjeshëm. Për më tepër, dapagliflozina reduktoi vdekshmërinë nga çdo lloj shkak, lehtësoi simptomat e IK, përmirësoi funksionin fizik dhe cilësinë e jetës te pacientët me IK-FEr simptomatike.³¹

Përfitimet u vërejtën menjëherë pas fillimit të dapagliflozinës dhe reduktimi absolut i rrezikut ishte i madh. U vërejtën përfitime në mbijetesë në të njëjtën masë te pacientët me IK-FEr me ose pa diabet, si dhe në të gjithë spektrin e plotë të vlerave të HbA1c.⁷

Në vijim, studimi EMPEROR-Reduced zbuloi se empagliflozina reduktoi me 25% pikën parësore përfundimtare të kombinuar të vdekjes nga shkaqe KV ose hospitalizimit për IK te pacientët me simptoma të klasës II-IV sipas NYHA dhe FEVM < 40% pavarësisht TOS.⁸ Ky studim përfshiu pacientë me eGFR > 20 mL/min/1,73 m² dhe pati gjithashtu një reduktim në uljen e eGFR te individët që merrnin empagliflozinë. U shoqërua gjithashtu me një përmirësim të cilësisë së jetës.³² Megjithëse nuk pati një reduktim të ndjeshëm në vdekshmërinë nga shkaqe KV në studimin EMPEROR-Reduced, një meta-analizë e kohëve të fundit e studimeve DAPA-HF dhe EMPEROR-Reduced nuk zbuloi asnjë heterogjenitet në vdekshmërinë nga shkaqe KV.³³ Prandaj, dapagliflozina ose empagliflozina rekomandohen krahas TMO me një ACE-I/ARNI, një beta-blokues dhe një MRA, për pacientët me IK-FEr pavarësisht gjendjes së diabetit. Veçoritë diuretike/natriuretike të inhibitorëve SGLT2 mund të ofrojnë përfitime shtesë në reduktimin e kongestionit dhe mund të mundësojnë reduktimin e kërkesës për diuretikë të ansës.³⁴

Gjithashtu, është studiuar kombinimi i inhibitorëve SGLT-1 dhe 2, sotagliflozinës, te pacientët me diabet të hospitalizuar nga IK. Bari reduktoi vdekjen nga shkaqe KV dhe hospitalizimin për IK.³⁵ Kjo është trajtuar në mënyrë të hollësishme në seksionet mbi IKA dhe sëmundjet shoqëruese.

Terapia me inhibitorë SGLT2 mund të rritë rrezikun e përsëritjes së infeksioneve mykotike të organeve gjinitale. Një reduktim i lehtë në eGFR pas fillimit të trajtimit është i pritshëm dhe i kthyeshem dhe nuk duhet të çojë në ndërprerje të parakohshme të barit.

- **Barna të tjera të rekomanduara ose që duhen konsideruar te pacientë të zgjedhur me insuficiencë kardiake me fraksion ejectioni të reduktuar**

Diuretikët

Diuretikët e ansës rekomandohen për reduktimin e shenjave dhe/ose simptomave të kongestionet te pacientët me IK-FEr. Cilësia e studimeve në lidhje me diuretikët është e ulët dhe efektet e tyre mbi sëmundshmëri dhe vdekshmëri nuk janë studiuar në SRK (studimin e randomizuar të kontrolluar). Megjithatë, duhet kujtuar gjithashtu se studimet kryesore për trajtimet që modifikojnë sëmundjen e

IK-FER u kryen me përdorim të lartë të pandërprerë të terapisë me diuretikë të ansës. Një meta-analizë ka treguar se te pacientët me IK-FER, diuretikët e ansës dhe tiazidikë duket se reduktojnë rrezikun e vdekjes dhe përkeqësimin e IK krahasuar me një placebo dhe krahasuar me një kontroll aktiv, diuretikët përmirësojnë aftësinë për të bërë ushtrime.³⁶

Diuretikët e ansës prodhojnë një diurezë më intensive dhe më të shkurtër sesa tiazidet, megjithëse ato veprojnë në mënyrë sinergjike (bllokimi sekuencial i nefroneve) dhe kombinimi mund të përdoret për të trajtuar rezistencën ndaj diuretikëve.

Megjithatë, këto efekte anësore janë më të mundshme dhe këto kombinime duhet të përdoren vetëm me kujdes. Kini parasysh që ARNI, MRA-të dhe inhibitorët e SGLT2 mund të kenë gjithashtu veti diuretike.^{28,44}

Qëllimi i terapisë me diuretikë është arritja dhe ruajtja e euvolemisë me dozën më të ulët të diuretikëve. Te disa pacientë me euvolemi/hipovolemi, përdorimi i barit diuretik mund të reduktohet ose të ndërpritet.⁴⁵ Pacientët duhen udhëzuar ta rregullojnë vetë dozën e diuretikëve bazuar në monitorimin e simptomave/shenjave të kongjestionit dhe në matjet ditore të peshës.

Blokuesit e receptorëve të angiotensinës II të llojit I

Vendi i ARB-ve në menaxhimin e IK-FER ka ndryshuar gjatë viteve të fundit. Tanimë ato rekomandohen për pacientët që nuk mund të tolerojnë ACE-I ose ARNI për shkak të efekteve anësore të rënda. Në studimin CHARM-Alternative, candesartan reduktoi vdekjet nga shkaqe KV dhe hospitalizimet për IK te pacientët që nuk ishin duke marrë një ACE-I për shkak të intolerancës së mëparshme.³⁷ Valsartani, krahas terapisë së zakonshme, duke përfshirë ACE-I, reduktoi hospitalizimet për IK në studimin Val-HeFT.⁴⁷ Megjithatë, asnjë ARB nuk ka reduktuar vdekshmërinë nga të gjitha llojet e shkaqeve në asnjë studim.

Inhibitori i kanalit If

Ivabradina ngadalëson ritmin e zemrës duke frenuar kanalën If në nyjën e sinusit ndaj dhe është efektive vetëm te pacientët në ritëm sinusal. Ivabradina reduktoi pikën përfundimtare të kombinuar të vdekshmërisë nga shkaqe KV dhe hospitalizimet për IK te pacientët me IK-FER me FEVM <_35%, me hospitalizime për IK në 12 muajt e fundit, në ritëm sinusal (RS) dhe me ritëm kardiak >_70 b.p.m. që trajtoheshin me terapi të bazuar në prova, duke përfshirë një ACE-I (ose ARB), një beta-blokues dhe një MRA.^{38,39} Rekomandimi bazohet në ritmin kardiak prej >_70 b.p.m. të përdorur në studimin SHIFT. Megjithatë, Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) miratoi ivabradinën për përdorim në Evropë te pacientët me IK-FER me LVEF <_35% dhe në RS me ritëm kardiak në qetësi >_75 b.p.m., për shkak se në këtë grup ivabradina dha një përfitim në mbijetesë⁴⁶ bazuar në një analizë retrospektive të nëngrupit. Përpara se të merret në konsideratë ivabradina, duhet bërë çdo përpjekje për të filluar dhe rritur dozën e titrimit të terapisë me beta-blokues sipas protokollit të rekomanduar/dozave maksimale të toleruara.

Kombinimi i hidralazinës dhe dinitratit të izosorbidit

Nuk ka asnjë provë të qartë që sugjeron përdorimin e terapisë së kombinuar me dozë fikse tek të gjithë pacientët me IK-FER. Një studim i vogël i kryer te pacientët e vetidentifikuar si persona me

ngjyrë tregoi se shtimi i kombinimit të hidralazinës me dinitratin e izosorbidit në terapinë konvencionale (një ACE-I, një beta-blokues dhe një MRA) reduktoi vdekshmërinë dhe hospitalizimet për IK te pacientët me IK-FEr dhe klasat III_IV të NYHA.⁴¹

Këto rezultate janë të vështira për t'u transferuar te pacientët e racave ose origjinave të tjera etnike. Gjithashtu, përdorimi i një kombinimi të hidralazinës dhe dinitratit të izosorbidit mund të merret në konsideratë te pacientët simptomatikë me IK-FEr, të cilët nuk mund të tolerojnë asnjë nga ACE-I, ARNI, ose një ARB (ose nëse janë të kundërlindura) për të reduktuar vdekshmërinë. Megjithatë, ky rekomandim bazohet në rezultatet e studimit të përbashkët relativisht të vogël të Administratës së Veteranëve, i cili përfshiu vetëm pacientë meshkuj me IK-FEr simptomatike që po trajtoheshin me digoksinë dhe diuretikë.⁴²

Digoksina

Digoksina mund të merret në konsideratë te pacientët me IK-FEr në RS për të reduktuar rrezikun e hospitalizimit,⁴³ megjithëse efekti i saj te personat me trajtim rutinë me beta-blokues nuk është testuar. Në studimin DIG, efekti i përgjithshëm i digoksinës në vdekshmëri ishte neutral.

Efektet e digoksinës te pacientët me IK-FEr dhe FA (fibrilacion atrial) nuk janë studiuar ende në SRK. Disa studime kanë sugjeruar një rrezik të mundshëm më të lartë të ngjarjeve te pacientët me FA që marrin digoksinë,^{48,49} ndërsa një meta-analizë tjetër jo e bazuar në SRK arriti në përfundimin se digoksina nuk ka asnjë efekt të dëmshëm në vdekshmërinë e pacientëve me FA dhe IK, shumica e të cilëve kishin IK-FEr.⁵⁰ Prandaj, te pacientët me IK simptomatike dhe FA, digoksina mund të jetë e dobishme për trajtimin e pacientëve me IK-FEr dhe FA me ritëm ventrikular të shpejtë, kur nuk mund të përdoren opsione të tjera terapeutike.^{49,51-54}

Digoksina ka një dritare terapeutike të ngushtë, prandaj, nivelet duhet të kontrollohen duke synuar një përqendrim të digoksinës në serum <1,2 ng/mL.^{55,56}

Duhet treguar kujdes kur ajo përdoret te femrat, të moshuarit, subjektet shëndetligë, hipokalemikë dhe të kequshqyer. Digoksina mund të merret në konsideratë te pacientët me funksion renal të reduktuar. Aktualisht, po hulumtohet përdorimi i digoksinës në IK dhe RS.⁵⁷

- **Përparimet e raportuara së fundmi nga studimet e insuficiencës kardiake me fraksion ejeksioni të reduktuar**

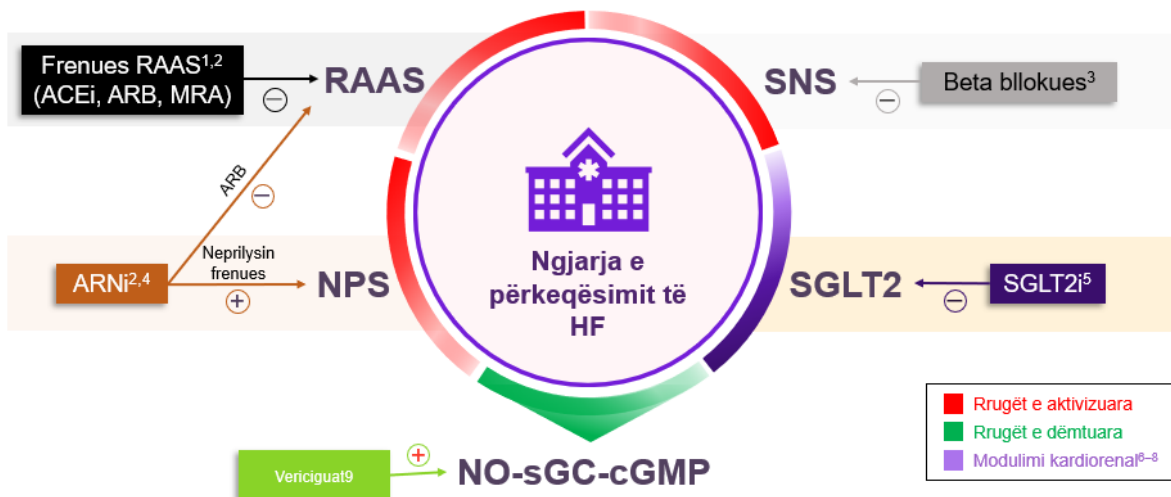
Stimuluesi i guanilat ciklazës së tretshme

Studimi VICTORIA vlerësoi efektshmërinë dhe sigurinë marrjes së stimuluesit të guanilat ciklazës së tretshme nga goja, vericiguatit, te pacientët me FE të reduktuar dhe IKD (insuficiencë kardiake të dekompensuar) të kohëve të fundit. Incidenca e pikës përfundimtare parësore të vdekjes nga shkaqe KV ose hospitalizimit për IK ishte më e ulët te personat që morën vericiguat krahasuar me ata që morën placebo.⁴⁰ Nuk pati reduktim të vdekshmërisë as nga të gjitha llojet e shkaqeve, as nga shkaqe KV. Prandaj, vericiguati mund të merret në konsideratë, krahas terapisë standarde për IK-FEr, për të reduktuar rrezikun e vdekshmërisë nga shkaqe IK dhe hospitalizimet për IK.

