

Vericigvát: farmakologický profil

Karel Urbánek

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Vericigvát je nový lék pro léčbu chronického srdečního selhání. Účinkuje jako přímý stimulátor sGC, jehož aktivita není závislá na přítomnosti NO. Je podáván perorálně jedenkrát denně v dávkách 2,5, 5 a 10 mg s postupnou titrací nahoru. Je metabolizován jaterními glukuronidázami UGT1A9 a 1A1 na neaktivní N-glukuronid. Přibližně 53 % podané dávky je vyloučeno močí, zatímco 45 % stolicí. Biologický poločas eliminace u zdravých dobrovolníků byl průměrně 20 hodin, u nemocných se srdečním selháním průměrně 30 hodin. Jeho nejčastějším nežádoucím účinkem s incidencí kolem 16 % je hypotenze. Vyznačuje se minimálním potenciálem lékových interakcí.

Klíčová slova: vericigvát, srdeční selhání, farmakodynamika, farmakokinetika.

Vericigvát: pharmacological profile

Vericigvát is a new drug for the treatment of chronic heart failure. It acts as a direct sGS stimulator whose activity is not dependent on the presence of NO. It is administered orally once daily at doses of 2.5, 5 and 10 mg with gradual upward titration. It is metabolized by hepatic glucuronidases UGT1A9 and 1A1 to inactive N-glucuronide. Approximately 53 % of the administered dose is excreted in the urine, while 45% in the faeces. The biological elimination half-life in healthy volunteers averaged 20 hours and in patients with heart failure averaged 30 hours. Its most common adverse effect with an incidence of about 16% is hypotension. It has minimal potential for drug interactions.

Key words: vericigvát, heart failure, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

Historie a charakteristika

Vericigvát je nový lék pro léčbu chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí. Byl zaregistrován americkou FDA v lednu 2021 a evropskou EMA v červenci téhož roku pod výrobním názvem Verquvo®. Jde o první lék srdečního selhání, jehož mechanismem účinku je stimulace solubilní guanylátcyklázy (sGC).

První látka s tímto mechanismem účinku byla syntetizována již v roce 1978. Byl to benzy lindazolový derivát označený YC-1, jehož účinek na solubilní guanylátcyklázu byl popsán o 20 let později. Tehdy začal výzkum potentnějších inhibitorů sGC, který vedl k zavedení první látky této skupiny do klinické praxe. Byl to riocigvát, který je používán v léčbě plicní hypertenze. Schválen byl ja-

ko orphan drug v roce 2013 v USA a v EU je registrován od března 2014 pod výrobním názvem Adempas®. Vericigvát je mu chemicky velmi blízká molekula (obr. 1) s výhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi, především delším biologickým poločasem eliminace, díky kterým mohla být testována pro svoje potenciální účinky na srdeční selhání (1).

Mechanismus účinku

Solubilní guanylátcykláza je intracelulární enzym, aktivovaný oxidem dusnatým (NO). Jde o heterodimerický protein složený z dvou podjednotek, α a β , s hemovou skupinou navázanou na podjednotku β . Po navázání NO na Fe^{2+} hemové části molekuly sGC dochází k několikasetrásobnému zvýšení syntézy cyklického guanosin monofos-

fátu (cGMP), který aktivuje řadu enzymů a iontových kanálů (obr. 2). Tento signální mechanismus je v lidském organismu významný pro vazodilataci, agregaci destiček a neurotransmisi (1, 2).

U srdečního selhání, stejně jako řady jiných kardiovaskulárních onemocnění, je endoteliální dysfunkce příčinou nedostatku NO, což vede k nedostatečné stimulaci sGC. Navíc při oxidativním stresu, který provází tato onemocnění, volné kyslíkaté radikály oxidují atom železa v hemové jednotce enzymu, který není schopen navázat NO a stává se nefunkčním. Důsledkem je nedostatečná funkce hladkých svalových buněk cév a kardiomyocytů. Předpokládá se, že zvýšení produkce cGMP stimulací sGS může příznivě ovlivnit patofyziologii srdečního selhání, přičemž tato regulační

dráha není přímo ovlivněna žádnou z dosud běžně používaných lékových skupin (3).

