

Vericiguat – stimulátor solubilní guanylátcyklázy, v léčbě srdečního selhání

(Vericiguat – soluble guanylate cyclase stimulator, in therapy of heart failure)

Vojtěch Melenovský

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 22. 3. 2022

Přijat: 3. 4. 2022

Dostupný online: 13. 6. 2022

Klíčová slova:

Farmakoterapie

Kardiorenální syndrom

Oxid dusnatý

Solubilní guanylát cykláza

Srdeční selhání

Vericiguat

SOUHRN

Srdeční selhání je spojeno se sníženou dosažitelností oxidu dusnatého (NO) v myokardu a ledvinách, což podporuje rozvoj fibrózy, patologické hypertrofie a zánětu. Signální dráhu NO-cGMP (cyklického guanosin monofosfátu) lze stimulovat aktivací solubilní guanylátcyklázy, která představuje endogenní receptor pro NO. Přímý stimulátor sGC vericiguat (Verquvo®) je přípravek specificky vyvinutý pro pacienty se srdečním selháním, má minimální hypotenzní efekt, nemá významné lékové interakce a lze jej použít i u pokročilé renální dysfunkce. Vericiguat byl úspěšně testován v populaci pacientů se zhoršujícím se srdečním selháním (studie VICTORIA), kde významně snížil riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Vericiguat představuje novou možnost léčby pacientů se srdečním selháním, zvláště když použití ostatní farmakoterapie je omezeno hypotenzí nebo rozvojem kardiorenálního syndromu.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Chronic heart failure is associated with reduced bioavailability of nitric oxide (NO) in the myocardial tissue and in the kidney, leading to fibrosis, inflammation and pathologic hypertrophy. It is possible to stimulate directly NO-cGMP signaling pathway by stimulating soluble guanylate cyclase (sGC) that represents an endogenous receptor for NO. Direct sGC stimulator vericiguat (Verquvo®) is a drug developed specifically for patients with chronic heart failure and that has minimal hypotensive effects, has no significant drug interactions and can be used also in advanced renal dysfunction. Vericiguat was effectively tested in population of patients with worsening heart failure (VICTORIA global trial) in which it reduced risk of cardiovascular death or hospitalization for heart failure. Vericiguat represents a new therapeutic option for heart failure, especially in subjects where other therapies are limited by hypotension or development of cardiorenal syndrome.

Keywords:

Cardiorenal syndrome

Heart failure

Pharmacotherapy

Nitric oxide

Soluble guanylate cyclase

Vericiguat

Srdeční selhání a signální cesta NO-sGC-cGMP

Pro pacienty s chronickým srdečním selháním (CHF) se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) existuje v současnosti řada účinných léků, které tlumí neurohumorální aktivaci, jako jsou beta-blokátory a inhibitory renin-angiotenzinového systému. Společnou vlastností neurohumorálních inhibitorů je pokles systémového krevního tlaku, což u pokročilých stadií CHF často vede k symptomatické hypotenzi, zhoršení orgánových funkcí a nutnosti snížení dávek či vysazení těchto užitečných léků. Vývoj farmakoterapie cílící na pokročilejší stadia CHF se tedy soustředí na přípravky, které

jen minimálně ovlivňují systémový krevní tlak a u kterých převažuje příznivý metabolický, protizánětlivý a antifibrotický efekt nad přímými hemodynamickými účinky.

Jedním z možných přístupů je farmakologická augmentace přirozených kontraregulačních signálních cest, které působí proti neurohumorální aktivaci. Pacienti s CHF mají často sníženou aktivitu signální dráhy cyklického guanosin monofosfátu (cGMP), která zprostředkovává antiproliferační, vazodilatační, antifibrotické, protizánětlivé a anti-hypertrofické účinky a jejímž přirozeným aktivátorem je oxid dusnatý (NO).¹ Jednou z příčin snížené aktivity signální dráhy cGMP je inaktivace enzymu solubilní guany-

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc., Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: voem@ikem.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.034

látkyclázy (sGC) oxidačním stresem. Aktivita sGC je přímo stimulována oxidem dusnatým, tento enzym představuje *de facto* intracelulární receptor pro NO.