Aktivizuesi i miosinës kardiake

Studimi GALACTIC-HF vlerësoi efektshmërinë dhe sigurinë e aktivizuesit të miosinës kardiake, omecantiv-mecarbil, te pacientët me IK-FEr, pacientët e regjistruar me shtrim dhe ambulatorë. Pika përfundimtare parësore e ngjarjes së parë IK ose vdekjes nga shkaqe KV u reduktua me 8%. Nuk pati asnjë reduktim të konsiderueshëm në vdekshmërinë nga shkaqe KV. Aktualisht, ky bar nuk është i licencuar për përdorim për IK. Megjithatë, në të ardhmen mund të jetë e mundur marrja e tij në konsideratë krahas terapisë standarde për IK-FEr për të reduktuar rrezikun e vdekshmërisë nga shkaqe KV dhe hospitalizimin për IK.⁵⁸

Së bashku, terapitë e IK synojnë një sërë rrugësh, duke synuar të përmirësojnë rezultatet në Insuficiencë kardiake me fraksion ejectioni të reduktuar¹⁻⁷



ACEi, frenues i enzimës konvertuese të angiotenzinës; ARB, bllokues i receptorit të angiotenzinës; ARNi, frenues i receptorit të angiotenzinës – frenues i neprilizinës; cGMP, guanozine monofosfat ciklik; HF, dështimi i zemrës; IKFEr, insuficiencë kardiake me fraksion ejectioni të reduktuar; MRA, antagonist i receptorit mineralokortikoid; NO, oksid nitrik; NPS, sistemi peptid natriuretik; RAAS, sistemi renin-angiotensin-aldosterone; SGC, ciklazë guanilate e tretshme; SGLT2, bashkëtransportues natrium-glukoze 2; SGLT2i, frenues bashkëtransportues 2 natrium-glukoze; SNS, sistemi nervor simpatik.
Referencat: 1. njeni DL et al. Braunwald-it Sëmundjet e zemrës: Një libër shkollor i mjekësisë kardiovaskulare. 10 edn. Elsevier/Saunders, 2015; 2. Yanoy CW et al. J Am Coll Kardiol 2017;70:778–803; 3. Triposkiadis F et al. J Am Coll Kardiol 2009; 64: 1747–1762; 4. Ponikowski P et al. euro J Dështimi i zemrës 2016; 18:891–875; 5. Matsumura K, Sugura T. Ultratinguj kardiovaskular 2019; 17:28; 6. Braunwald DHE. N Engl J Med 2022; 386: 2024–2034; 7. Lopaschuk GD, Verma S. JACC Themelore Përkth Shkenoë 2020; 6:632-644; 8. Herrington WG et al. Eur Heart J Dështon 2021; 23: 1260–1276; 9. Armstrong PW et al. Dështimi i zemrës JACC 2018; 6:98–104.

Dozat e rekomanduara të këtyre barnave për IK jepen në tabelën më poshtë.

Doza të bazuara në studime të barnave modifikuese të sëmundje në studimet kryesore të rastësishme në pacientët me insuficiencë kardiake me fraksion të reduktuar të ejsionit

	Doza e fillimit	Doza target
ACE-I		
Captopril ^a	6.25 mg <i>t.i.d.</i>	50 mg <i>t.i.d.</i>
Enalapril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	10–20 mg <i>b.i.d.</i>
Lisinopril ^b	2.5–5 mg <i>o.d.</i>	20–35 mg <i>o.d.</i>
Ramipril	2.5 mg <i>b.i.d.</i>	5 mg <i>b.i.d.</i>
Trandolapril ^a	0.5 mg <i>o.d.</i>	4 mg <i>o.d.</i>
ARNI		
Sacubitril/valsartan	49/51 mg <i>b.i.d.</i> ^c	97/103 mg <i>b.i.d.</i>
Beta-blockers		
Bisoprolol	1.25 mg <i>a.d.</i>	10 mg <i>a.d.</i>
Carvedilol	3.125 mg <i>b.i.d.</i>	25 mg <i>b.i.d.</i> ^e
Metoprolol succinate (CR/XL)	12.5–25 mg <i>o.d.</i>	200 mg <i>a.d.</i>
Nebivolol ^d	1.25 mg <i>a.d.</i>	10 mg <i>a.d.</i>
MRA		
Eplerenone	25 mg <i>o.d.</i>	50 mg <i>a.d.</i>
Spirolactone	25 mg <i>o.d.</i> ^f	50 mg <i>a.d.</i>
SGLT2 inhibitor		
Dapagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>a.d.</i>
Empagliflozin	10 mg <i>o.d.</i>	10 mg <i>a.d.</i>
Other agents		
Candesartan	4 mg <i>o.d.</i>	32 mg <i>a.d.</i>
Losartan	50 mg <i>o.d.</i>	150 mg <i>a.d.</i>
Valsartan	40 mg <i>b.i.d.</i>	160 mg <i>b.i.d.</i>
Ivabradine	5 mg <i>b.i.d.</i>	7.5 mg <i>b.i.d.</i>
Vericiguat	2.5 mg <i>a.d.</i>	10 mg <i>a.d.</i>
Digoxin	62.5 µg <i>o.d.</i>	250 µg <i>o.d.</i>
Hydralazine/ Isosorbide dinitrate	37.5 mg <i>t.i.d.</i> /20 mg <i>t.i.d.</i>	75 mg <i>t.i.d.</i> /40 mg <i>t.i.d.</i>

ACE-I = frenues i enzimës konvertuese të angiotenzinës; ARNI = frenues i receptorit të angiotenzinës-nepirilizinës; bid = bis in die (dy herë në ditë); CR = çlirim i kontrolluar; CV = kardiovaskulare; MRA = antagonist i receptorit mineralokortikoid; od = omne in die (një herë në ditë); SGLT2 = bashkëtransportues natriumi-glukozë 2; tid = ter në die (tri herë në ditë); XL = lëshim i zgjatur.

a Tregon një ACE-I ku objektivi i dozimit rrjedh nga studimet pas infarkt të miokardit.

b Tregon barna ku është treguar se një dozë më e lartë redukton sëmundshmërinë/vdekshmërinë krahasuar me një dozë më të ulët të të njëjtit medikament, por nuk ka një studim thelbësor të rastësishëm, të kontrolluar me placebo dhe doza optimale është e pasigurt.

c Sacubitril/valsartan mund të ketë një dozë fillestare opsionale më të ulët prej 24/26 mg dy herë në ditë për ata me një histori të hipotensionit simptomatik.

d Tregon një trajtim që nuk është treguar për të reduktuar vdekjen nga shkaqe kardiovaskulare ose vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet në pacientët me insuficiencë kardiake (ose është treguar të jetë jo inferior ndaj një trajtimi që e bën këtë).

Pacientët me peshë mbi 85 kg mund t'u jepet një dozë maksimale prej 50 mg dy herë në ditë.

fSpironolactone ka një dozë fillestare opsionale prej 12,5 mg në pacientët ku statusi i veshkave ose hiperkalemia kërkojnë kujdes.

Udhëzimet ESC rekomandojnë administrimin e terapive orale përpara daljes nga spitali ose në një vizitë të hershme pasuese¹

Rekomandimet ESC 2021 për ndjekjen para daljes dhe të hershme pas daljes nga spitali të pacientëve të shtruar në spital për HF akut

Rekomandime	Klasa	Niveli
Rekomandohet që pacientët e shtruar në spital për IK të vlerësohen me kujdes për të përjashtuar shenjat e vazhdueshme të kongjestionit përpara daljes dhe për të optimizuar trajtimin oral	I	C
Rekomandohet që Trajtimi mjekësor oral i bazuar në dëshmi të administrohet përpara daljes nga spitali	I	C
Vizita pasuese e hershme rekomandohet 1-2 javë pas daljes nga spitali për të vlerësuar shenjat e kongjestionit, tolerancën ndaj barnave dhe fillimin dhe/ose titrimin e terapisë së bazuar në dëshmi	I	C
Karboksimaltoza e hekurit duhet të merret parasysht për mungesë hekuri, e përcaktuar si ferritinë serike <100 ng/ml ose ferritinë serike 100-299 ng/ml me TSAT <20%, për të përmirësuar simptomat dhe për të reduktuar shtrimet në spital.	Ila	B

ESC, Shoqata Evropiane e Kardiologjisë; IK insuficiencë e zemrës; TSAT, ngopje me transferrinë.
Referenca: 1. McDonagh TA et al. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.

Një vështrim i hollësishëm mbi alternativat më të reja për trajtimin e insuficiencës kardiake me fraksion të reduktuar të ejsionit

Më poshtë shpjegohen me detaje përfaqësuesit e dy klasave më të reja të barnave për mjekimin e insuficiencës kardiake: stimulues i tretshëm i guanilate ciklazës dhe aktivizuesi i kardiakmiozinës

- **Vericiguat një stimuluesit i guanilate ciklazës së tretshme për trajtimin e IKFEr**

Indikacionet terapeutike

Vericiguat indikohet për trajtimin e insuficiencës kardiake kronike simptomatike te pacientët e rritur me ulje të fraksionit të ejsionit, që janë stabilizuar pas një ngjarjeje të fundit dekompsimi që kërkon terapi IV⁵⁹

Posologjia dhe mënyra e administrimit⁵⁹

Posologjia

Vericiguat administrohet bashkë me terapi të tjera të insuficiencës kardiake.

Përpara fillimit të vericiguat, duhet bërë kujdes për të optimizuar gjendjen e vëllimit dhe terapinë me diuretikë për të stabilizuar pacientët pas ngjarjes së dekompsimit, në veçanti në pacientët me nivele shumë të larta të NT-proBNP.

Doza e rekomanduar fillestare është 2,5 mg vericiguat një herë në ditë. Doza duhet dyfishuar rreth çdo 2 javë për të arritur dozën e synuar të mbajtjes prej 10 mg një herë në ditë, sipas tolerimit nga pacienti.

Nëse pacientët hasin probleme tolerueshmërie (hipotension simptomatik ose presion sistolik të gjakut [SBP] nën 90 mmHg), rekomandohet ulja e përkohshme e titrimit ose ndërprerja e vericiguat.

Trajtimi nuk duhet nisur në pacientë me SBP <100 mmHg

Nuk nevojitet rregullim i dozës për pacientët e moshuar

Nuk nevojitet rregullim i dozës në pacientët me normë të llogaritur të filtrimit glomerular (eGFR)

>15 mL/min/1,73 m² (pa dializë). Trajtimi me vericiguat nuk rekomandohet në pacientët me eGFR <15 mL/min/1,73 m² në nisje të trajtimit apo ata në dializë.

Nuk nevojitet rregullim i dozës te pacientët me dëmtim hepatic të lehtë ose të moderuar. Trajtimi me vericiguat nuk rekomandohet te pacientët me dëmtim hepatic të rëndë.

Siguria dhe efikasiteti i vericiguat te fëmijët dhe adoleshentët nën 18 vjeç nuk janë përcaktuar ende. Nuk disponohen të dhëna klinike. Në studime joklinike janë vënë re efekte të padëshiruara të rritjes së kockës.

Kundërindikacionet⁵⁹

Përdorimi i njëkohshëm me stimulues të tjerë të guanilat ciklazës së tretshme (sGC), si për shembull riociguat.

Paralajmërimi të veçanta dhe masa paraprake për përdorimin⁵⁹

Vericiguat mund të shkaktojë hipotension simptomatik. Pacientët me presion sistolik të gjakut më të vogël se 100 mmHg ose me hipotension simptomatik në nisje të trajtimit nuk janë studiuar.

Gjasa për hipotension simptomatik duhet konsideruar në pacientët me hipovolemi, obstruksion të rëndë dalës të ventrikulit të majtë, hipotension në gjendje pushimi, disfunksion autonomik, histori hipotensionit ose trajtim të njëkohshëm me barna antihipertensive ose nitrate organike. Nëse pacientët hasin probleme tolerueshmërie (hipotension simptomatik ose SBP nën 90 mmHg), rekomandohet ulja e përkohshme e titrimit ose ndërprerja e vericiguat.