Vericigvát účinkuje jako přímý stimulátor sGS, jehož aktivita není závislá na přítomnosti NO. Váže se na β podjednotku enzymu za přítomnosti hemové skupiny a synergisticky zesiluje jeho aktivitu spolu s NO. Experimentální práce prokázaly, že to vede k vazodilataci a zpomalení zánětu v cévách i srdci, redukci fibrotizace a hypertrofie v myokardu a zvýšenému průtoku krve ledvinami (1).

Farmakokinetika

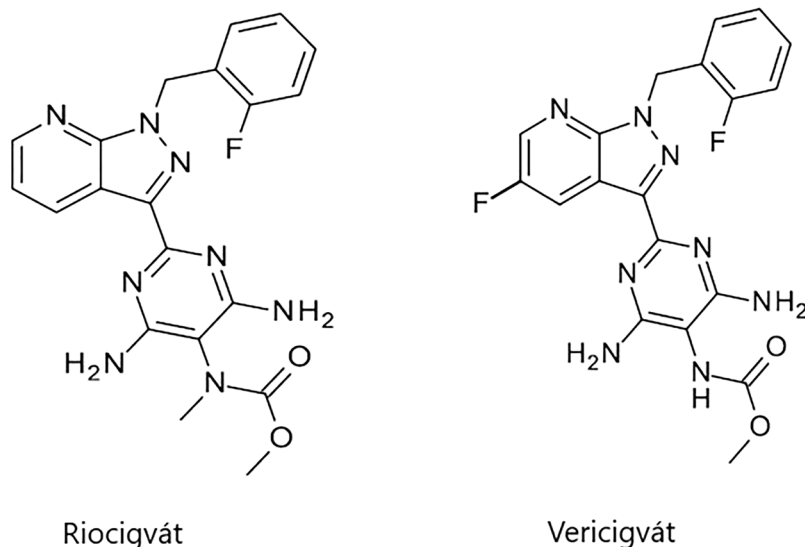
Farmakokinetické vlastnosti vericigvátu byly studovány v šesti studiích I. fáze klinického hodnocení na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví evropského, japonského a čínského původu (4). Bylo zjištěno, že účinná látka se po perorálním podání rychle vstřebává a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací do 2,5 h po podání nalačno. Podání s potravou zvyšuje biologickou dostupnost průměrně o 19 %, až na 93 % podané dávky. Střední distribuční objem je 44 l, vazba na plazmatický albumin průměrně 98 %. Je metabolizován jaterními glukuronidázami UGT1A9 a 1A1 na neaktivní N-glukuronid. Přibližně 53 % podané dávky je vyloučeno močí, zatímco 45 % stolicí. Biologický poločas eliminace u zdravých dobrovolníků byl průměrně 20 hodin, u nemocných se srdečním selháním je popisováno jeho prodloužení na průměrně 30 hodin.

Snížení renálních funkcí nevede k významnému zvýšení expozice vericigvátem (u těžké renální insuficience asi o 20 %), stejně jako porucha funkce jater. U pacientů se srdečním selháním neměl na farmakokinetiku významný vliv věk, tělesná hmotnost, pohlaví, rasa, etnikum ani výchozí hladina NT-proBNP (5). Farmakokinetika u dětí ani těhotných žen nebyla studována.