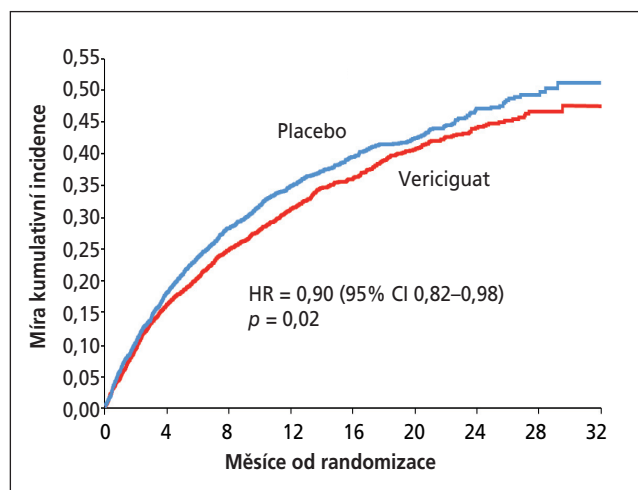
Ve výzkumných laboratořích společnosti Bayer byla vyvinuta skupina chemických látek, které stimulují či reaktivují sGC a vedou k aktivaci signální dráhy NO-sGC-cGMP.² Jedním z těchto léčiv je riociguat, který má silné vazodilatační účinky především v plicní cirkulaci a je již úspěšně používán v léčbě primární plicní hypertenze (přípravek Adempas®). Další z klinicky testovaných molekul této skupiny je stimulator sGC vericiguat. Tento přípravek byl specificky vyvinut a optimalizován pro pacienty se srdečním selháním tak, aby měl minimum hypotenzních účinků, minimum lékových interakcí, mohl být podáván i u pacientů s renální dysfunkcí, a přitom měl zachované antifibrotické a antihypertrofické účinky na myokard, ledviny a cévní stěnu.³ Aktivní experimentální výzkum na téma použití aktivátorů sGC v léčbě kardiorenálního syndromu probíhá v současnosti i v Centru experimentální medicíny v IKEM.

Použití vericiguatu u HFrEF

Vericiguat byl u pacientů s HFrEF klinicky testován nejdříve ve studii fáze II SOCRATES-REDUCED. Vericiguat vykazoval u pacientů s progredujícím HFrEF dobrou toleranci, minimum hypotenzních účinků a efektivitu ve smyslu snížení hodnoty natriuretických peptidů, jež bylo závislé na dávce léku.⁴ Vericiguat také vedl k významné redukci hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) v závislosti na dávce.⁵ Na základě těchto dat byla naplánována globální studie VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction), která byla realizována výzkumnými centry Canadian Vigour Centre a DCRI (Duke Clinical Research Institute) a byla financována společnostmi MSD a Bayer. Cílem randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie fáze III u pacientů s progredujícím HFrEF bylo posoudit efektivitu vericiguatu (titrovaného do maximální dávky 10 mg jednou denně) přidaného k optimální farmakoterapii CHF oproti placebu. Primární cílový ukazatel studie byl výskyt úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo první hospitalizace pro srdeční selhání. Studie měla jednoduché paralelní uspořádání, bez vstupní nezaslepené fáze. Do studie byli zařazováni pacienti s těžší a progredující formou chronického srdečního selhání NYHA II–IV, na stabilní optimální farmakoterapii, s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 45 %, kteří byli nedávno hospitalizováni pro CHF anebo u nich bylo nutné intravenózní podání diuretik. Pacienti museli mít výrazně zvýšenou hodnotu natriuretických peptidů: N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) $\geq 1\,000$ pg/ml ($\geq 1\,600$ pg/ml při fibrilaci síní) nebo natriuretického peptidu typu B (BNP) ≥ 300 pg/ml (≥ 500 pg/ml při fibrilaci síní) a museli mít systolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg. Do studie nebyli zařazováni pacienti užívající dlouhodobě nitráty, inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5), pacienti s mechanickou podporou či kandidáti transplantace. Je velmi důležité zmínit, že do studie byli zařazováni pacienti i s pokročilou renální insuficiencí (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] > 15 ml/min/1,73 m²). Celkově bylo do studie

