

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