Dávkování

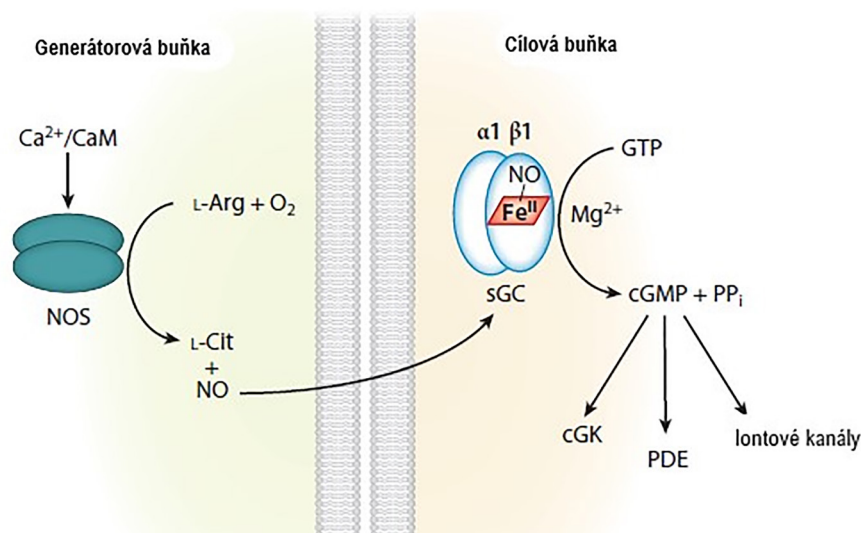
Vericigvát je k dispozici ve formě perorálních potahovaných tablet s obsahem 2,5, 5 a 10 mg účinné látky. Protože se předpokládá zahájení léčby po epizodě dekompenzace srdečního selhání, je před ním vyžadována optimalizace stavu tělních tekutin a iontové rovnováhy při diuretické terapii. Léčba se zahajuje dávkou 2,5 mg jednou denně

Obr. 1. Chemická struktura stimulatorů solubilní guanylylacyklázy



Obr. 2. Solubilní guanylylacykláza a její funkce

Komplex Ca^{2+} /kalmodulin (CaM) aktivuje NO-syntázu (NOS), která katalyzuje oxidaci L-argininu (L-Arg) na L-citrulin (L-Cit) a NO. Ten se váže na Fe^{2+} hemu β podjednotky solubilní guanylylacyklázy (sGC), což zvyší syntézu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) a pyrofosfátu (PP_i), který aktivuje cGMP dependentní proteinkinázy (cGK), fosfodiesterázy (PDE) a otevírá iontové kanály



s postupnou titrací zhruba po 2 týdnech na základě tolerance pacienta a hodnot systolického krevního tlaku do cílové udržovací dávky 10 mg jednou denně. Výhodou pro pacienty s poruchou polykání je možnost rozdrčení tablety a smíchání s vodou.

Nežádoucí účinky a lékové interakce

Nejčastějším nežádoucím účinkem vericigvátu s incidencí kolem 16 % je hypotenze. Průměrné snížení systolického krevního tlaku v klinických studiích bylo mezi 1 a 2 mmHg. Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u 9 % léčených, v závažné formě u 1,2 %. Jako časté, tedy s výskytem u 1–10 % léčených, byly

popisovány bolesti hlavy, závratě, dyspepsie, nauzea, zvracení a anémie.

Z farmakodynamických lékových interakcí je nejvýznamnější zesílení hypotenze při současném podávání s jinými látkami snižujícími krevní tlak. Kontraindikováno je současné podávání s jinými látkami se stejným mechanismem účinku (např. riocigvátem), podávání inhibitorů fosfodiesterázy 5 se nedoporučuje. Vliv současného podání nitrátů je podle současných poznatků nevýznamný (6). Farmakokinetické interakce vericigvátu s významnými léčivy byly studovány jak in vitro, tak in vivo (7). Současné podávání omeprazolu, kombinace hydroxidu hořečnatého a hlinitého, ketokonazolu, rifampicinu a kyseliny

INZERCE

mefenamové neovlivnila významně farmakokinetiku vericigvátu. Ani současná léčba warfarinem, digoxinem, aspirinem a sakubitril/valsartanem nevyžaduje úpravy dávkování.

Výsledky klinických studií

Program studií II. fáze klinického hodnocení s názvem SOCRATES (Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Study) sestával ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných multicentrických studií. Pacienti se srdečním selháním byli zařazeni do studie SOCRATES-REDUCED (zahrnovala nemocné s EF < 45 %) nebo SOCRATES-PRESERVED (s EF ≥ 45 %) po stabilizaci stavu po hospitalizaci do měsíce od propuštění z nemocnice. Byli léčeni perorálním vericigvátem po dobu 12 týdnů ve čtyřech dávkách, nebo placebem (3).

