Vericiguat jako stymulator cykazy guanylanowej elementem innowacyjnej terapii niewydolności serca

Beata Jacuś^{1,2}, Mirosława Kowalkowska², Paweł Miękus¹, Grzegorz Grzešek²

¹Oddział Kardiologiczny, Szpital św. Wincentego a Paulo w Gdyni, Polska

²Katedra Kardiologii i Farmakologii Klinicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Beata Jacuś, Oddział Kardiologiczny,
Szpital św. Wincentego a Paulo w Gdyni,
ul. Wójta Radtkego 1, 81-348 Gdynia, Polska;
e-mail: beata.jacus@wp.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.11.21

Zaakceptowano: 2021.12.17

Opublikowano on-line: 2021.12.17

DOI

10.32383/farmpol/144976

ORCID

Beata Jacuś (ORCID id: 0000-0002-3197-2262)

Mirosława Kowalkowska

(ORCID id: 0000-0003-4805-6567)

Paweł Miękus (ORCID id: 0000-0002-9152-9449)

Grzegorz Grzešek (ORCID id: 0000-0001-6669-5931)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

by-nc/4.0/

The soluble guanylate cyclase stimulator named vericiguat as an innovative heart failure therapy representative

A noticeable trend towards greater heart failure morbidity is observed in Poland as well as in the whole world. The percentage of people living with the above-mentioned disease is growing mostly due to the process of aging of populations. As per the epidemiological data from the 2017 report 70 million people suffer from heart failure in the world and seven of ten live in the European Union. Those frightening data put pressure on scientists to continuously search for new therapeutic interventions and pharmacological innovations to reduce morbidity. The updated Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure were published by the European Cardiological Society on the 27th of August 2021. The new concept of an algorithm of heart failure treatment was included in them.

The new drug class is now recommended along with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors or neprilysin receptor-nephilysin inhibitor and mineralocorticoid receptor antagonists: inhibitors of the second sodium-glucose cotransporter with its two representatives, dapagliflozin and empagliflozin.

In addition, a new promising molecule, vericiguat, was included in the 2021 heart failure Guidelines.

This stimulator of soluble guanylate cyclase is not the highest class recommendation. It is prescribed for the patient suffering from heart failure with a reduced ejection fraction and symptoms in NYHA II, III, IV class and for the patients with recent disease exacerbation despite regular therapy with a beta blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor-nephilysin inhibitor, and mineralocorticoid receptor antagonist.

Results of the clinical trial VICTORIA proved that vericiguat contributes to the reduced cardiovascular death risk in patients recently hospitalized as a consequence of heart failure exacerbation or those who required intravenous diuretic treatment in an outpatient clinic.

A full potential of the molecule is still to be elucidated taking into account the results of present and future clinical trials. Data from the VICTORIA trial give hope for the future development of heart failure pharmacotherapy.

The utilization of the oral soluble stimulator of guanylate cyclase restores the efficient functionality of the NO-sGC-cGMP signal pathway. This fact together with neurohormonal blockade and afterload reduction achieves the goal of superior heart failure survival closer.

Drugs that induce neurohormonal blockade are very effective in slowing the progression of the disease in stable patients whereas vericiguat may be the drug of choice in high-risk patients with a history of recent or recurrent hospitalization despite guideline-directed therapy.

Keywords: heart failure, vericiguat, stimulator of soluble guanylate cyclase, nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate pathway.

© Farm Pol, 2021, 77 (10): 615–621

Niewydolność serca to zespół kliniczny składający się z aktualnie utrzymujących się lub prezentowanych w przeszłości objawów i/lub oznak spowodowanych przez strukturalne i/lub czynnościowe nieprawidłowości mięśnia sercowego, wraz z towarzyszącym potwierdzeniem podwyższonego poziomu peptydów natriuretycznych lub uzyskaniem w badaniach obrazowych lub pomiarach hemodynamicznych przedmiotowego dowodu zastoj w krążeniu płucnym lub systemowym [1]. Najczęstsze objawy i oznaki niewydolności serca zostały przedstawione w **rycinach 1 i 2** [1, 2].