Përdorimi i njëkohshëm i vericiguat dhe inhibitorëve të PDE5, si për shembull sildenafil, nuk është studiuar në pacientët me insuficiencë kardiake dhe për rrjedhojë nuk rekomandohet për shkak të rrezikut potencial të shtuar për hipotension simptomatik.

Pacientët me eGFR <15 mL/min/1,73 m² në nisje të trajtimit ose në dializë nuk janë studiuar, prandaj trajtimi me vericiguat nuk rekomandohet në këta pacientë.

Pacientët me dëmtim të rëndë hepatic nuk janë studiuar, prandaj trajtimi me vericiguat nuk rekomandohet në këta pacientë.

Ndërveprimi me barnat e tjera dhe forma të tjera ndërveprimi⁵⁹

Ndërveprimet farmakodinamike

Bashkadministrimi i vericiguat me lëndë aktive hemodinamike nuk ka rezultuar në më shumë se një efekt shtesë. Përveç kësaj, vericiguat ka ulur presionin sistolik të gjakut me rreth 1 deri në 2 mmHg kur është bashkadministruar me barna të tjera të përdorura në pacientët me insuficiencë kardiake.

Stimuluesit e tjerë të guanilat ciklazës së tretshme (sGC)

Vericiguat kundërindikohet në pacientët me përdorim të njëkohshëm të stimuluesve të tjerë të guanilat ciklazës së tretshme (sGC), si për shembull riociguat.

Inhibitorët e PDE5

Shtimi i dozave të vetme të sildenafil (25, 50, ose 100 mg) në disa doza të vericiguat (10 mg) një herë në ditë në subjektet e shëndetshme është shoqëruar me ulje shtesë të presionit të gjakut (PGJ) në gjendje të ulur më pak se ose të barabartë me 5,4 mmHg (PGJ sistolik/diastolik, presioni arterial mesatar krahasuar me marrjen vetëm të vericiguat. Nuk është vërejtur asnjë tendencë e varur nga doza, me dozat e ndryshme të sildenafil.

Bashkadministrimi nuk është shoqëruar me një efekt klinikisht të rëndësishëm në ekspozimin (AUC dhe $C_{maks.}$) e secilit bar.

Përdorimi i njëkohshëm i vericiguat dhe inhibitorëve të PDE5, si për shembull sildenafil, nuk është studiuar në pacientët me insuficiencë kardiake dhe për rrjedhojë nuk rekomandohet për shkak të rrezikut potencial të shtuar për hipotension simptomatik.

Acidi acetilsalicilik

Administrimi i një doze të vetme të vericiguat (15 mg) në subjektet e shëndetshme nuk e ndryshoi efektin e acidit acetilsalicilik (500 mg) në kohën e hemorragjisë ose agregimin e pllakëzave të gjakut. Koha e hemorragjisë ose agregimi i pllakëzave të gjakut nuk ndryshoi nga trajtimi vetëm me vericiguat (15 mg).

Bashkadministrimi i acidit acetilsalicilik nuk është shoqëruar me një efekt klinikisht të rëndësishëm në ekspozimin (AUC dhe $C_{maks.}$) e vericiguat.

Varfarina

Administrimi i disa dozave të vericiguat (10 mg) një herë në ditë në subjektet e shëndetshme nuk e ndryshoi efektin e një doze të vetme varfarine (25 mg) në kohën e protrombinës dhe aktivitetet e faktorëve II, VII dhe X.

Bashkadministrimi nuk është shoqëruar me një efekt klinikisht të rëndësishëm në ekspozimin (AUC dhe $C_{maks.}$) e secilit bar.

Kombinimi i sacubitril/valsartan

Shtimi i disa dozave vericiguat (2,5 mg) në disa doza sacubitril/valsartan (97/103 mg) në subjekte të shëndetshme nuk pati asnjë efekt shtesë në presionin e gjakut në gjendje të ulur, krahasuar me administrimin vetëm të sacubitril/valsartan.

Bashkadministrimi nuk është shoqëruar me një efekt klinikisht të rëndësishëm në ekspozimin (AUC dhe $C_{maks.}$) e secilit bar.

Nitratet organike

Bashkadministrimi i disa dozave vericiguat të rritura në 10 mg një herë në ditë nuk i ndryshoi ndjeshëm efektet e nitrateve me veprim afatshkurtër dhe afatgjatë (sprehj nitroglicerinë dhe izosorbid mononitrati [ISMN]) në presionin e gjakut në gjendje të ulur, te pacientët me sëmundje të arterieve koronare. Në pacientët me insuficiencë kardiake, përdorimi i njëkohshëm i nitrateve me veprim afatshkurtër u tolerua mirë. Përvoja është e kufizuar në përdorimin e njëkohshëm të vericiguat dhe nitrateve me veprim afatgjatë në pacientët me insuficiencë kardiake.

Ndërveprimet farmakokinetike⁵⁹

Vericiguat eliminohet nëpërmjet disa rrugëve te njerëzit. Rruga kryesore është glukuronidimi nëpërmjet UGT1A9 dhe UGT1A1, dhe vericiguat nuk ndikon në farmakokinetikën e barnave të tjerë.

Inhibitorët e UGT1A9/1A1

Vericiguat metabolizohet nga UGT1A9 dhe UGT1A1. Inhibitorët e këtyre UGT-ve mund të rezultojnë në rritje të ekspozimit të vericiguat.

Asnjë efekt klinik i rëndësishëm në ekspozimin ndaj vericiguat nuk është vërejtur kur vericiguat është bashkadministruar me acidin mefenamik (inhibitor i dobët deri në i moderuar i UGT1A9).

Meqë inhibimi i fortë i UGT1A9 apo i kombinimit UGT1A9/1A1 nuk është testuar në studimet klinike të ndërveprimit bar-bar për shkak të mungesës së inhibitorëve në dispozicion, pasojat klinike të bashkadministrit me këto barna aktualisht nuk njihen.

Përdorimi i njëkohshëm me barnat që rrisin pH gastrik

Bashkëtrajtimi me barnat që rrisin pH gastrik, të tilla si inhibitorët e pompës protonike (omeprazol), antagonistët ose antacidet e receptorit të H₂ (hidroksid alumini/hidroksid magnezi) nuk ndikoi ekspozimin e vericiguat kur vericiguat u mor sipas udhëzimeve me ushqimin te pacientët me insuficiencë kardiake.

Asnjë ndërveprim i konsiderueshëm

Administrimi i njëkohshëm i barnave që ndikojnë në një a më shumë rrugë eliminimi të vericiguat nuk ka ndonjë efekt klinikisht të rëndësishëm në farmokinetikat e vericiguat.

Nuk u vërejt asnjë efekt i rëndësishëm klinik në ekspozimin e vericiguat kur vericiguat u

bashkadministrua me ketokonazol (inhibitor i transportuesit dhe CYP në shumë rrugë) ose me rifampicinë (nxitës i transportuesit CYP dhe UGT në shumë rrugë).

Nuk u vërejt asnjë efekt i rëndësishëm klinik në ekspozimin e midazolamit (substrat i CYP3A) ose të digoksinës (substrat i P-gp) kur vericiguat u bashkadministrua me këto barna.

Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni⁵⁹

Shtatzënia

Nuk ekzistojnë të dhëna për përdorimin e vericiguat te gratë shtatzëna. Studimet te kafshët kanë treguar toksicitet në riprodhim në prani të toksicitetit te nëna. Si masë paraprake kujdesi, vericiguat nuk duhet përdorur gjatë shtatzënisë dhe në gratë me potencial për të lindur fëmijë, të cilat nuk përdorin kontrceptim.

Ushqyerja me gji

Nuk ka asnjë informacion lidhur me praninë e vericiguat në qumështin e njeriut, efektet te foshnja që ushqehet me gji apo efektet në prodhimin e qumështit. Vericiguat është i pranishëm në qumështin e minjve në laktacion. Nuk përjashtohet rreziku për një fëmijë që ushqehet me gji.

Duhet marrë një vendim nëse duhet ndërprerë ushqyerja me gji apo nëse duhet ndërprerë ose hequr dorë nga terapia me vericiguat, duke marrë në konsideratë përfitimin e ushqyerjes me gji për fëmijën dhe përfitimin nga terapia për gruan.

Fertiliteti

Nuk disponohen të dhëna për efektin e vericiguat në fertilitetin te njeriu. Në një studim me minj meshkuj dhe femra, vericiguat nuk shfaqi asnjë dëmtim të fertilitetit.

Përmbledhje e profilit të sigurisë ^{40,59}

Efkti anësor i raportuar më së shpeshti gjatë trajtimit me vericiguat ka qenë hipotensioni (16,4%).

Lista tabelare e efekteve anësore

Siguria e vericiguat është vlerësuar në një studim të fazës III (VICTORIA) që përfshiu një total prej 2519 pacientësh të trajtuar me vericiguat (deri në 10 mg një herë në ditë). Kohëzgjatja mesatare e ekspozimit të vericiguat ishte 1 vit dhe kohëzgjatja maksimale ishte 2,6 vite.

Efektet anësore të raportuara me vericiguat të nxjerra nga studimet klinike jepen të renditura më poshtë sipas klasave të organeve të sistemit MedDRA dhe sipas shpeshtësisë. Shpeshtësia përcaktohet si shumë e zakonshme ($\geq 1/10$), e zakonshme ($\geq 1/100$ deri në $< 1/10$), e pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri në $< 1/100$), e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri në $< 1/1,000$) shumë e rrallë ($< 1/10,000$).

Efektet anësore

Sistemi MedDRA	Shumë e zakonshme	E zakonshme
klasa e organeve		
Sëmundje gjaku dhe të sistemit limfatik		Anemi
Çrregullime të sistemit nervor		Marramendje Dhimbje koke
Çrregullime vaskulare	Hipotension	
Çrregullime gastrointestinale		Nauze Dispepsi Të vjella Sëmundje e refluksit gastroezofageal

Përshkrimi i efekteve anësore të përzgjedhura

Hipotension

Përgjatë vazhdës së studimit VICTORIA, ulja mesatare e presionit sistolik të gjakut ishte rreth 1 deri në 2 mmHg më e madhe në pacientët që morën vericiguat, krahasuar me ata që morën placebo. Në VICTORIA, hipotensioni u raportua nga 16,4% e pacientëve të trajtuar me vericiguat krahasuar me 14,9% të pacientëve të trajtuar me placebo. Kjo përfshin edhe hipotensionin ortostatik që u raportua nga 1,3% e pacientëve të trajtuar me vericiguat krahasuar me raportimin nga 1,0% e pacientëve të trajtuar me placebo. Hipotensioni simptomatik u raportua përkatësisht nga 9,1% e pacientëve të trajtuar me vericiguat dhe 7,9% e pacientëve të trajtuar me placebo dhe u konsiderua si efekt anësor i rëndë nga 1,2% e pacientëve të trajtuar me vericiguat dhe 1,5% e pacientëve të trajtuar me placebo.

Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Terapia kardiake, vazodilatorët e tjerë që përdoren në sëmundjet kardiake, kodi ATC: C01DX22

Mekanizmi i veprimit^{59,60}

Vericiguat është stimulues i guanilat ciklazës së tretshme (sGC). Insuficienca kardiake lidhet me dëmtimin e sintezës së oksidit nitrik (NO) dhe uljen e aktivitetit të receptorit të tij, sGC.

Pamjaftueshmëria e guanozinë monofosfatit ciklik me prejardhje nga sGC (cGMP) kontribuon në çrregullimin miokardial dhe vaskular.

Vericiguat rikthen pamjaftueshmërinë përkatëse në rrugën e sinjalizimit NO-sGC-cGMP duke stimuluar drejtpërdrejt sGC, në mënyrë të pavarur dhe sinergjike me NO, për të rritur nivelet e cGMP brendaqelizore, gjë e cila mund të përmirësojë edhe funksionin miokardial, edhe atë vaskular.

Efektet farmakodinamike^{59,60}

Efektet farmakodinamike të vericiguat janë në përputhje me mënyrën e veprimit të një stimuluesi të sGC, duke rezultuar në relaksim të qetë të muskujve dhe në vazodilacion.

Në një studim 12-javor të kontrolluar me placebo për gjetjen e dozës (SOCRATES-REDUCED) te pacientët me insuficiencë kardiake, vericiguat tregoi një reduktim të varur nga doza të NT-proBNP, një biomarker në insuficiencën kardiake, krahasuar me placebon, kur u shtua në standardin e kujdesit. Te VICTORIA, reduktimi i llogaritur nga pikënisja e NT-proBNP në javën 32 ishte më i madh te pacientët që kishin marrë vericiguat krahasuar me ata që kishin marrë placebo.