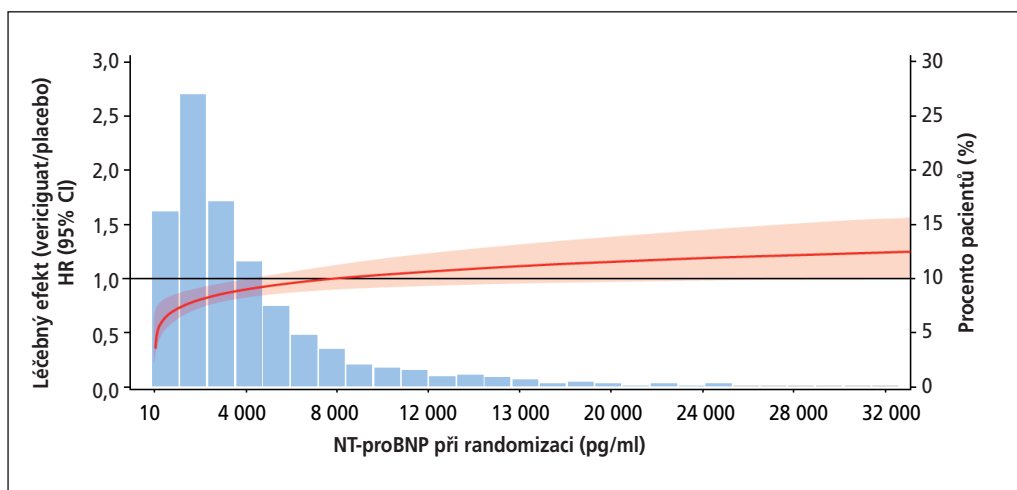
zařazeno 5 050 pacientů z 616 center a 42 zemí, včetně České republiky, z nichž 2 526 bylo léčeno vericiguatem a 2 524 placebem. Vericiguat byl v úvodu studie titrován z iniciální dávky 2,5 mg/den na plnou dávku 10 mg/den. Průměrný věk zařazených pacientů byl 68 let, 24 % byly ženy, průměrná EF LK 29 %, 42 % pacientů bylo ve třídě NYHA III–IV, medián eGFR byl 61 ml/min/1,73 m², medián NT-proBNP byl 2 816 pg/ml. Osmašedesát procent pacientů mělo v anamnéze hospitalizaci pro srdeční selhání v posledních třech měsících, z čehož vyplývá, že šlo o výrazně symptomatické pacienty s pokročilým onemocněním. Souběžná terapie byla intenzivní, 60 % dosáhlo trojitě terapie (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu [ACEI] / blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II [ARB] / inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu [ARNI] + betablokátory + antagonisté mineralokortikoidních receptorů [MRA]) a 32 % mělo implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). Nábor do studie probíhal nekomplikovaně a rychleji proti plánu. Studie byla ukončena dříve, protože výskyt klinických událostí byl velmi vysoký (38/100 pacientoroků) a vyšší než původní odhad. Medián délky sledování ve studii byl 10,8 měsíce.

Výsledek studie byl pozitivní a statisticky významný – studie ukázala, že vericiguat zlepšil průběh srdečního selhání více než placebo.⁶ Primární cílový ukazatel studie, úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, se vyskytl u 35,5 % populace léčené vericiguatem a u 38,5 % populace léčené placebem (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,90, $p = 0,019$, obr. 1). Snížení výskytu primárního cílového ukazatele o 10 % bylo podmíněno především rozdílem v počtu hospitalizací pro srdeční selhání.



Obr. 1 – Odhadovaná kumulativní incidence primárních cílových ukazatelů. Upraveno podle ⁶. CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik.