Zarówno w Polsce, jak i na całym świecie zauważalny jest wzrost chorobowości. W ciągu ostatnich 2 dekad liczba przypadków niewydolności serca

niemal się podwoiła. Uwzględniając fakt starzenia się społeczeństwa, należy podkreślić, że odsetek osób żyjących z niewydolnością serca ulega dalszemu wzrostowi. Według danych z 2017 r. liczba chorych z niewydolnością serca na świecie przekroczyła 70 milionów, natomiast w Unii Europejskiej 10 milionów. Dane z 2018 r. dotyczące Polski pokazują, że chory jest co trzydziesty Polak. Oznacza to, że liczba przypadków niewydolności serca w Polsce w 2018 r. wynosiła 1,24 miliona i w porównaniu z rokiem 2014 wzrosła o 65 tysięcy osób. Dane Głównego Urzędu Statystycznego pozycjonują niewydolność serca na pierwszym miejscu wśród najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce w 2018 r. Liczba pacjentów, którzy zmarli z powodu tej jednostki chorobowej wynosiła wówczas 142 tysiące, stanowiąc 33,8% wszystkich przypadków. Na podstawie powyższych danych można wyliczyć, że co godzinę umiera 16 osób. Jest to rezultat nie tylko wysokiej chorobowości, ale także złej przeżywalności pacjentów. Po zdiagnozowaniu niewydolności serca, 40,6% osób nie przeżywa 5 lat [3].

W związku z powyższym niezwykle istotne jest ciągle poszukiwanie nowych form leczenia i unowocześnianie dotychczasowej farmakoterapii. Nieustająco prowadzone są badania kliniczne z kolejnymi cząsteczkami w sektorze niewydolności serca, wyniki których są wyczekiwane, a wnioski z nich płynące stopniowo wdrażane do codziennej praktyki lekarskiej. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne 27 sierpnia 2021 r.

Rycina 1. Wybrane objawy (objawy podmiotowe) niewydolności serca [1, 2].

Figure 1. Selected heart failure symptoms [1, 2].

Rycina 2. Wybrane oznaki (objawy przedmiotowe) niewydolności serca [1, 2].

Figure 2. Selected heart failure signs [1, 2].

opublikowało aktualizację wytycznych diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. W dokumencie przedstawiono między innymi nową koncepcję algorytmu leczenia niewydolności serca. W klasie pierwszej (terapia zalecana jako korzystna i efektywna), obok dotychczas stosowanych beta blokerów, inhibitorów konwertazy angiotensyny lub wymiennie antagonisty receptora angiotensyny II i inhibitora neprilizyny (ARNI) oraz antagonistów receptora mineralokortykoidów, umieszczono dapagliflozynę oraz empagliflozynę – inhibitory drugiego kotransportera sodowo-glukozowego [2]. Leki wymienione jako ostatnie, o równym stopniu istotności, pierwotnie wprowadzone do praktyki klinicznej jako hipoglikemizujące, w toku licznych badań klinicznych okazały się mieć swój udział w zmniejszaniu ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonu. Empagliflozyna oraz dapagliflozyna są zalecane u pacjentów z diagnozą niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową

lewej komory również bez rozpoznanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Mechanizm korzystnego działania tych leków na układ sercowo-naczyniowy aktualnie nie został jednoznacznie wyjaśniony, proponowanych jest kilka możliwych interwencji metabolicznych. Przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu inhibitorów drugiego kotransportera sodowo-glukozowego należy wziąć pod uwagę wymiar ryzyka zakażenia układu moczowego i wdrożyć odpowiednie środki prewencyjne [4].

