

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  $\beta$  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

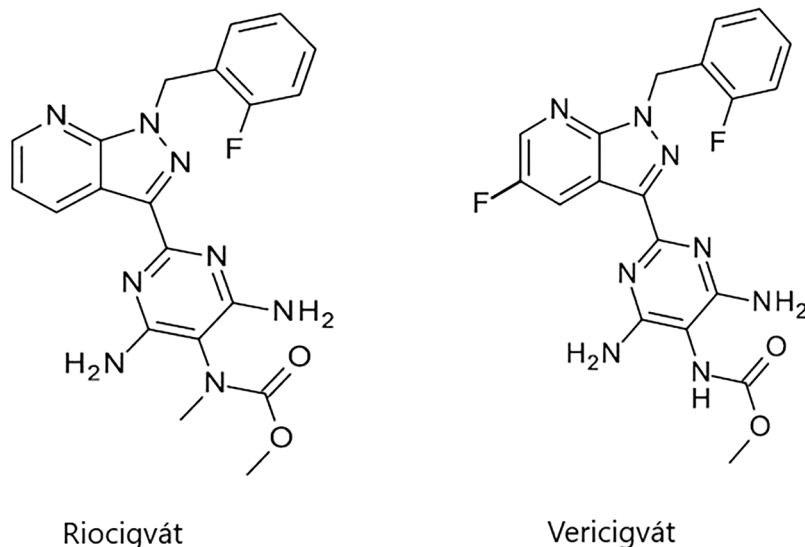
Farmakokinetické vlastnosti vericigvátu byly studovány v šesti studiích I. fáze klinického hodnocení na zdravých dobrovolnících mužského pohlaví evropského, japonského a čínského původu (4). Bylo zjištěno, že účinná látka se po perorálním podání rychle vstřebává a dosahuje maximálních plazmatických koncentrací 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

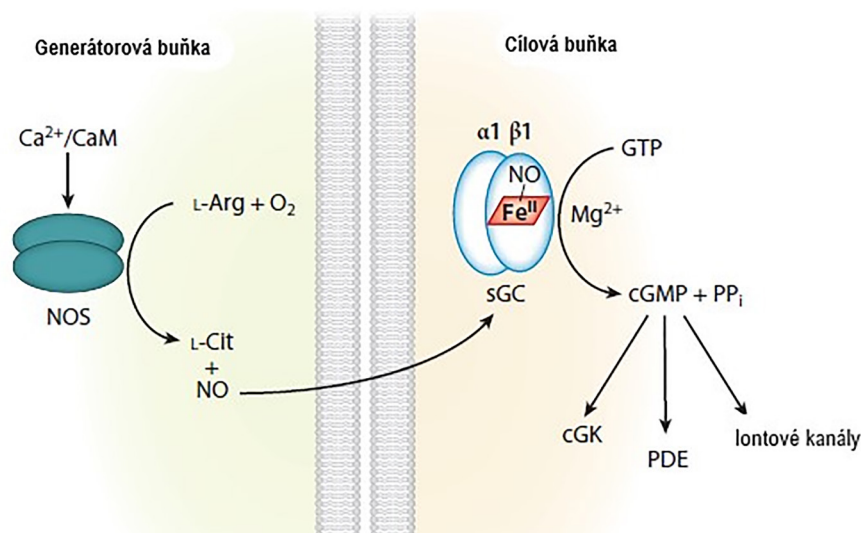
Vericigvát je k dispozici ve formě perorálních potahovaných tablet s obsahem 2,5, 5 a 10 mg účinné látky. Protože se předpokládá zahájení léčby po epizodě dekompenzace srdečního selhání, je před ním vyžadována optimalizace stavu tělních tekutin a iontové rovnováhy při diuretické terapii. Léčba se zahajuje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

**Obr. 1.** Chemická struktura stimulatorů solubilní guanylylacyklázy



**Obr. 2.** Solubilní guanylylacykláza a její funkce

Komplex  $\text{Ca}^{2+}$ /kalmodulin ( $\text{CaM}$ ) aktivuje NO-syntázu (NOS), která katalyzuje oxidaci L-argininu (L-Arg) na L-citrulin (L-Cit) a NO. Ten se váže na  $\text{Fe}^{2+}$  hemu  $\beta$  podjednotky solubilní guanylylacyklázy (sGC), což zvyší syntézu cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) a pyrofosfátu ( $\text{PP}_i$ ), 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 rozdrcení 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