Elektrofiziologjia kardiake

Në një studim të dedikuar QT në pacientë me sëmundje të stabilizuara të arterieve koronare, administrimi i 10 mg vericiguat në gjendje të qëndrueshme nuk e zgjati intervalin QT në një shtrirje

me rëndësi klinike, d.m.th. zgjatja mesatare maksimale e intervalit QTcF nuk i kaloi 6 ms (kufiri i sipërm i 90% CI

<10 ms).

Siguria dhe efikasiteti klinik ^{40,60}

Siguria dhe efikasiteti i vericiguat janë vlerësuar në një provë klinike të randomizuar, shumëqendrore, me grupe paralele, të kontrolluar me placebo, me mosdijeni të dyanshme dhe të drejtuar nga ngjarjet (VICTORIA), duke krahasuar vericiguat dhe placebo në 5050 pacientë të rritur me insuficiencë kardiake kronike simptomatike (klasa II–IV e NYHA) dhe fraksion të ejectionit të ventrikulit të majtë (FEVM) më të vogël se 45% pas një ngjarjeje përkeqësuese të insuficiencës kardiake (IK). Ngjarje përkeqësuese e IK kronike është konsideruar një hospitalizim për insuficiencën kardiake brenda 6 muajve përpara randomizimit ose përdorimi ambulator i diuretikëve IV për insuficiencën kardiake brenda 3 muajve përpara randomizimit.

Pacientët u trajtuan deri në dozën e synuar të mbajtjes me vericiguat 10 mg një herë në ditë ose duke përputhur placebon në kombinim me terapi të tjera për IK. Terapia filloi me 2,5 mg vericiguat një herë në ditë dhe u rrit në intervale prej rreth 2 javësh në 5 mg një herë në ditë dhe më pas në 10 mg një herë në ditë, sipas tolerimit. Pas rreth 1 viti, 89% e pacientëve të trajtuar me vericiguat dhe 91% e pacientëve të trajtuar me placebo morën dozën e synuar 10 mg përpos terapive të tjera për IK.

Pika parësore e përfundimit ishte koha deri në ngjarjen e parë të përbërjes nga vdekja nga shkaqe kardiovaskulare (KV) ose hospitalizimi për IK. Koha mediane e vizitës pasuese për pikën parësore të përfundimit ishte 11 muaj. Pacientët me vericiguat u trajtuan për një kohëzgjatje mesatare prej 1 viti dhe deri në 2,6 vjet.

Mosha mesatare e popullatës në studim ishte 67 vjeç, ku një total prej 1596 (63%) pacientësh të trajtuar me vericiguat ishin 65 vjeç e lart dhe 783 (31%) pacientë të trajtuar me vericiguat ishin 75 vjeç e lart. Në randomizim, 58,9% e pacientëve ishin të klasës II të NYHA, 39,7% ishin të klasës III të NYHA dhe 1,3% ishin të klasës IV të NYHA. FEVM mesatare ishte 28,9%, afërsisht gjysma e të gjithë pacientëve kishte një FEVM <30% dhe 14,3% e pacientëve kishin një LVEF midis 40% dhe 45%. Gjendjet e historisë mjekësore të raportuara më së shumti përveç IK përfshinin edhe hipertensionin (79%), sëmundjen e arterieve koronare (58%), hiperlipideminë (57%), diabetin melit (47%), fibrilacionin atrial (45%) dhe infarktin e miokardit (42%). Në randomizim, eGFR mesatare ishte 62 mL/min/1,73 m² (88% e pacientëve >30 mL/min/1,73 m²; 10% e pacientëve ≤30 mL/min/1,73 m²). 67% e pacientëve në VICTORIA u regjistruan brenda 3 muajve nga një hospitalizim për IK; 17% u regjistruan brenda 3 deri në 6 muajve nga një hospitalizim për IK dhe 16% u regjistruan brenda 3 muajve nga trajtimi ambulator me diuretikë IV. Niveli median i NT-proBNP ishte 2,816 pg/mL në randomizim.

Në pikënisje, më shumë se 99% e pacientëve u trajtuan me terapi të tjera për IK, që përfshinin beta-blokuesit (93%), inhibitorët e enzimës konvertuese të angiotensinës (ACE) ose bllokuesit e receptorit të angiotensinës II (ARB) (73%), antagonistët e receptorëve mineralokortikoidë (MRA) (70%), një kombinim të inhibitorit të receptorëve të angiotensinës dhe të neprilizinës (ARNI) (15%), ivabradinën (6%), defibrilatorët kardiakë të implantueshëm (28%) dhe stimuluesit kardiakë biventrikularë (15%). 91% u trajtuan me 2 ose më shumë barna të IK (beta-blokues, një inhibitor i sistemit reninë-angiotensinë [RAS], ose MRA) dhe 60% e pacientëve u trajtuan me të 3. 3% e pacientëve ishin nën një inhibitor të bashkëtransportuesit 2 të glukozës së natriumit (SGLT2).

Vericiguat ishte superior kundrejt placebo në zvogëlimin e rrezikut të vdekjes nga shkaqe KV ose të hospitalizimit për IK, bazuar në një analizë kohë-ngjarje. Përgjatë vazhdës së studimit, reduktimi vjetor absolut i rrezikut (ARR) ishte 4,2% me vericiguat krahasuar me placebo. Si rezultat, 24 pacientë duhej të trajtoheshin mbi një mesatare prej 1 viti për të parandaluar 1 ngjarje të pikës parësore të përfundimit. Efekti i trajtimit pasqyroj një zvogëlim në rrezikun e vdekjes nga shkaqe KV, të hospitalizimit për IK, të mortalitetit nga të gjitha shkaqet ose hospitalizimit për IK dhe numrin total të hospitalizimeve për IK.

Efekti i trajtimit për objektivin parësor të përbërë, komponentët e tij dhe objektivat dytësore në përfundim të studimit ^{40,59}

	Vericiguat N=2526	Placebo N=2524	Krahasimi i trajtimit
	n (%) [% ¹ vjetore]	n (%) [% ¹ vjetore]	Raporti i rrezikut (CI 95%) ² [ARR vjetore %] ⁴
Objektivi parësor i studimit			
Përbërja e vdekjes nga shkaqe KV ose Hospitalizimi për IK ⁵	897 (35,5) [33,6]	972 (38,5) [37,8]	0,90 (0,82, 0,98) p = 0,019 ³ [4,2]
Vdekje nga shkaqe KV Hospitalizimi për IK	206 (8,2) 691 (27,4)	225 (8,9) 747 (29,6)	
Objektivat dytësore			
Vdekje nga shkaqe KV Hospitalizimi për IK	414 (16,4) [12,9]	441 (17,5) [13,9]	0,93 (0,81, 1,06)
Hospitalizimi për IK	691 (27,4) [25,9]	747 (29,6) [29,1]	0,90 (0,81, 1,00)
Përbërja e mortalitetit nga të gjitha shkaqet ose hospitalizimit për IK ⁵	957 (37,9) [35,9]	1032 (40,9) [40,1]	0,90 (0,83, 0,98)
Numri total i hospitalizimeve për IK (i parë dhe përsëritës)	1223 [38,3]	1336 [42,4]	0,91 (0,84, 0,99) ⁶

¹ Totali i pacientëve me një ngjarje për 100 pacientë në vit në rrezik.

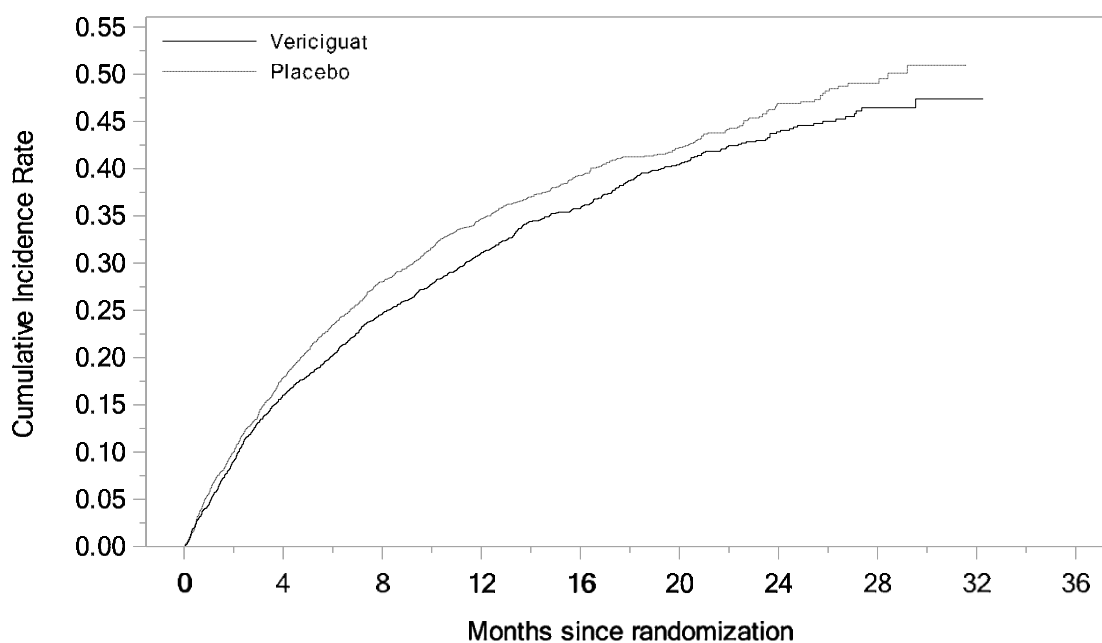
² Raporti i rrezikut (vericiguat kundrejt placebo) dhe intervali i konfidencës nga një model proporcional rreziqesh Cox.

³ Nga testi i shkallës logaritmike. Vlerat «p» zbatohen vetëm për raportin e rrezikut (RRr) dhe jo për ARR (Absolute Risk Reduction) vjetore.

⁴ Reduktimi vjetor absolut i rrezikut, i llogaritur si diferencë (placebo-vericiguat) në % vjetore. ⁵ Për pacientët me ngjarje të shumta, llogaritet vetëm ngjarja e parë që ka kontribuar në pikën e përbërë të përfundimit.

⁶ Raporti i rrezikut (vericiguat kundrejt placebo) dhe intervali i konfidencës nga një model Andersen-Gill. N=Numri i pacientëve në popullatën në qëllimin-për-trajtim (ITT); n=Numri i pacientëve me një ngjarje.