We wspomnianym powyżej dokumencie po raz pierwszy w zaleceniach farmakoterapii został umieszczony vericiguat, stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej. Zgodnie z wytycznymi zastosowanie leku można rozważyć u pacjentów w klasie czynnościowej NYHA II–IV (tabela 1), u których wystąpiło zaostrzenie niewydolności serca, pomimo terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny lub antagonistami receptora angiotensyny II i inhibitorem neprilizyny

Tabela 1. Klasyfikacja czynnościowa wg skali NYHA opartej na aktywności fizycznej i nasileniu objawów [2]. NYHA – New York Heart Association.

Table 1. New York Heart Association functional classification based on physical activity and severity of symptoms [2].

Klasa I (NYHA I)	Nie występuje ograniczenie aktywności fizycznej; standardowa aktywność fizyczna nie powoduje duszności, nie wywołuje kołatania serca, nie jest przyczyną zmęczenia
Klasa II (NYHA II)	Aktywność fizyczna jest ograniczona w niewielkim stopniu; w spoczynku nie występują dolegliwości, natomiast zwykła aktywność fizyczna jest przyczyną uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa III (NYHA III)	Aktywność fizyczna jest ograniczona w znacznym stopniu; w spoczynku nie występują dolegliwości, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna jest przyczyną uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca
Klasa IV (NYHA IV)	Brak możliwości wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się uczucia dyskomfortu; objawy niewydolności serca obecne są w spoczynku; uczucie dyskomfortu nasila się po zapoczątkowaniu jakiejkolwiek aktywności fizycznej

(ARNI) oraz beta blokerami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego. Działanie leku ma na celu przyczynienie się do zredukowania ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Wprowadzenie do aktualnych zaleceń postępowania klinicznego powyższej informacji sprawia nieodparte wrażenie, że vericiguat jako stymulator rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej akcentuje początek nowego rozdziału w farmakoterapii niewydolności serca i kieruje uwagę na inny od dotychczas stosowanych typ interwencji farmakologicznej. Przez lata uważano, że cyklaza guanylanowa jest jednorodnym, tkankowo niespecyficznym enzymem, jednak wyniki wzmoczonych prac naukowców z ostatnich kilku lat przedstawiają tę substancję w nowej odsłonie. U ssaków występują 2 główne typy cyklazy guanylanowej, które wykazują odmienną lokalizację w obrębie komórki. Pierwsza z nich określana jest jako cyklaza związana z błoną komórkową (mGC), druga natomiast jest całkowicie wewnątrzkomórkową rozpuszczalną cyklazą guanylanową (sGC). Dla tej pierwszej agonistami są peptydy (peptydy natriuretyczne A,B,C), dla drugiej mediatory gazowe (tlenek azotu, tlenek węgla). Obecność cyklazy guanylanowej wykazano w wielu różnych tkankach, w szczególności takich jak mózg, układ sercowo-naczyniowy, nerki i płuca. Szlak cyklazy guanylanowej jest kluczowy w pośredniczeniu w procesie relaksacji różnych typów mięśni gładkich [27, 28]. Wykorzystanie powyższej informacji jest niezwykle istotne w osiągnięciu celów terapeutycznych chorób przebiegających z uszkodzeniem śródbłonna i obniżeniem biodostępności tlenu azotu [8].

Klasyfikacja niewydolności serca obejmuje 3 typy: z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF), z umiarkowanie obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF 41–49%), z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF) [2].

W kontekście skupienia uwagi na stymulatorze rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej i jego miejscu w aktualnych wytycznych leczenia istotny jest typ wymieniony jako pierwszy – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, LVEF.

Szlak tlenek azotu (NO)-rozpuszczalna cyklaza guanylanowa (sGC)-cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP) odgrywa istotną rolę w regulacji funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego i zauważalne jest jego zaburzenie w przypadku wystąpienia niewydolności serca. Zakłócenia na linii sygnałowej NO-sGC-cGMP są wtórne do zmniejszonej biodostępności tlenu azotu [5]. Tlenek azotu jest jednym z dwóch, obok tlenu węgla (CO), po raz pierwszy zidentyfikowanych endogennych przekźników gazowych.