Sekundární cílové ukazatele byly ovlivněny vericiguatem takto: úmrtí z kardiovaskulárních příčin 16,4 % proti 17,5 % u placeba ($p = 0,27$), celkové úmrtí 20,3 % proti 21,2 % u placeba ($p = 0,38$), hospitalizace pro srdeční selhání 27,4 % proti 29,6 % u placeba ($p = 0,048$). Výskyt symptomatické hypotenze, synkopy a jiných závažných událostí (SAE) nebyl vericiguatem ovlivněn. Lék byl dobře tolerován a cílové dávky dosáhlo 89 % pacientů. Analýza



Obr. 2 – Léčebný efekt vericiguatu ve srovnání s placebem. Upraveno podle ¹¹. CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; NT-proBNP – N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B.

podskupin ukázala konzistentní efektivitu u předdefinovaných subpopulací, včetně úrovně EF LK, funkce ledvin, třídy NYHA, pohlaví či medikace. Vericiguat však byl více efektivní u osob mladších 75 let a méně efektivní u osob v nejvyšším kvartilu NT-proBNP. Bezpečnostní profil byl příznivý, nebyl pozorován nárůst symptomatické hypotenze, synkop nebo jiných nežádoucích účinků. Počet pacientů, které je nutno léčit po dobu jednoho roku, aby se zabránilo jednomu úmrtí nebo hospitalizaci pro srdeční selhání (number needed to treat, NNT), je u tohoto léku 24.

Vericiguat v kontextu ostatních léků na HFrEF

Podrobnější pohled na data ze studie VICTORIA vyvolává dvě otázky: zda je vericiguat dostatečně účinný v porovnání s ostatními léky na srdeční selhání a zda existuje skupina pacientů, pro kterou by tento lék mohl být obzvláště výhodný. Přestože křivky výskytu primárního cílového ukazatele ve studii VICTORIA ukazují méně spektakulární rozdíl než výsledky jiných nedávno ukončených studií, je nutno upozornit na důležité rozdíly v délce trvání a rozdíly v rizikovosti pacientů těchto studií.⁷ Studie VICTORIA trvala podstatně kratší dobu, absolutní výskyt událostí byl extrémně vysoký oproti jiným studiím. Navzdory těmto skutečnostem byla ve studii VICTORIA pozorována absolutní redukce rizika primárního cílového ukazatele 4,2 příhody/100 pacientoroků. Oproti původnímu předpokladu však nebyl pozorován efekt na mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Vericiguat byl testován u velmi nemocných pacientů a je pravděpodobné, že v méně rizikové populaci by efekt byl výraznější, včetně mortalitního efektu. Je tedy zjevné, že nedávne globální studie u HFrEF nejdou porovnávat na podkladě srovnání relativních poklesů mortality a dělat závěry o efektivitě jednotlivých léků, protože studie se liší absolutní úrovní rizika. Lze tedy konstatovat, že studie VICTORIA etablovala bezpečné použití vericiguatu i ve velmi rizikové populaci s CHF.

Na základě výsledků studie VICTORIA americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v lednu 2021 tento lék schválil k léčbě srdečního selhání pod názvem Verquvo®.

v červenci 2021 následovalo schválení Evropskou lékovou agenturou (EMA). Vericiguat je již uveden v doporučení pro léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti v kategorii „léků, které mohou být zváženy u určitých skupin pacientů s HFrEF“.⁸ Doporučení konkrétně uvádějí, že „vericiguat může být zvážen u pacientů s NYHA II–IV, kteří mají zhoršení srdečního selhání i přes léčbu ACEI (nebo ARNI), beta-blokátorem a inhibitory mineralokortikoidních receptorů s cílem snížit riziko mortality z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (třída doporučení IIb, úroveň důkazů B)“.