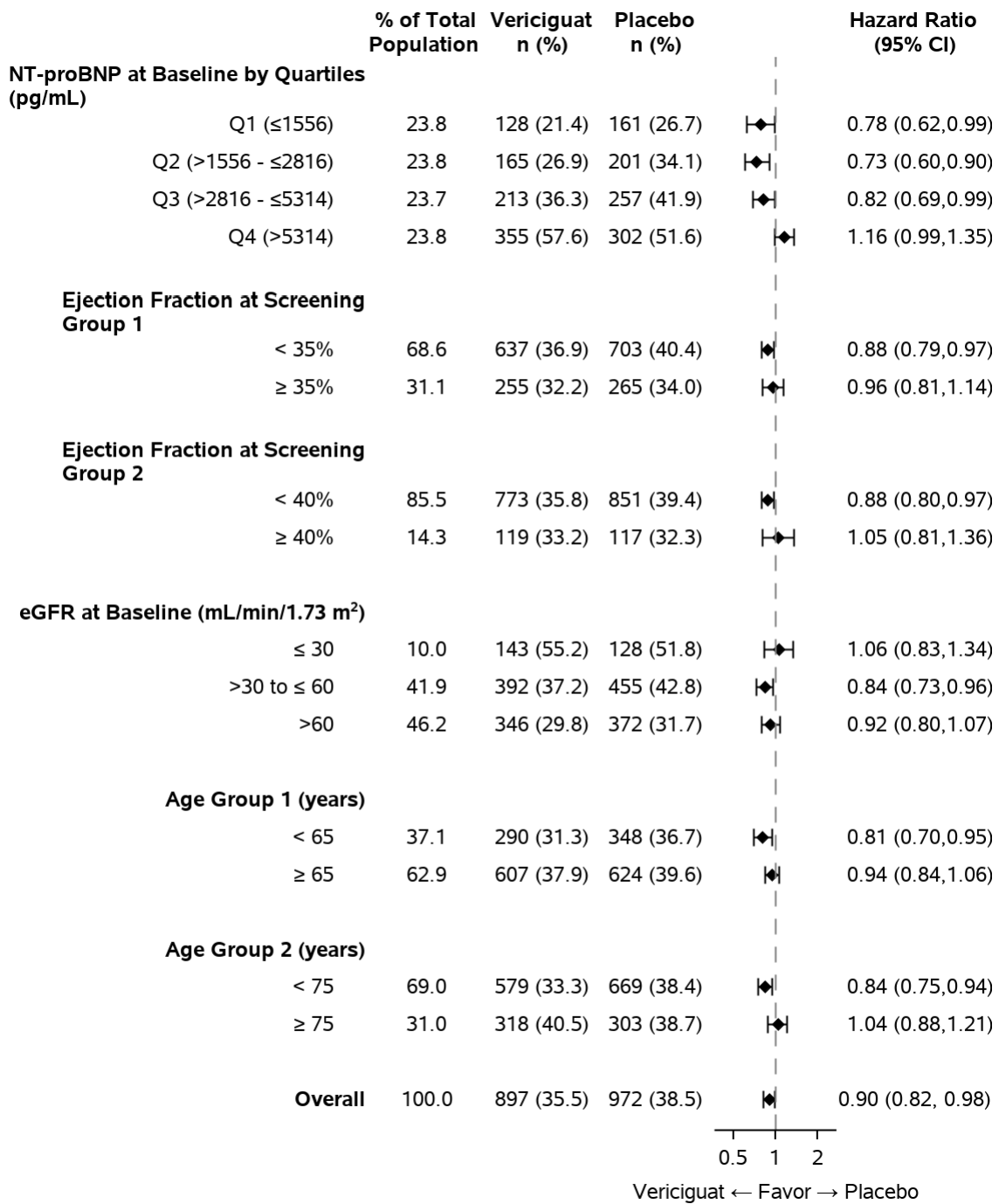
Kurba Kaplan-Meier për pikën parësore të përbërë të përfundimit: koha deri në ndodhinë e parë të vdekjes nga shkaqe KV ose të hospitalizimit për IK



Number of subjects at risk

Një gamë e gjerë karakteristikash demografike, karakteristikash të sëmundjeve bazë dhe barnash bazë të njëkohshme u ekzaminuan për të vlerësuar ndikimin e tyre në rezultate. Rezultatet e pikës parësore të përbërë të përfundimit në përgjithësi ishin konsistente midis nëngrupeve. Rezultatet e analizave të specifikuar paraprakisht të nëngrupeve të zgjedhura tregohen në figurën më poshtë.

Objektivi parësor i përbërë i përfundimit (koha deri në ndodhinë e parë të vdekjes nga shkaqe KV ose të hospitalizimit për IK) - nëngrupet e zgjedhura të analizave të specifikuara paraprakisht



Pacientët me NT-proBNP shumë të lartë mund të mos jenë plotësisht të stabilizuar dhe kërkojnë optimizim të mëtejshëm të statusit të vëllimit dhe terapisë me diuretike

Veçoritë farmakokinetike⁵⁹

Prezantim i përgjithshëm

Vericiguat shfaq farmakokinetikë të varur nga koha, me ndryshueshmëri të ulët deri në të moderuar kur merret me ushqim. Farmakokinetika është proporcionale me dozën në vullnetarët e shëndetshëm dhe paksa më e vogël se proporcionale me dozën në pacientët me insuficiencë kardiake. Vericiguat akumulohet në plazmë deri në 155-171% dhe arrin gjendjen e qëndrueshme farmakokinetike pas rreth 6 ditësh. Parametrat farmakokinetikë mesatarë në gjendje të qëndrueshme në popullatë të vericiguat në pacientët me insuficiencë kardiake jepen të përmbledhura në tabelën më poshtë. Ekspozimi në gjendje të qëndrueshme është llogaritur të jetë rreth 20% më i lartë në pacientët me insuficiencë kardiake krahasuar me vullnetarët e shëndetshëm.

Parametrat farmakokinetikë (PK) në plazmë të mesatares gjeometrike në gjendje të qëndrueshme (CV%) bazuar në modelin farmakokinetik të popullatës të vericiguat 2,5 mg, 5 mg, ose 10 mg, në pacientët me insuficiencë kardiake (N=2321)

Parametrat PK	2,5 mg	5 mg	10 mg
C _{maks.} (µg/L)	120 (29,0)	201 (29,0)	350 (29,0)
AUC (µg•h/L)	2300 (33,9)	3850 (33,9)	6680 (33,9)

Përthithja

Biodisponueshmëria absolute e vericiguat është e lartë (93%) kur merret me ushqim.

Biodisponueshmëria (AUC) dhe nivelet e pikut në plazmë (C_{maks.}) të vericiguat të marrë nga goja si tabletë e thërrmuar në ujë janë të krahasueshme me ato të tabletës së plotë.

Efekti i ushqimit

Administrimi i vericiguat me një vakt të pasur në kalori dhe me yndyrë të lartë rrit T_{maks.} nga 1 orë (esëll) në rreth 4 orë (i ushqyer), zvogëlon ndryshueshmërinë e PK dhe rrit ekspozimin e vericiguat me 19% (AUC) dhe 9% (C_{maks.}) për tabletën 5 mg dhe me 44% (AUC) dhe 41% (C_{maks.}) për tabletën 10 mg, krahasuar me gjendjen esëll. Rezultate të ngjashme janë marrë kur vericiguat është administruar me një vakt të pasur me karbohidrate dhe me yndyrë të ulët. Për rrjedhojë, vericiguat duhet marrë me ushqim.

Shpërndarja

Vëllimi mesatar në gjendje të qëndrueshme i shpërndarjes së vericiguat në subjektet e shëndetshme është rreth 44 L. Lidhja plazmë-proteinë e vericiguat është rreth 98%, ku albumina në serum është komponenti lidhës kryesor. Lidhja plazmë-proteinë e vericiguat nuk ndryshohet nga dëmtimi renal ose hepatic.

Biotransformimi

Glukuronidimi është rruga kryesore e biotransformimit të vericiguat për të formuar një N-glukuronid, që është farmakologjikisht joaktiv dhe përbërësi kryesor i lidhur me barin në plazmë, duke përbërë 72% të AUC total të lidhur me barin, ku vericiguat prind përbën 28% të AUC total të lidhur me barin. N-glukuronidimi katalizohet kryesisht nga UGT1A9, si dhe nga UGT1A1.

Metabolizmi i ndërmjetësuar nga CYP është një rrugë e vogël klirensi (<5%).

Efekti potencial i polimorfizmit gjenetik të lidhur me UGT nuk është investiguar, duke pasur parasysh ndryshueshmërinë e ulët deri në të moderuar të vericiguat midis individëve (shihni tabelën 3). Titrimi i vericiguat zbut ndikimin klinik të ndryshimeve potenciale në ekspozim.

Eliminimi

Vericiguat është një bar me klirens të ulët (1,6 L/orë në subjektet e shëndetshme). Gjysmëjeta është rreth 20 orë në subjektet e shëndetshme dhe 30 orë në pacientët me insuficiencë kardiake. Pas administrimit nga goja të [¹⁴C]-vericiguat në subjektet e shëndetshme, rreth 53% e dozës është ekskretuar në urinë (kryesisht si N-glukuronid) dhe 45% e dozës është ekskretuar në feçe (kryesisht si vericiguat, me gjasë për shkak të ekskretimit të N-glukuronidit në lëngun biliar i ndjekur nga hidrolizimi mbrapsht në vericiguat nga mikroflora intestinale).

Popullatat e veçanta

Dëmtimi renal

Në pacientët me insuficiencë kardiake me dëmtim renal të lehtë, të moderuar dhe të rëndë që nuk kërkon dializë, ekspozimi mesatar (AUC) i vericiguat është rritur përkatësisht me 5%, 13% dhe 20%, krahasuar me pacientët me funksion renal normal. Këto diferenca në ekspozim nuk konsiderohen klinikisht të rëndësishme. Farmakokinetikat e vericiguat nuk janë studiuar në pacientët me eGFR <15 mL/min/1,73 m² në nisje të trajtimit ose në dializë.

Në një studim të dedikuar klinik të farmakologjisë, pjesëmarrësit e shëndetshëm me dëmtim renal të lehtë, të moderuar dhe të rëndë kishin përkatësisht 8%, 73% dhe 143% ekspozim më të lartë mesatar të vericiguat (AUC e palidhur e normalizuar për peshën trupore) pas një doze të vetme, krahasuar me kontrollet e shëndetshme.

Mospërputhja e dukshme e efektit të dëmtimit renal në ekspozimin e vericiguat midis studimit të dedikuar klinik të farmakologjisë dhe analizës në pacientët me insuficiencë kardiake mund t'i atribuohet ndryshimeve në hartimin e studimit dhe madhësinë e tij.

Dëmtimi hepatic

Nuk u vërejt asnjë rritje e rëndësishme në ekspozim (AUC e palidhur) në subjektet me dëmtim hepatic të lehtë (Child-Pugh A) me ekspozim mesatar ndaj vericiguat 21% më të lartë, krahasuar me subjektet e shëndetshme me funksion hepatic normal. Në subjektet me dëmtim hepatic të moderuar

(Child-Pugh B), ekspozimi mesatar ndaj vericiguat ishte rreth 47% më i lartë krahasuar me subjektet e shëndetshme me funksion hepatic normal. Farmakokinetikat e vericiguat nuk janë studiuar në pacientët me dëmtim hepatic të rëndë (Child-Pugh C).

Efektet e moshës, peshës trupore, gjinisë, etnisë, racës dhe NT-proBNP bazë

Bazuar në një analizë të integruar të farmakokinetikës në popullatë të vericiguat në pacientët me insuficiencë kardiake, mosha (23-98 vjeç), pesha trupore, gjinia, etnia, raca dhe NT-proBNP bazë nuk kanë ndonjë efekt klinikisht të rëndësishëm në farmakokinetikat e vericiguat.

Popullata pediatrike

Asnjë studim me vericiguat nuk është kryer ende në pacientët pediatrikë.

Vlerësimet *in vitro* të ndërveprimeve midis barnave

Vericiguat është një substrat për UGT1A9, si dhe për UGT1A1. Studimet *in vitro* tregojnë se vericiguat dhe N-glukuronidi i tij nuk janë as inhibitorë të izoformave kryesore të CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 dhe 3A4) ose të izoformave të UGT (UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 dhe 2B7), as nxitës të CYP1A2, 2B6 dhe 3A4, në përqendrime klinikisht të rëndësishme.

Vericiguat është një substrat i P-glikoproteinës (P-gp) dhe i transportuesve të proteinës së rezistencës së kancerit të gjirit (BCRP) dhe nuk është substrat i transportuesit të kationeve organike (OCT1) apo i polipeptideve transportuese të anioneve organike (OATP1B1, OATP1B3). Vericiguat dhe N-glukuronidi i tij nuk janë inhibitorë të transportuesve të barnave, duke përfshirë P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 dhe MATE2K, në përqendrime klinikisht të rëndësishme.

Në përgjithësi, këto të dhëna tregojnë se marrja e vericiguat nuk ka gjasa të ndikojë në farmakokinetikat e barnave të administruara në të njëjtën kohë, të cilat janë substrate të këtyre enzimave ose transportuesve.

Të dhënat e sigurisë paraklinike⁵⁹

Të dhënat joklinike nuk tregojnë asnjë rrezik të veçantë për njerëzit bazuar në studimet konvencionale të farmakologjisë së sigurisë, të toksicitetit nga doza e përsëritur, të gjenotoksicitetit, të potencialit kancerogjen dhe të fertilitetit te meshkujt dhe femrat.

Në studimet e toksicitetit nga doza e përsëritur, profili toksikologjik u karakterizua nga efekte sekondare të farmakodinamikës së ekzagjeruar. Efekte sekondare gastrointestinale dhe hemodinamike në relaksim të muskujve të lëmuar u vunë re në të gjitha speciet e investiguara.

Në minjtë adoleshente që rriten me shpejtësi u panë efekte të kthyeshme të kockave që konsistojnë në hipertrofi të pllakës së rritjes dhe hiperostozë dhe rimodelim të kockës metafizeale dhe diafizeale. Këto efekte nuk u vërejtën pas administrimit kronik të vericiguat te minjtë e rritur dhe qentë pothuajse plotësisht të rritur.