W roku 1992 uzyskał miano „Cząsteczki Roku”. Odkrycie funkcji NO jako sercowo-naczyniowej molekuly sygnałowej doczekało się w 1998 r. Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny [6]. W ludzkim organizmie tlenek azotu wytwarzany jest z udziałem wewnątrzblonowej syntazy tlenu azotu. Przenika on do sąsiednich komórek i wiąże się z grupą hemową rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej. Następuje wytworzenie cyklicznego monofosforanu guanozyny i aktywacja kinazy białkowej G (PKG), pod wpływem której białka ulegają fosforylacji. Efektem przedstawionego procesu w układzie sercowo-naczyniowym jest między innymi korzystny wpływ na funkcję relaksacji w czasie rozkurczu serca oraz na przepływ w tętnicach wieńcowych, wygaszanie procesu zapalnego, a także zapobieganie przerostowi mięśnia sercowego i jego włóknieniu [7, 8, 13]. Wzmoczony opór naczyniowy jako rezultat uszkodzenia śródbłonna z następczą redukcją biodostępności tlenu azotu może być przełamany poprzez interwencję na poziomie cyklazy guanylanowej [8]. Udowodniono, że relaksacja naczyniowa może być wynikiem aktywacji cyklazy guanylanowej nie tylko w przypadku wysokiego stężenia NO, ale również w sytuacji jego obniżonej biodostępności, poprzez bezpośrednią stymulację enzymu [26]. Jak poprzednio wspomniano produkcja cyklicznego monofosforanu guanozyny z udziałem rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej w szlaku NO-sGC-cGMP jest kluczowa dla prawidłowego funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.

Wykazano, że u pacjentów z niewydolnością serca, a tym samym z zaburzeniami sygnałów na szlaku tlenek azotu-rozpuszczalna cyklaza guanylanowa-cykliczny monofosforan guanozyny, występuje obniżony poziom cGMP [9, 10]. Zadaniem ostatnio wprowadzonego leku do terapii niewydolności serca jest interwencja na tym właśnie poziomie.

Istnieje kilka możliwych opcji prowadzących do wzrostu stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny, jednak w przypadku skierowania uwagi na vericiguat należy skupić się na bezpośredniej aktywacji cyklazy guanylanowej poprzez jej modulatory, do których zaliczamy aktywatory i stymulatory [8]. Przedstawicielem aktywatorów jest cinaciguat, który posiada zdolność aktywowania utlenowanej, dysfunkcyjnej, wolnej od grupy hemowej rozpuszczalnej cyklazy guanylanowej, również w przypadku obniżonej biodostępności NO, w warunkach wzmoczonego stresu oksydacyjnego. Pomimo że aktywatory sGC są niezależne od NO, wykazano, że ich skuteczność jest addytywna do endogennego tlenu azotu, co może zwiększać ryzyko hipotensji [5, 29]. Nieco inaczej jest w przypadku stymulatorów cyklazy guanylanowej, które

poprzez swoje działanie zwiększają wrażliwość na endogenne NO, wywierając reakcję bardziej fizjologiczną. Do tych ostatnich zaliczamy riociguat i znajdujący się w centrum zainteresowania vericiguat [5]. Riociguat był pierwszym stymulatorem cykazy guanylanowej, który po wstępnych badaniach na modelach zwierzęcych został wprowadzony do projektów klinicznych z udziałem pacjentów. Po potwierdzeniu skuteczności i ocenie klinicznej, lek został zarejestrowany do leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Najpewniej z uwagi na profil farmakokinetyczny (krótki czas półtrwania) stosowanie leku w innych jednostkach chorobowych układu sercowo-naczyniowego jest ograniczone [8]. Drugim przedstawicielem stymulatorów rozpuszczalnej cykazy guanylanowej jest vericiguat, nowy doustny lek, który wpływa na szlak z cGMP poprzez bezpośrednią aktywację nieutlenianej sGC, angażując grupę hemową i wykorzystując miejsce wiązania niezależne od NO [29]. Powoduje to zwiększenie wrażliwości sGC na endogenne NO, stabilizując jednocześnie połączenie NO z miejscem wiążącym [11]. Według aktualnych danych vericiguat był przedmiotem badania w 12 projektach klinicznych, spośród których 10 zostało zakończonych, 2 pozostają w fazie aktywnej. 4 ukończone projekty dotyczyły niewydolności serca, w tym 2 niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory [12].