Do studie SOCRATES-PRESERVED bylo zařazeno 477 pacientů, u kterých byly jako primární cíle hodnoceny změna NT-ProBNP a objem levé komory srdeční. V těchto parametrech nebyl prokázán signifikantní účinek vericigvátu, i když u nich bylo zaznamenáno významné zlepšení subjektivně vnímané kvality života (8). Podobně designovaná studie SOCRATES-REDUCED zahrnuje 351 pacientů se

srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Ani zde nebyl prokázán signifikantní účinek na hodnotu NT-ProBNP ve 12. týdnu terapie, nicméně byla prokázána dávková závislost účinku vericigvátu na tento primární endpoint (9).

Na základě těchto poznatků byla provedena studie III. fáze klinického hodnocení s názvem VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction). Tato randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá multicentrická studie zahrnuje 5 050 pacientů se srdečním selháním po nedávné dekompenzaci (s hospitalizací pro srdeční selhání maximálně 6 měsíců nebo ambulantním podáním i. v. diuretik 3 měsíce před randomizací) NYHA II – IV s EF < 45 %, kteří byli léčeni cílovou dávkou 10 mg vericigvátu nebo placebem přidanými ke standardní doporučené léčbě chronického srdečního selhání. Primárním endpointem byl kompozitní parametr úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání. Při mediánu sledování 10,8 měsíce se tato událost vyskytla u 35,5 % pacientů léčených vericigvátem a 38,5 % léčených placebem (HR 0,90; 95% CI 0,82–0,98; p = 0,02). Léčba byla dobře snášena, nejčastější nežádoucí účinek byla hypotenze, zaznamenaná

u 9,1 % pacientů léčených vericigvátem oproti 7,9 % v placebové skupině (10). Pozdější analýzy dat z této klinické studie prokázaly, že vericigvát neovlivňuje renální funkce léčených pacientů, a že jeho pozitivní přínos u srdečního selhání není ovlivněn renálními funkcemi (11). Další analýza ukázala, že ani fibrilace síní neovlivňuje účinnost vericigvátu, i když sama o sobě zvyšuje riziko kardiovaskulárního úmrtí u pacientů zařazených do studie (12). Při hodnocení závislosti klinického efektu vericigvátu na vstupní hodnotě NT-proBNP bylo navíc zjištěno, že jeho účinek byl největší u pacientů s hodnotou NT-proBNP menší, než 8 000 pg/ml a u těch s hodnotou menší, než 4 000 pg/ml byl ještě výraznější (13).

Závěr

Lze konstatovat, že vericigvát je lék, který prokázal účinnost v léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí u pacientů po nedávné dekompenzaci. Jeho hlavní výhodou je nový mechanismus účinku, který umožňuje výhodné použití v kombinacích. Byly pozorovány minimální nežádoucí účinky stejně jako nízký potenciál lékových interakcí.

*Podpořeno společností Bayer, s. r. o.,
PP-VER-CZ-0067-1.*

LITERATURA

1. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem.* 2017;60(12):5146-5161.
2. Derbyshire ER, Marletta MA. Structure and regulation of soluble guanylate cyclase. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:533-559.
3. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. Rationale and design of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail.* 2014;16(9):1026-1038.
4. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, Loewen S, Arens E, Yoshikawa K, Becker C. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(4):527-537.
5. Ruehs H, Klein D, Frei M, Grevel J, Austin R, Becker C, Roessig L, Pieske B, Garmann D, Meyer M. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Clin Phar-*

- macokinet. 2021;60(11):1407-1421.
6. Boettcher M, Düngen HD, Donath F, Mikus G, Werner N, Thuermermann PA, Karakas M, Besche N, Koch T, Gurniak M, Becker C. Vericiguat in Combination with Short-Acting Nitroglycerin in Patients With Chronic Coronary Syndromes: The Randomized, Phase Ib, VENICE Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(6):1239-1247.
7. Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction Profile of Vericiguat: Results from Three Randomized Phase I Studies in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):337-351.
8. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the Soluble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J.* 2017;38(15):1119-1127.
9. 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 Fai-

- lure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA.* 2015;314(21):2251-2262.
10. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883-1893.
11. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1313-1321.
12. Ponikowski P, Alemyeh W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(8):1300-1312.
13. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8(11):931-939.