Një studim në minjtë shtatzënë tregoi se vericiguat transferohet te fetusit përmes placentës. Studimet e toksicitetit në zhvillim te minjtë me vericiguat të administruar nga goja gjatë organogjenezës nuk treguan asnjë toksicitet në zhvillim deri në të paktën 21-fish të ekspozimit të njeriut (bazuar tek AUC e palidhur) në dozën maksimale të rekomanduar te njeriu (MRHD -maximum recommended human dose) prej 10 mg. Te lepujt u vunë re abortime të vona dhe rezorbime, në doza toksike për nënën në ≥6-fish të ekspozimit të njeriut në MRHD. Në një studim të toksicitetit prenatal/postnatal te minjtë, në doza toksike për nënën u ul shtimi i peshës trupore të këlyshit, duke rezultuar në vonesë të vogël në daljen e dhëmbëve prerës, dhe u vërejt një vonesë e vogël në hapjen vaginale, në doza rreth ≥21-fish të ekspozimit të njeriut në MRHD. Një rritje e incidencës së lindjeve të vdekura dhe ulje e mbijetesës së këlyshëve, si dhe një vonesë në ndarjen balano-preputiale u vërejtën në doza 49-fish të ekspozimit të njeriut në MRHD.

○ Omecantiv mecarbil si aktivizues i kardiak-miozinës

Aktivizimi i boshtit neurohumoral

Kur tkurrja e miokardit fillon të dobësohet, ndodh aktivizimi i boshtit neurohumoral (d.m.th., sistemi nervor simpatik dhe aktivizimi i sistemit renin angiotensin-aldosteron) si një mekanizëm kompensues; megjithatë, mbiaktivizimi afatgjatë dhe i qëndrueshëm rezultojnë në pasojë negative (rimodelimi kardiak) që çon në përparimin e insuficiencës kardiake kronike.⁶¹⁻⁶³

Blokimi i boshtit neurohumoral në nivele të ndryshme ka treguar njëfarë suksesi terapeutik.⁶⁴ Për shembull, përmirësime të rëndësishme të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë janë arritur me frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës (ACEi), bllokuesit e receptorit të angiotenzinës (ARB), b-blokuesit (BB) dhe antagonistët e receptorit mineralokortikoid (MRA).^{64,65}

Kohët e fundit, kombinimi i sacubitrilit (frenuesi i neprilizinës) plus valsartani (një ARB), është gjetur se redukton ndjeshëm vdekshmërinë kardiovaskulare (CV) prej të gjitha shkaqeve, si dhe shtrimet në spital si pasojë e insuficiencës kardiake në krahasim me enalaprilin (një ACEi).⁴

Agjentët inotropë

Dëmtimi i kontraktueshmërisë së miokardit është në thelb të progresionit të insuficiencës kardiake, dhe prodhimi kardiak është i komprometuar gjatë evolucionit të sëmundjes, fillimisht gjatë lodhjes dhe në fazat e vona në pushim.⁶⁶ Hipotetikisht, ishte e arsyeshme të besohej se agjentët inotropikë që përmirësojnë drejtpërdrejt kontraktueshmërinë kardiake duhet të jenë klinikisht të dobishëm⁶⁷;

megjithatë, ata vazhdimisht kanë dështuar në përbushjen e këtyre pritshmërive. Përdorimi i tyre është karakterizuar nga shqetësime serioze në lidhje me rritjen e sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë si pasojë e një rreziku të shtuar të aritmisë ventrikulare, fibrilacionit atrial, hipotensionit, ishemisë së induktuar të miokardit, rritjes së konsumit të oksigjenit të miokardit dhe toksicitetit të drejtpërdrejtë të miociteve për shkak të mbingarkesës ndërqelizore të kalciumit.^{67,68}

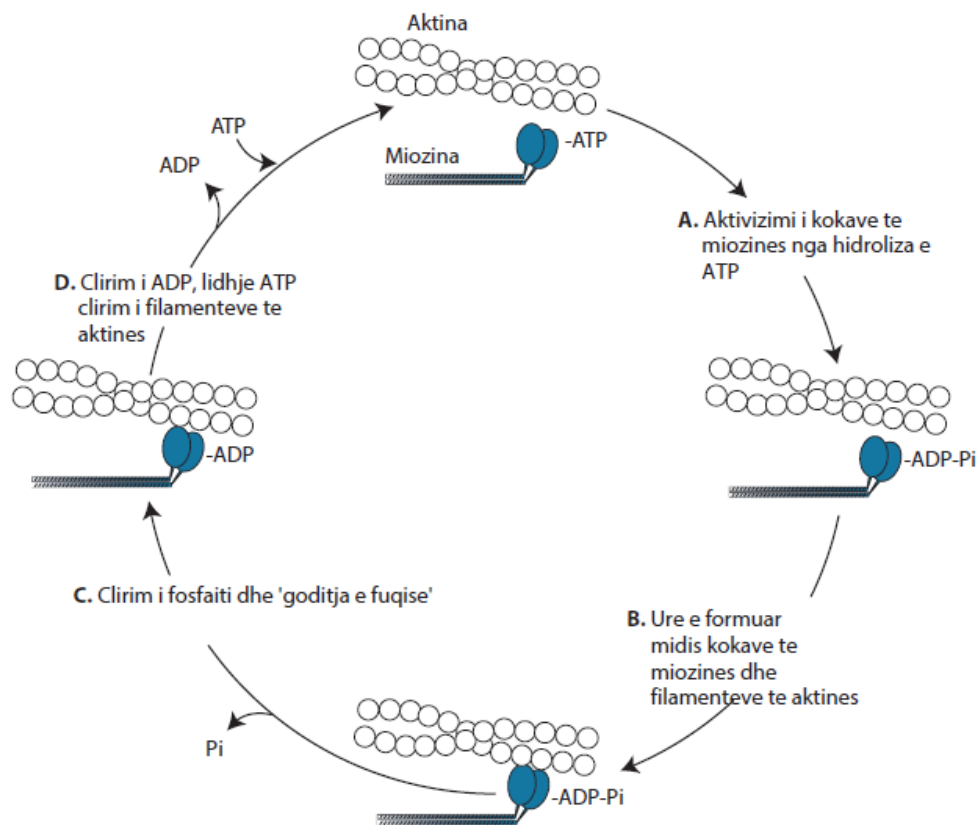
Opsionet aktuale të barnave inotrope, përdoren si barna intravenoze (IV) për të stabilizuar individët e shtruar në spital që shfaqin shprehje klinike të ADHF (acute decompensated heart failure – insuficiencia kardiake akute e dekompenzuar) ose si infuzione me ndërprerje në shtëpi ose spital për një numër të kufizuar pacientësh me insuficiencë kardiake kronike shumë të avancuar në klasifikimin NYHA. Përveç kësaj, inotropet IV mund të përdoren si terapi urë në mjedise të ndryshme si rivaskularizimi koronar, mbështetja mekanike e qarkullimit të gjakut, transplantimi i zembrës dhe terapia me pajisje. Indikacionet për përdorimin e tyre sipas udhëzimeve kombëtare pasqyrojnë të gjitha dobësitë dhe pasiguritë ndaj këtyre barnave. Për shembull, Shoqata Evropiane e Kardiologjisë (2016) e klasifikon digoksinën (e cila është ende i vetmi inotrop pozitiv oral i disponueshëm) si 'trajtme të tjera me përfitime më pak të sigurta në pacientët simptomatikë me IK-FEr të ventrikulit të majtë' dhe duhet të merret parasysh 'në pacientët simptomatikë me ritëm sinusal, pavarësisht trajtimit me një ACE-i (ose ARB), një BB dhe një MRA, për të reduktuar rrezikun e shtrimit në spital (si shtrimet në spital për të gjitha shkaqet ashtu edhe për insuficiencën kardiake)'. Digoksina merr një rekomandim të klasës IIB, nivelit B, në të cilin klasa IIB nënkupton se 'dobia/efikasiteti është më pak i përcaktuar mirë nga studimet/opinionet' dhe niveli B tregon se të dhënat mbështetëse rrjedhin nga 'një studim i vetëm rastësor klinik'.⁶⁵

Ata gjithashtu deklarojnë se agjentët inotropikë IV (p.sh. dobutamina, dopamina, levosimendani dhe frenuesit e fosfodiesterazës III) duhet të merren parasysh në pacientët me hipotension (presion sistolik i gjakut <90 mmHg) dhe/ose shenja/simptoma të hipoperfuzionit pavarësisht statusit adekuat të mbushjes, për të rritur prodhimin kardiak, presionin e gjakut, përmirësimin e perfuzionit periferik dhe për të ruajtur funksionin e organeve fundore'. Këta agjentë klasifikohen si klasa IIB, rekomandimi i nivelit C në të cilin (klasa IIB u përshkrua tashmë) niveli C tregon se të dhënat 'vijnë nga konsensusi I ekspertëve apo nga studime të vogla, studime retrospektive dhe regjistra.

Farmakologjia dhe mekanizmi i veprimit të Omecamtiv mecarbilit

Fiziologjikisht, lidhja midis miozinë-ATP me filamentet e aktinës është e dobët deri në momentin kur ndodh hidroliza e ATP në adenzin difosfat (ADP) dhe fosfat inorganik (Pi). Pi lëshohet nga miozina, ndërsa kompleksi i mbetur i miozinë-ADP mbetet i lidhur fort me aktinën në një kompleks që gjeneron forca shumë stabile – Ky kompleks shkëputet ngadalë kur molekula e ATP lidhet me miozinën duke shkaktuar një ndryshim konformacional.⁷⁰ Kështu, hidroliza e ATP në ADP-Pi dhe lëshimi i mëtejshëm i Pi nga miozina reflekton tranzicionin nga një gjendje e dobët lidhëse me aktinën në një gjendje të fortë lidhëse, dhe ky tranzicion është deciziv pasi përcakton një cikël ritmik me shpejtësi të caktuar dhe pikërisht atë të ciklit ATP-azë aktin -miozinë.^{71,72}

Cikli i kontraktimit të miokardit. Kalciumi lidh TnC (duke frenuar TnI) duke nxitur një ndryshim konformues që zhvendos tropomyosin nga vendet lidhëse dhe duke ekspozuar vendet aktive midis aktinës dhe miozinës.
A. Aktivizimi i kokave të miozinës ndodh nga hidroliza e ATP (ADP+Pi) e cila nuk frenohet më (TnI) dhe mundëson formimin e urës ndërmjet kokave të miozinës dhe vendeve aktive në aktin (A/B). Lëshimi i Pi përforcon këto ndërveprime (miozina dhe aktina) duke shkaktuar 'goditjen e fuqisë', e cila është një tjetër ndryshim konformacional që e tërheq fort miozinën kundër aktinës në një lidhje shumë të qëndrueshme gjeneruese të forcës (B/C). Kompleksi i miozinës-ADPaktinës shkëputet kur një molekulë ATP lidh kokat e miozinës duke çliruar ADP dhe duke lëshuar filamente të aktinës
(D). Shkëputja e kalciumit nga troponina ndodh kur nivelet e saj citosolike ulen dhe tropomyosina kthehet në gjendjen e saj origjinale (duke bllokuar vendet e lidhjes së aktinës).



ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; Pi, fosfat inorganik; TnC, troponin C; TnI, troponin I.

Omecamtiv mecarbil, i njohur më parë si CK-1827452,⁷³ është një aktivator selektiv i miozinës kardiace (pesha molekulare 401.43) që lidhet specifikisht me domenin katalitik S1 të miozinës kardiace, por pa asnjë efekt të rëndësishëm në llojet e tjera të miozinës (muskujve të butë ose skeletik).⁷⁰ Vendndodhja e lidhjes së omecamtiv mecarbil është një zgavrë e ngushtë midis domainit N-terminal 25-K dhe pjesës poshtë domainit 50-K, që rezulton në ndryshime alosterike të ndryshme të rikthyeshme që shpjegojnë se si bari modulon aktivitetin e miozinës kardiace.⁷⁴ Vendndodhja e lidhjes është aminoacidi serinë 148, i cili është rreth 6.5 nm larg ndërfaqes së lidhjes së aktin-ës dhe rreth 3 nm larg thesës së lidhjes së nukleotidi.⁷⁰ Këto ndryshime konformacionale rritin shpejtësinë e hidrolizës së ATP-së me lirimin e Pi dhe kështu shpejtojnë shkallën e tranzicionit nga një gjendje e dobët e lidhjes në një gjendje të fortë të prodhimit të forcës (Figura më sipër). Si rezultat, numri total i kokave të miozinës të lidhura me filamentët e aktin-ës rritet duke nxitur kështu prodhimin e forcës.^{70,75} Ky mekanizëm është qendror për të kuptuar veprimin e omecamtiv mecarbil, sepse në një sistolë normale, vetëm rreth 10-30% e kokave totale të miozinës kardiace ndërveprojnë me

filamentët e aktinës.⁷⁶ Nga një pikëpamje funksionale, omecamtiv mecarbil zgjat kohën totale të sistolës duke përmirësuar shpejtësinë e hyrjes së miozinës në një gjendje prodhuese të forcës, që implikon formimin e më shumë kryqëzimeve aktive dhe kështu, një kontraktim më të fortë të zemrës.^{70,75} Në dy modelet shtazore eksperimentale të insuficiencës kardiake, omecamtiv mecarbil (bolus dhe perfuzioni 24-orësh) ishte në gjendje të zvogëlojë ritmin kardi, rezistencën vaskulare periferike, presionin mesatar në atriumin e majtë, presionin në fund të diastolës në ventrikulin e majtë ndërkohë që trashja sistolike e mureve të zemrës, volumi i hedhjes dhe prodhimi kardiak u përmirësuan.