Najważniejszym badaniem, które niewątpliwie miało wpływ na ostateczne brzmienie rozdziału dotyczącego farmakoterapii niewydolności serca w nowych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest VICTORIA. Do badania włączono 5050 pacjentów, co czyni je jednym z największych dotychczas przeprowadzonych w sektorze niewydolności serca [14].

W projekcie uczestniczyli pacjenci z diagnozą niewydolności serca w klasie czynnościowej NYHA II, III, IV i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 45%, którzy byli w ostatnim czasie hospitalizowani z powodu niewydolności serca lub w przebiegu zaostrzenia choroby zaistniała konieczność zastosowania dożylnych leków diuretycznych w trybie ambulatoryjnym. Ponadto, wymagane były podwyższone poziomy peptydów natriuretycznych (NTproBNP), które w swoich wartościach bezwzględnych niemal dwukrotnie przewyższały poziomy oznaczone w badaniu Paradigm-HF (lek badany: sakubitryl-walsartan), czy też DAPA-HF (lek badany: dapagliflozyna). Jak wynika z charakterystyki populacji, badaniem objęto grupę chorych o zwiększonym ryzyku zdarzeń niepożądanych [14–17, 22]. Interwencja polegała na

zastosowaniu vericiguatu w stopniowo zwiększanej dawce do maksymalnie 10 mg na dobę, stosowanej raz dziennie.

VICTORIA była projektem trzeciej fazy, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo. Wszyscy uczestnicy równolegle otrzymywali terapię niewydolności serca zgodną z wówczas obowiązującymi wytycznymi. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Drugorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, czas do wystąpienia złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgon z jakiegokolwiek przyczyny i całkowita liczba hospitalizacji z powodu niewydolności serca [18].

Wśród 5050 zrandomizowanych pacjentów, średnia wieku wynosiła 67 lat, 24% populacji stanowiły kobiety, 64% uczestników było rasy białej, 5% rasy czarnej, 22% stanowili Azjaci. Pacjenci zostali dodatkowo rozdzieleni na 3 podgrupy: z hospitalizacją z powodu niewydolności serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, z hospitalizacją, która miała miejsce wcześniej niż 3 miesiące, ale nie dawniej niż 6 miesięcy i tych, którzy wymagali podania dożylnych leków diuretycznych z powodu zaostrzenia choroby podstawowej w trybie ambulatoryjnym w ciągu ostatnich 3 miesięcy.

Badanie toczyło się od 20.09.2016 r. do 2.09.2019 r. Zgromadzone dane zostały zanalizowane w maju 2020 r. Wynikiem przeprowadzonych prac było uzyskanie kolejnego potwierdzenia, że lek jest bezpieczny [19, 20]. Ponadto, dowiedziono, że zastosowanie vericiguatu przynosi korzyść u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i wywiadem przebytej w niedawnej przeszłości dekomensacji układu krążenia [21, 22]. Zauważono, że istnieje związek pomiędzy okresem, jaki upłynął od zdarzenia indeksowego a wymiarem pierwszorzędowego punktu końcowego. Najwyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń dotyczyło podgrupy pacjentów z najkrótszym czasem, jaki upłynął od wystąpienia zdarzenia indeksowego. Najmniejsze ryzyko występowało wśród chorych, u których w przebiegu zaostrzenia niewydolności serca stosowano dożylnie leki diuretyczne w trybie ambulatoryjnym. Istotny jest fakt, że vericiguat powodował zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego we wszystkich podgrupach [16, 21, 22]. W czasie trwania badania funkcja nerek wykazywała