Sekundární analýzy efektu vericiguatu u HFrEF

Subanalýza efektu intervence ve studii VICTORIA ukázala, že benefit vericiguatu byl přítomen u všech podskupin vstupního systolického krevního tlaku. Vericiguatem léčení pacienti měli mírný pokles hodnoty hemoglobinu po zahájení léčby, tento jev však neměl žádný vliv na riziko klinických příhod.⁹ Pacienti, kteří byli současně léčeni sacubitril-valsartanem anebo pacienti starší než 75 let měli po zahájení léčby vericiguatem výraznější pokles tlaku proti placebo, což ale nevedlo k nárůstu klinických příhod.¹⁰ Analýza efektu intervence dle vstupní funkce ledvin ukázala, že vericiguat snižoval klinické příhody ve všech kategoriích glomerulární filtrace (až do hodnoty eGFR 15 ml/min/1,73 m²). To ukazuje, že vericiguat by mohl být používán i u pacientů s rozvinutým kardiorenálním syndromem a s hraničními hodnotami krevního tlaku. Tyto vlastnosti zvyšují klinickou použitelnost vericiguatu, zvláště u pacientů s pokročilejším nebo nedávno dekompenzovaným srdečním selháním. Velkou výhodou této molekuly je příznivý bezpečnostní profil, s minimem lékových interakcí a bez nutnosti laboratorních kontrol renálních funkcí či iontogramu.

Důležitou informaci přinesla analýza výsledků studie VICTORIA dle vstupních koncentrací NT-proBNP.¹¹ Ukázalo se, že vericiguat efektivně redukoval obě komponenty primárního cílového ukazatele u pacientů se vstupní hodnotou NT-proBNP < 8 000 pg/ml, ale nad touto hra-

nicí (16 % populace) již nebyl účinný. Je tedy zjevné, že ve studii VICTORIA byla skupina non-respondérů na farmakoterapii z důvodu příliš pokročilého selhání; tito pacienti měli být spíše léčeni nefarmakologickou či paliativní léčbou. Též se ukázalo, že benefit z léčby vericiguatem narůstal s klesající hodnotou bazálního NT-proBNP (obr. 2). Je tedy možné, že vericiguat může být ještě účinnější u méně pokročilých stadií HFrEF, tj. u pacientů, kteří mají sice zvýšené NT-proBNP (ale $< 8\,000$ pg/ml), nemají však nedávnou hospitalizaci pro srdeční selhání. Na tuto populaci je zaměřena globální studie VICTOR, která byla nedávno zahájena a probíhá i v České republice.

Závěry

Výsledky klinických studií ukázaly, že strategie zvýšení aktivity sGC u pacientů se zhoršujícím se HFrEF je efektivní a snižuje riziko klinických příhod, a to především riziko rehospitalizace pro srdeční selhání. Vericiguat se ukázal jako lék s příznivým bezpečnostním profilem, dobře tolerovaný, snadno titrovatelný do maximální dávky, bez nutnosti monitorace renálních funkcí, elektrolytů či krevního tlaku. Vericiguat představuje novou možnost léčby pacientů se srdečním selháním, zvláště když použití ostatní farmakoterapie je omezeno hypotenzí nebo rozvojem kardiorenálního syndromu. Efektivita vericiguatu v časnějších stadiích HFrEF je cílem pokračujících klinických studií.

Financování

Článek byl podpořen společností Bayer.

Literatura

1. Emdin M, Aimo A, Castiglione V, et al. Targeting Cyclic Guanosine Monophosphate to Treat Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1795–1807.
2. Sandner P, Follmann M, Becker-Pelster E, et al. Soluble GC stimulators and activators: Past, present and future. *Br J Pharmacol* 2021. doi: 10.1111/bph.15698. Epub ahead of print.
3. 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;60:5146–5161.
4. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015;314:2251–2262.
5. Kramer F, Voss S, Roessig L, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid in vericiguat-treated patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1675–1683.
6. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al.; on behalf of the VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893.
7. Butler J, Anstrom KJ, Armstrong PW. Comparing the Benefit of Novel Therapies Across Clinical Trials: Insights From the VICTORIA Trial. *Circulation* 2020;142:717–719.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
9. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation* 2021;144:1489–1499.
10. Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al.; VICTORIA Study Group. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021094.
11. 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;8:931–939.