Studimi fazë III GALACTIC-HF

GALACTIC-HF (Studim global për uljen e rezultateve kardiake të dëmshme nëpërmjet përmirësimit të kontraktueshmërisë në insuficiencën kardiake) është një studim klinik fazë III, dyfish i verbër, i rastësishëm, i kontrolluar me placebo dhe me shumë qendra, që filloi rekrutimin në janar 2017 dhe përfundoi në korrik 2019.⁷⁷ U projektua për të krahasuar omecamtiv mecarbil me placebo, kur bari shtohet në trajtimin standard të insuficiencës kardiake te pacientët me insuficiencë kardiake kronike dhe ulje të fraksionit të ejeksionit. Objektivi kryesor i studimit ishte një përbërje e kohës deri në vdekjen kardiovaskulare ose ngjarjen e parë të insuficiencës kardiake, cilado që të ndodhë e para. Objektivat sekondarë përfshinë matjen e rezultateve të raportuara nga pacientët (Pyetësori i Kardiomiopatisë së Qytetit të Kansas-it, KCCQ - Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); koha deri në hospitalizimin e parë për insuficiencë kardiake; dhe koha deri në vdekjen nga çdo shkak. GALACTIC-HF rekrutoi rreth 8000 pacientë me insuficiencë kardiake kronike simptomatike në më shumë se 800 qendra në 34 vende dhe, për të qenë të kualifikueshëm për studim, këta individë duhet të kishin fraksion të ejeksionit $\leq 35\%$, NYHA II-IV dhe nivele të larta BNP ose NT-proBNP. Pacientët u ndanë në mënyrë rastësore në omecamtiv mecarbil oral ose placebo: doza fillestare e omecamtiv mecarbil ishte 25 mg dy herë në ditë dhe pastaj u vazhdua nga një optimizim dozash i drejtuar nga farmakokinetika në një nga tre dozat e synuara (25, 37.5 dhe 50 mg dy herë në ditë). Ky është një studim i orientuar nga ngjarja në të cilin pacientët do të ndiqen deri sa arrihet akumulimi i ngjarjeve të parashikuara parapraikisht të vdekjeve kardiovaskulare (90% fuqi statistikore për mortalitetin kardiovaskular).

Nga data 6 Janar 2017 deri më 9 korrik 2019, në 945 vende në 35 vende, u nënshtruan skanimit gjithsej 11,121 pacientë. Prej këtyre pacientëve, 8,256 u caktuan në mënyrë rasyësore në të dy grupet. 24 pacientë u përjashtuan për shkelje të Praktikave Klinike të Mirë, 4,120 pacientë u caktuan për të marrë omecamtiv mecarbil dhe 4,112 për të marrë placebo. Karakteristikat e pacientëve në fillim ishin të balancuara mirë në dy grupet e studimit. Në javën 12, në mesin e pacientëve të cilët u caktuan për të marrë omecamtiv mecarbil dy herë në ditë, 1192 pacientë (28.9%) po merrnin dozën 25 mg, 559 (13.6%) dozën 37.5 mg dhe 1961 (47.6%) dozën 50 mg; pacientët e tjerë 408 (9.9%) nuk u përfshinë në këtë analizë për shkak të ndërprerjes së trajtimit, të dhënave të humbura në vizitat e studimit ose arsyeve të tjera. Koha mesatare e vazhdimësisë ishte 21.8 muaj. Në total, 41 pacientë në grupin e omecamtiv mecarbil dhe 50 pacientë në grupin e placebo e ndërprejnë studimin para përfundimit të studimit më 7 gusht 2020. Në atë kohë, 16 pacientë kishin status të panjohur vital.⁵⁸

REZULTATET Rezultati kryesor i ngjarjes së parë si pasojë e insuficiencës kardiake ose vdekjes nga shkaqe kardiovaskulare ndodhi te 1523 nga 4120 pacientë (37.0%) në grupin e omecamtiv mecarbil dhe në 1607 nga 4112 pacientë (39.1%) në grupin e placebo (hazard ratio, 0.92; interval

besueshmërie 95% [CI], 0.86 deri në 0.99; P = 0.03). Efekti i omecamtiv mekarbil ishte përgjithësisht i konsistent në shumicën e nënkategorive paraprake. Rezultati dytësor i vdekjes nga shkaqe kardiovaskulare ndodhi te 808 pacientë⁵⁸

Objektivi parësor i një ngjarjeje të parë të insuficiencës kardiake ose vdekjes nga shkaqe kardiovaskulare ndodhi në 1523 nga 4120 pacientë (37.0%) në grupin omecamtiv mekarbil dhe në 1607 nga 4112 pacientë (39.1%) në grupin e placebo (raporti i rrezikut, 0.92; 95% interval besimi [CI], 0.86 deri në 0.99; P=0.03). Efekti i omecamtiv mecarbil ishte përgjithësisht i qëndrueshëm në shumicën e nëngrupeve të paracaktuara, me përjashtim të një ndërveprimi të mundshëm midis grupit të studimit dhe fraksionit të ejectionit në hyrje të studimit. Një shtrim i parë në spital për insuficiencë kardiake ndodhi në 1142 pacientë (27.7%) në grupin omecamtiv mecarbil dhe në 1179 (28.7%) në grupin e placebo (raporti i rrezikut, 0.95; 95% CI, 0.87 në 1.03); vdekja nga çdo shkak ka ndodhur në 1067 pacientë (25.9%) dhe 1065 pacientë (25.9%), respektivisht (raporti i rrezikut, 1.00; 95% CI, 0.92 në 1.09). Rezultati eksplorues i një ngjarjeje të parë të insuficiencës kardiake ndodhi në 1177 pacientë (28,6%) në grupin omecamtiv mekarbil dhe në 1236 (30,1%) në grupin e placebo (raporti i rrezikut, 0,93; 95% CI, 0,86 deri në 1,00). Analizat e ndjeshmërisë për rreziqet konkurruese, censurimi potencialisht informativ i të dhënave dhe të dhënat e munguara në lidhje me rezultatin total të simptomave të KCCQ për shkak të vdekjes sollën rezultate të ngjashme me ato të analizave parësore. Rezultate të tjera me interes përfshinin efektet e omecamtiv mekarbil në shjenat vitale dhe vlerat e përzgjedhura laboratorike. Nuk kishte asnjë ndryshim në ndryshimin e presionit sistolik të gjakut midis javës së parë dhe 24 ose 48 javëve midis grupit omecamtiv mekarbil dhe grupit placebo; ritmi i zemrës ishte pak më i ulët në grupin omecamtiv mekarbil sesa në grupin placebo në dy pikat kohore. Ndryshimi nga niveli bazë në nivelin e NT-proBNP në javën e 24 ishte 10% më i ulët (95% CI, 6 në 14) në grupin mekarbil omecamtiv sesa në grupin placebo.⁵⁸

SIGURIA⁵⁸

Në grupin e analizës së sigurisë, omecamtiv mecarbil u ndërpre në 847 nga 4110 pacientë (20.6%) dhe placebo në 897 nga 4101 pacientë (21.9%). Një ngjarje e padëshiruar ishte arsyeja e ndërprerjes në 371 pacientë (9.0%) në grupin e omecamtiv mecarbil dhe 382 (9.3%) në grupin e placebo. Bari në studim u ndërpre për shkak të shqetësimit të infarktimit aktiv të miokardit ose ishëmisë në 103 pacientë në grupin omecamtiv mekarbil dhe në 101 pacientë në grupin placebo.⁵⁸

Pacientët në të dy grupet nuk patën asnjë ndryshim në nivelet e kaliumit ose kreatininës gjatë vazhdimësisë së studimit. Ndryshimi mesatar nga java e parë në nivelin e troponinës kardiake në javën e 24 ishte 4 ng për litër më i lartë në grupin mekarbil omecamtiv sesa ai në grupin placebo, sipas rezultateve në analizën Siemens ADVIA Centaur Ultra Troponin I (kufiri më i ulët i zbulimit, 6 ng për litër; kufiri i sipërm i referencës, 40 ng për litër).⁵⁸

Ngjarjet kryesore ishëmiqe kardiake të gjykuara ndodhën në 200 pacientë (4.9%) në grupin omecamtiv mekarbil dhe në 188 (4.6%) në grupin placebo; ndër këta pacientë, infarkti i miokardit përbënte përkatesisht 122 ngjarje (3,0%) dhe 118 ngjarje (2,9%). Ngjarjet aritmike ventrikulare ndodhën në një shkallë të ngjashme në të dy grupet.⁵⁸

Në këtë studim të rastësishëm, të kontrolluar nga placebo, që përfshin pacientë me insuficiencë kardiake dhe një fraksion të reduktuar të ejsionit që marrin terapi farmakologjike dhe pajisjesh të bazuar në udhëzime (guideline), ata në grupin mekarbil omecantiv kishin një rrezik relativ 8% më të ulët (diferencë absolute, 2.1 pikë përqindje) të rezultatit parësor të përbërë të një ngjarjeje të insuficiencës kardiake ose vdekjes nga shkaqe kardiovaskulare sesa ato në grupin placebo. Ky efekt u vu re pa dëshmi të rritjes së rrezikut të ngjarjeve ishemiike të miokardit, aritmive ventrikulare ose vdekjes nga shkaqe kardiovaskulare ose nga cdo shkak tjetër.⁵⁸

Ulja modeste, por domethënëse e incidencës së rezultatit parësor u vu re në një gamë të gjerë të pacientëve të shtruar dhe ambulatorë,⁷⁸ duke përfshirë ata me simptoma të moderuara ose të rënda të insuficiencës kardiake dhe një fraksion të reduktuar të ejsionit, presionin sistolik të gjakut dhe funksionin renal. Përfitimi ishte i qëndrueshëm në shumicën e nëngrupeve, por një heterogjenitet i mundshëm i efektit u sugjerua nga një efekt potencialisht më i madh trajtimi në pacientët me një fraksion ejsioni prej 28% ose më pak se në ata me një fraksion ejsioni prej më shumë se 28%. Megjithëse analizat e nëngrupeve kanë kufizime të qenësishme, ndryshimet e mundshme në përfitim sipas fraksionit të ejsionit janë biologjikisht të besueshme, pasi mekarbili omecantiv rrit në mënyrë specifike performancën kardiake.^{69,79} Këto gjetje mbështesin hipotezën se përmirësimi i funksionit kardiak duke synuar në mënyrë selektive sarkomerën kardiake me omecantiv mekarbilin mund të përmirësojë rezultatet klinike.⁵⁸

Ky studim nuk tregoi se omecantiv mekarbil përmirësoi ndonjë nga rezultatet dytësore. Mungesa e efektit në vdekjen nga shkaqe kardiovaskulare ose nga cdo shkak tjetër është befasuese, duke pasur parasysh dëshmitë e mëparshme me omecantiv mekarbil të përmirësimeve në vëllimet dhe funksionin e ventrikulit të majtë, si dhe ulje të rrahjeve të zemrës dhe NT-proBNP në Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF) dhe uljen e ritmit kardiak dhe nivelit të NT-proBNP të vërejtur në GALACTIC-HF. Një meta-analizë e mëparshme sugjeroi se trajtimet që reduktojnë vëllimet ventrikulare dhe rrisin fraksionin e ejsionit kanë të ngjarë të zvogëlojnë vdekshmërinë. Dy meta-analiza të studimeve të insuficiencës kardiake nuk treguan lidhje të rëndësishme midis ndryshimeve të shkaktuara nga terapia në nivelin e NT-proBNP dhe vdekshmërisë. por në një nga këto meta-analiza, u vu re një marrëdhënie midis një uljeje të nivelit të NT-proBNP dhe një reduktimi të shtrimeve në spital me insuficiencë kardiake. Në studim, pacientët e shtruar në spital kohën e regjistrimit në studim kishin një barrë më të rëndë të simptomave sesa ata të regjistruar si pacientë ambulatorë, siç sugjerohet nga rezultati më i keq i tyre KCCQ score. Megjithatë, sipas procedurës së testimit të paracaktuar, nuk kishte asnjë ndryshim domethënës midis grupit omecantiv mekarbil dhe grupit placebo, qoftë midis pacientëve të shtruar apo ambulatorë.⁵⁸