podobny profil funkcjonowania w obu grupach pacjentów (przyjmujących lek badany, przyjmujących placebo). Vericiguat powodował redukcję pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego w całym spektrum wyjściowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR), poczynając od 15 mL/min/1,73 m². Pogorszenie funkcji nerek wiązało się z gorszym rokowaniem, jednak korzystny efekt wywierany przez zastosowanie vericiguatu był podobny zarówno u pacjentów z zaostrzeniem choroby nerek, jak i bez niej [23, 24]. W założeniach badania, biorąc pod uwagę mechanizm działania stymulatorów cykazy guanylanowej, szczególnie rangę nadano 2 zdarzeniom: zasłabnięcie i objawowe niedociśnienie. Zarówno jedno, jak i drugie było częściej raportowane u pacjentów przyjmujących vericiguat: zasłabnięcie 4%, objawowe niedociśnienie 9,1%. W grupie z substancją nieaktywną zasłabnięcie wystąpiło w 3,5% przypadków, a objawowe niedociśnienie u 7,9% populacji badania. Wyniki nie zostały uznane za istotne statystycznie. Ponadto, zaobserwowano, że w przypadku stosowania vericiguatu zasłabnięcie i objawowa hipotensja najczęściej miały miejsce w pierwszych 2 tygodniach terapii, kiedy to z założenia była stosowana dawka 2,5 mg [10]. Migotanie przedsionków towarzyszyło niemal połowie populacji badania. Analizy dowiodły, że vericiguat nie miał szczególnego wpływu na jego wystąpienie ani przebieg [25].

W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki badania VICTORIA dają nadzieję na dalszy rozwój i innowację farmakoterapii niewydolności serca. Wykorzystanie działania doustnego stymulatora rozpuszczalnej cykazy guanylanowej w odbudowie wydajnego funkcjonowania szlaku sygnałowego NO-sGC-cGMP stanowi kolejny, poza blokadą neurohumoralną i redukcją obciążenia następczego, krok w kierunku poprawy funkcjonowania i przeżywalności pacjentów. Podczas gdy leki wpływające na układ neurohumoralny są efektywne w zmniejszaniu tempa progresji choroby u stabilnych pacjentów z HFrEF, vericiguat może być lekiem z wyboru u pacjentów najwyższego ryzyka z wywiadem niedawnej lub powtarzającej się hospitalizacji z powodu niewydolności serca, pomimo stosowania zgodnej z aktualnymi zaleceniami terapii [14, 21, 22].

Według aktualnych informacji, po raz pierwszy vericiguat został dopuszczony do stosowania u ludzi w Stanach Zjednoczonych Ameryki 20 stycznia 2021 r. (Agencja Żywności i Leków, FDA). Na terenie Unii Europejskiej lek jest dostępny od 27 lipca 2021 r. Wskazaniem do stosowania jest przewlekła niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory u pacjentów, u których w ostatnim czasie zaistniała konieczność

zastosowania leków dożylnych z powodu zaostrzenia choroby i progresji jej objawów [30]. Lek należy stosować w skojarzeniu z terapią niewydolności serca zgodną z najnowszymi zaleceniami postępowania klinicznego [2].

