

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, dvojité 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, dvojité 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, Alemany 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.