Identifikimi i barnave që rrisin performancën kardiake ka qenë një synim i terapive të insuficiencës kardiake për më shumë se një shekull, megjithatë medikamentet që janë zhvilluar kanë rritur vazhdimisht incidencën e ishemisë së miokardit, aritmive ventrikulare ose vdekjes, për shkak të mekanizmave të tyre të rritjes së madhësisë së kalciumit ndërqelizor në kardiomiocite. Si një aktivizues selektiv i miozinës kardiake, omecantiv mekarbil nuk ka asnjë efekt në kanalet e kalciumit, dhe në GALACTIC-HF, incidenca e ishemisë së miokardit, aritmive ventrikulare dhe vdekjes ishin të ngjashme në dy grupet e provës me pothuajse 7500 pacient-vite ndjekje. Këto gjetje sugjerojnë se pavarësisht rritjes së vogël të niveleve plazmatike të troponinës që janë vërejtur në disa studime dhe në studimin aktual, trajtimi me omecantiv mekarbil nuk e rrit rrezikun e këtyre efekteve anësore klinike. Përveç kësaj, nuk u zbuluan efekte të dëmshme të omecantiv mekarbil në

lidhje me presionin e gjakut, rrahjet e zemrës dhe nivelet e kreatininës ose kaliumit. Studimi ka disa kufizime. Ai përjashtoi pacientët mbi moshën 85 vjeç dhe ata me një gjendje klinikisht të paqëndrueshme. Nënperfaqësimi i grupeve racore dhe i grave në provat klinike është një shqetësim i vazhdueshëm. Vetëm 7% e pacientëve raportuan racën e tyre si të zinj, megjithëse numri i pacientëve me ngjyrë ishte më i madh se ata në shumë studime të mëparshme të insuficiencës kardiake. Vetëm afërsisht 21% e pacientëve ishin gra, një përqindje që është në përputhje me gjetjet në provat e tjera që përfshinin pacientë me insuficiencë kardiake dhe një fraksion të reduktuar të ejsionit. Megjithëse terapia në hyrje të studimit ishte përgjithësisht e shkëlqyer dhe më shumë se 19% e pacientëve merrnin sacubitril-valsartan në fillim, rezultatet bindëse nga provat e fundit të frenuesve bashkëtransportues natriumi-glukozë nuk ishin të disponueshme deri pasi GALACTIC-HF kishte përfunduar regjistrimin. e cila e kufizoi përdorimin e këtyre barnave vetëm në 2.6% të pacientëve.⁵⁸

Studimi tregoi se në mesin e pacientëve me insuficiencë kardiake dhe një fraksion të reduktuar të nxjerrjes, ata që morën mekarbil omecamtiv kishin një rrezik më të ulët të një kompleksi të ngjarjeve të dështimit të zemrës dhe vdekjes kardiovaskulare sesa ata që morën placebo.⁵⁸

Akronime

ESC – ang. European Society of Cardiology – Shoqata evropiane e kardiologjisë)

AHA/ACC/HFSA – ang. ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; HFSA, Heart Failure Society of America; - Kolegji amerikan i kardiologjisë; Shoqata ameriakne e zemrës; Shoqata amerikane e insuficiencës kardiake

IK – Insuficiencë kardiake

IK-FEr - Insufiçienca kardiake me fraksion ejeksioni të reduktuar

IK-FEp - Insufiçienca kardiake me fraksionin e ejeksionit të ruajtur (preserved)

IK-FEm – Insufiçienca kardiake me fraksion ejeksioni mesatar

VM – Ventrikuli i majtë

NYHA – ang. Neë York Heart Association - Shoqata e Zemrës së Nju Jorkut

KV - Kardiovaskular

NP – ang. Natriuretic Peptides – Peptide natriuretike

BNP– ang. B type Natriuretic Peptide - Peptidi natriuretik i tipit B

N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) – N-terminal pro -B type Natriuretic Peptide

eGFR – ang. Glomerular Filtration Rate - Norma e llogaritur e filtrimit glomerular

DMT2 – Diabet melitus tip 2

SKV – Sëmundje kronike e veshkave

SAK – Sëmundja e arterieve koronare

SNS – Sistemi nervor simpatik

RAAS – ang. Renin Angiotensin Aldosteron System - Sistemi reninë-angiotensinë-aldosteronit

ACEi – ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor - Angiotensin frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës,

ARB – ang. Angiotensin Receptor Blockers - bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II

MRA – ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonists – Antagonistë të receptorëve mineralo okortikoidë

SGLT2i – ang. Sodium Glucose Transporter inhibitor - inhibitorë të bashkëtransportuesit 2 të natrium-glukozës

NO–sGC–cGMP – Nitric Oxide – soluble Guanilat Cyclase – cyclic Guanosin Monophosphat

FA – Fibrilacion atrial

FEVM - Fraksionit të Ejeksionit të Ventrikulit të Majtë

VD – Ventrikuli i djathtë

VM – Ventrikuli i majtë

ICD – ang. Implantable Cardioverter Defibrillator - Defibrilator kardioverter i implantueshëm

CRT – ang Cardiac Resynchronisation Therapy - Terapia e risinkronizimit kardiak

LVAD – ang. Left Ventricul Assist Device - Pajisja ndihmëse e ventrikulit të majtë

PCI – ang. Percutaneous Coronary Intervention - Ndërhyrja koronare perkutane

TOS – Terapisë Optimale Standarde

RS – Ritëm Sinusal

SRK – Studime të randomizuar të kontrolluar

AUC – ang. Area Under the Curve – biodisponibiliteti

RRR – ang. Relative Risk Reduction - reduktim i relativ i riskut

ARR – ang. Absolute Risk Reduction – reduktim absolut i riskut

PK – ang. Pharmacocinetics – farmakokinetika

PD – ang. Pharmacodynamics – farmakodinamika

Referenca

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. Sep 21 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. Gayat E, et al. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. *Eur J Heart Fail* 2018;20:345354.
3. Crespo-Leiro MG, et al., Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HFLT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613625.
4. McMurray JJ, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:9931004.
5. Velazquez EJ, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019;380: 539548.
6. Wachter R, et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:9981007.
7. McMurray JJV, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:19952008.
8. Packer M, et al., EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:14131424.
9. The CONSENSUS Trial Study Group. Enalapril for congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987;317:13491351.
10. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:14501456.
11. Packer M, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:23122318.
12. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293302.
13. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:20012007.
14. Packer M, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:13491355.
15. Packer M, et al., Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:16511658.
16. Hjalmarson A, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:12951302.
17. Packer M, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. 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;106:2194-2199.

18. Flather MD, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
19. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:913.
20. Fowler MB. Effects of beta blockers on symptoms and functional capacity in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:55L-58L.
21. Willenheimer R, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426-2435.
22. Kotecha D, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
23. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
24. Zannad F, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:1121.
25. Seferovic JP, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:333-340.
26. Damman K, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-498.
27. Desai AS, et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: a secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:7985.
28. Vardeny O, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337-341.
29. Vardeny O, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with hypotensive episodes among heart failure patients receiving sacubitril/valsartan or enalapril: the PARADIGM-HF trial (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004745.
30. Morrow DA, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Circulation* 2019;139:2285-2288.
31. Kosiborod MN, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020; 141:9099.

32. Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 12031212.
33. Zannad F, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPERORReduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396:819829.
34. Jackson AM, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:10401054.
35. Bhatt DL, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384:117128.
36. Faris R, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82:149158.
37. Granger CB, et al. Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362:772776.
38. Swedberg K, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875885.
39. Swedberg K, et al. SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:19381945.
40. Armstrong PW, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382:18831893.
41. Taylor AL, et al. African - American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351: 20492057.
42. Cohn JN, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314: 15471552. ESC Guidelines 3699
43. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336:525533.
44. Mullens W, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21: 137155.
45. Rohde LE, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* 2019; 40: 36053612.
46. Bohm M, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102: 1122.
47. Cohn JN, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345: 16671675.
48. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, Zhou J, Liu LL. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115: 901906.
49. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36: 18311838.

50. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, Steeds RP, Townend J, Kotecha D. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015;351:h4451.
51. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010;362: 1363-1373.
52. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;188: 99-101.
53. Freeman JV, Reynolds K, Fang M, Udaltsova N, Steimle A, Pomernacki NK, Borowsky LH, Harrison TN, Singer DE, Go AS. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8:495-8.
54. Washam JB, et al, ROCKET Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation AF and adverse cardiovascular outcomes: retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin a K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015;385: 2363-2370.
55. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289:871-878.
56. Adams KF, Jr., et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497-504.
57. Bavendiek U, et al., DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:676-684.
58. Teerlink JR, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384:1051-16.
59. Verquvo Summary of product characteristics July 2021
60. 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*. Dec 1 2015;314(21):2251-62. doi:10.1001/jama.2015.15734
61. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:248-54. [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90167-L](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90167-L)
62. Goldsmith SR. Interactions between the sympathetic nervous system and the RAAS in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2004;1:45-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s11897-004-0024-5>
63. Wagman G, Fudim M, Kosmas CE, Panni RE, Vittorio TJ. The neurohormonal network in the RAAS can bend before breaking. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:81. <https://doi.org/10.1007/s11897-012-0091-y>
64. Okwuosa IS, Princewill O, Nwabueze C, Mathews L, Hsu S, Gilotra NA, Lewsey S, Blumenthal RS, Russell SD. The ABCs of managing systolic heart failure: past, present, and future. *Cleve Clin J Med*. 2016;83:753-65. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.16006>

65. Ponikowski P, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.592>
66. Williams SG, Jackson M, Cooke GA, Barker D, Patwala A, Wright DJ, Albuoaini K, Tan LB. How do different indicators of cardiac pump function impact upon the long-term prognosis of patients with chronic heart failure? *Am Heart J*. 2005;150:983. e1–e6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2005.08.018>
67. Teerlink JR, Metra M, Zacà V, Sabbah HN, Cotter G, Gheorghide M, Cas LD. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev*. 2009;14:243–53. <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-009-9153-y>
68. Tariq S, Aronow WS. Use of inotropic agents in treatment of systolic heart failure. *Int J Mol Sci*. 2015;16:29060–8. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms161226147>
69. Shen YT, Malik FI, Zhao X, et al. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:522–527.
70. Malik FI, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*. 2011;331:1439–43. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1200113>
71. Sun YB, Irving M. The molecular basis of the steep force-calcium relation in heart muscle. *J Moll Cell Cardiol*. 2010;48:859–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2009.11.019>
72. Sweeney HL, Houdusse A. Structural and functional insights into the myosin motor mechanism. *Annu Rev Biophys*. 2010;39:539–57 <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biophys.050708.133751>
73. Morgan BP, et al. Discovery of omecamtiv mecarbil the first, selective, small molecule activator of cardiac myosin. *ACS Med Chem Lett*. 2010;1:472–7. <http://dx.doi.org/10.1021/ml100138q>
74. Winkelmann DA, et al. Structural basis for drug-induced allosteric changes to human b-cardiac myosin motor activity. *Nat Commun*. 2015;6:7974. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms8974>
75. Liu Y, White HD, Belknap B, Winkelmann DA, Forgacs E. Omecamtiv Mecarbil modulates the kinetic and motile properties of porcine β -cardiac myosin. *Biochemistry*. 2015;54:1963–75. <http://dx.doi.org/10.1021/bi5015166>
76. Spudich JA. Hypertrophic and dilated cardiomyopathy: four decades of basic research on muscle lead to potential therapeutic approaches to these devastating genetic diseases. *Biophys J*. 2014;106:1236–49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2014.02.011>
77. Registrational Study with Omecamtiv Mecarbil/AMG 423 to Treat Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (GALACTIC-HF). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02678923. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02929329>
78. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv mecarbil in chronic heart failure with reduced ejection fraction: GALACTIC-HF baseline characteristics and comparison with contemporary clinical trials. *Eur J Heart Fail* 2020 September 27 (Epub ahead of print).
79. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:2895–2903.