Należy podkreślić, że niewątpliwie uzyskano potwierdzenie skuteczności cząsteczki będącej stymulatorem rozpuszczalnej cykazy guanylanowej w terapii niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową. Nie do przecenienia jest fakt, że nieustająco eksplorowane są kolejne tory interwencji metabolicznych, które mogą przyczynić się do dalszego udoskonalania terapii niewydolności serca, a tym samym poprawy komfortu życia pacjentów i redukcji zgonów. Jak powyżej wspomniano, aktualnie lek vericiguat został zarejestrowany do zastosowania u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF), u których w niedalekiej przeszłości zaistniała konieczność zastosowania dożylnego leczenia zaostrzenia choroby [30]. Z powodu powyższego, w praktyce klinicznej grupa chorych, u których można wykorzystać potencjał vericiguatu jest mocno ograniczona. Jednak optymizmem napawa fakt, że zostało zaprojektowane kolejne badanie trzeciej fazy z omawianą cząsteczką u pacjentów z objawową HFrEF, u których w ostatnim czasie nie występowało zaostrzenie choroby, które wymagałoby hospitalizacji lub podaży dożylnych leków diuretycznych. Do projektu planuje się włączyć 6000 chorych. Randomizacja pierwszego pacjenta przewidziana jest na koniec 2021 r. Zakończenie badania przewiduje się na 2025 rok. Warto wspomnieć, że w fazie aktywnej rekrutacji jest badanie pierwszej fazy, w którym oceniana jest biodostępność formy pediatrycznej leku (płynnej). Planowane są kolejne projekty, z wykorzystaniem molekuly będącej przedmiotem zainteresowania, u dzieci z niewydolnością serca [12].

Na podstawie powyższych informacji można wnioskować, że ujawnienie pełnego potencjału tych leków jest jeszcze przed nami. Rejestracja riociguatu w terapii przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) i tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) oraz vericiguatu w leczeniu przewlekłej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory, u pacjentów, u których uprzednio zaistniała konieczność zastosowania leków dożylnych z powodu zaostrzenia choroby i progresji jej objawów, jest pierwszym krokiem w procesie wprowadzania tej grupy leków do codziennej praktyki lekarskiej. Biorąc pod uwagę fakt, że omawiane cząsteczki są nadal w fazie intensywnych badań klinicznych, również ze zwiększaniem zestawu profili badanych populacji, nie można wykluczyć, a być może nawet należy się spodziewać,

wzrostu ich obserwowanej dotychczas efektywności. Wyniki toczących się badań mogą oddziaływać na wzrost liczby pacjentów, u których będzie możliwa terapia stymulatorami cykazy guanylowej, jak również na poszerzenie listy wskazań do ich zastosowania. Leki te są, niewątpliwie, bardzo ciekawą opcją terapeutyczną.

Piśmiennictwo

- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N i in. Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of america, heart failure association of the european society of cardiology, japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(3): 352–380. doi: 10.1002/ehf.2115.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M i in. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* 2021; 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Kaluźna-Oleksy M, Bartolik K, Bukowski H, Czech M, Dudek M, Karczewicz E, Kucia-Kuźma S, Lyszczyk B, Migaj J, Nessler J, Pietruszka-Zasadny A, Uchmanowicz I, Wolczenko A. Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju; 2020.
- Jacub B, Kowalkowska M, Miękus P, Grześk G. Wymiar ryzyka zakażenia układu moczowego przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu inhibitorów drugiego kotransportera glukozy-sodowego w codziennej praktyce lekarskiej. *Farmacja Polska* 2021; *Farm Pol*, 2021; 77 (8): 516–521.
- Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, Dell'Aquila A, Tomasoni D, Ravera A, Inciardi R, Carubelli V, Vizzardi E, Nodari S, Emdin M, Aimo A. Vericiguat for heart failure with reduced ejection fraction. *Current Cardiology Reports*. 2021; 23(10): 144. doi: 10.1007/s11886-021-01580-6.
- Nowaczyk A, Kowalska M, Nowaczyk J, Grześk G. Carbon monoxide and nitric oxide as examples of the youngest class of transmitters. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(11): 6029.
- Emdin M, Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Georgiopoulos G, Saccaro LF, Lombardi CM, Passino C, Cerbai E, Metra M, Senni M. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; 76(15): 1795–1807.
- Grześk G, Nowaczyk A. Current modulation of guanylate cyclase pathway activity – mechanism and clinical implications. *Molecules*. 2021; 26(11): 3418.
- 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. *Clinical Pharmacokinetics* 2021; 60(11):1407–1421. doi: 10.1007/s40262-021-01024-y.
- Hulot JS, Trochu JN, Donal E, Galinier M, Logeart D, De Groote P, Juillière Y. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2021; 22(14): 1847–1855. doi: 10.1080/14656566.2021.1937121.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CS, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(20): 1883–1893. doi: 10.1056/nejmoa1915928.
- Clinicaltrials.gov [Internet]. Vericiguat. Dostępny w internecie: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vericiguat>. Dostęp 5.11.2021.
- Kramer F, Voss S, Roessig L, Igl B, Butler J, Lam CS, Maggioni AP, Shah SJ, Pieske B. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure* 2020; 22(9): 1675–1683.
- Coats A. Victoria trial: vericiguat joins the big league, or does it? *International Cardiovascular Forum Journal*. 2020; 19. Dostępny w internecie: <https://doi.org/10.17987/icfj.v19i0.677>. Dostęp 5.11.2021.
- Markham A, Duggan S. Vericiguat: first approval. *Drugs*. 2021; 81(6):721–726. doi: 10.1007/s40265-021-01496-z.
- Lam CS, Giczevska A, Sliwa K, Edelmann F, Refsgaard J, Bocchi E, Ezekowitz JA, Hernandez AF, O'Connor CM, Roessig L, Patel MJ, Pieske B, Anstrom KJ, Armstrong PW. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event. *JAMA Cardiology* 2020; 6(6): 706–712. doi: 10.1001/jamacardio.2020.6455.
- Mentz RJ, Mulder H, Mosterd A, Sweitzer NK, Senni M, Butler J, Ezekowitz JA, Lam CS, Pieske B, Ponikowski P, Voors AA, Anstrom KJ, Armstrong PW, O'Connor CM, Hernandez AF. Clinical outcome predictions for the vericiguat global study in subjects with heart failure with reduced ejection fraction (VICTORIA) trial. *Journal of Cardiac Failure* 2021; 27(9): 949–956.
- Campbell N, Kalabalik-Hoganson J, Frey K. Vericiguat: a novel oral soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of heart failure. *Annals of Pharmacotherapy* 2021; 10600280211041384. doi: 10.1177/10600280211041384.
- 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. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2021; 77(4): 527–537. doi: 10.1007/s00228-020-03023-7.
- 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. *Clinical Pharmacokinetics* 2021; 60(3): 337–351. doi: 10.1007/s40262-020-00935-6.
- Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, Panichella G, Senni M, Lombardi CM, Emdin M. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Failure Reviews*. 2021. Dostępny w internecie: <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10146-1>. Dostęp 5.11.2021.
- Coats AJ, Tolppanen H. Drug treatment of heart failure with reduced ejection fraction: defining the role of vericiguat. *Drugs* 2021; 81(14): 1599–1604. doi: 10.1007/s40265-021-01586-y.
- Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF, Ezekowitz JA, Butler J, O'Connor CM, Koglin J, Lam CS, Pieske B, Roessig L, Ponikowski P, Anstrom KJ, Armstrong PW. 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. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(8): 1313–1321.
- Abdin A, Böhm M. Renal function and vericiguat in heart failure patients: light at the end of the tunnel! *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(8): 1322–1324.
- Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, Bahit MC, Noori E, Patel MJ, Butler J, Ezekowitz JA, Hernandez AF, Lam CS, O'Connor CM, Pieske B, Roessig L, Voors AA, Westerhout C, Armstrong PW. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *European Journal of Heart Failure* 2021; 23(8): 1300–1312.
- Mergia E. Spare guanylyl cyclase NO receptors ensure high NO sensitivity in the vascular system. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(6): 1731–1737.
- Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, Weiner CP. Molecular mechanism of cGMP-mediated smooth muscle relaxation. *Journal of Cellular Physiology* 2000; 184(3): 409–420.
- Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New England Journal of Medicine* 1992; 326(2): 90–94.
- Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Heart Failure. Handbook of Experimental Pharmacology*, 2017; 243: 225–247. doi: 10.1007/164_2016_100.
- European Medicines Agency [Internet]. Vericiguat – european medicines agency. Dostępny w internecie: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/EPAR/vericiguat>. Dostęp 8.11.2021.