

Stimulation of soluble guanylate cyclase – a novel treatment target in heart failure

Stimulácia solubilnej guanylátcyklázy – inovatívny cieľ vo farmakoterapii srdcového zlyhávania

Luknár M, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Luknár M, Gonçalvesová E. **Stimulation of soluble guanylate cyclase – a novel treatment target in heart failure.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):255–259

Abstract. Despite recent advances in the treatment, congestive heart failure (HF) with reduced left ventricular ejection fraction remains closely associated with risk of progression, need for frequent hospital admission, impaired quality of life, and high mortality. Intensive search for novel treatment options is therefore warranted. One of the perspective pathophysiologic pathways to become a treatment target is the nitric oxide (NO) – soluble guanylate cyclase (sGC) – cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway. In HF, this pathway is dysregulated which results in low cGMP concentration and a negative cardiovascular impact. Vericiguat is an sGC stimulator that increases the activity of NO in both NO-dependent and direct, NO-independent ways. In a randomized controlled trial in patients with worsening HF with reduced left ventricular ejection fraction, vericiguat reduced the composite endpoint of cardiovascular mortality and hospitalisations for HF. Current Guidelines of the European Society of Cardiology recommend that vericiguat may be considered in patients in NYHA class II to IV who have had worsening HF despite treatment with a standard medication to reduce the risk of cardiovascular mortality or HF hospitalization. Fig. 1, Tab. 2, Ref.15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: heart failure – nitric oxide – guanylate cyclase – vericiguat – treatment

Luknár M, Gonçalvesová E. **Stimulácia solubilnej guanylátcyklázy – inovatívny cieľ vo farmakoterapii srdcového zlyhávania.** Cardiology Lett. 2021;30(5–6):255–259

Abstrakt. Chronické srdcové zlyhávanie (SZ) s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory sa napriek pokrokom vo farmakoterapii naďalej spája s rizikom zhoršenia, potrebou častej hospitalizácie, narušenou kvalitou života a vysokou mortalitou. Preto sa intenzívne hľadajú inovatívne možnosti medikamentózneho liečby. Perspektívnu patofyziologickú dráhu, ktorá by sa mohla stať terapeutickým cieľom, predstavuje os oxid dusnatý (NO) – solubilná guanylátcykláza (sGC) – cyklický guanozínmonofosfát (cGMP). Regulácia tejto dráhy je pri SZ narušená a výsledkom je nízka koncentrácia cGMP, čo sa spája s negatívnymi kardiovaskulárnymi dôsledkami. Vericiguat je stimulátor sGC, ktorý podporuje aktivitu sGC spolu s NO, no aj priamo – nezávisle od NO. Vo veľkej randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdii vericiguat u pacientov so zhoršujúcim sa SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory znížil výskyt kombinovaného ukazovateľa kardiovaskulárneho úmrtia a prvej hospitalizácie pre SZ. Aktuálne smernice Európskej kardiologickej spoločnosti odporúčajú uvažovať o vericiguate u pacientov vo funkčnej triede II až IV, u ktorých sa SZ zhoršuje napriek štandardnej medikamentózneho liečbe. Obr. 1, Tab. 2, Lit. 15, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – oxid dusnatý – guanylátcykláza – vericiguat – liečba

Srdcové zlyhávanie (SZ) je chronické progredujúce ochorenie, ktoré vedie k smrti prostredníctvom viacerých mechanizmov. Okrem bremena mortality či zníženej kvality života sa spája s vysokými ekonomickými nákladmi na zdravotnú starostlivosť.

Súčasná medikamentózna liečba SZ je založená na kombinácii liekov, ktoré sú zamerané najmä na elimináciu kongescie alebo neurohumorálne patogenetické mechanizmy prispievajúce k zhoršovaniu SZ – a to najmä nežiaducu aktiváciu sympatikového systému (betablokátory, blokátory I_f prúdov) a renínového-angiotenzínového-aldosterónového systému (inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín – ACE, blokátory receptora pre angiotenzín, antagonisty mineralokortikoidov). Liečebné intervencie sústredené na zvýšenie inotropie sú rezervované len na výnimočné situácie akútneho alebo terminálneho SZ. V ostatnom čase sa do klinickej praxe dostali tiež látky podporujúce priaznivý účinok systému nátriuretických peptidov pri SZ (duálne inhibítory angiotenzínového receptora a neprilyzínu – ARNI) a sľubné sa ukazujú aj látky ovplyvňujúce metabolizmus glukózy (inhibítory kotransportéra sodíka a glukózy 2 – SGLT2) (1).

Systematická farmakoterapia početnou kombináciou liekov, postupné vrstvenie a nahrádzanie liekov, celkovo zamerané na viaceré patofyziologické dráhy SZ, prináša priaznivé výsledky, ktoré sa pretavili do zlepšenia prognózy, kvality života a zníženia potreby hospitalizácie (1). Napriek týmto úspechom v prevencii a manažmente sa však SZ naďalej spája so závažnou prognózou. Mortalita ostáva vysoká (2) a zhoršenie SZ v relatívne včasnom období po stanovení diagnózy je časté (3). Jedným z podstatných charakteristík a problémov vývoja chronického SZ je potreba opakovaných hospitalizácií pre dekompenzáciu. Dekompenzácia dovtedy „stabilného“ pacienta je udalosť, ktorá signalizuje zhoršujúcu sa prognózu a možný prechod pacienta do destabilizovanej fázy ochorenia. Okrem toho, že hospitalizácie pre SZ majú negatívny dopad na dĺžku a kvalitu života, sú tiež dominantným faktorom zvyšujúcim náklady. Preto je potreba nových možností liečby SZ, ktoré by sa mohli zameriavať na menej preskúmané dráhy vzniku a vývoja SZ, naďalej aktuálna.

Ukazuje sa, že doplnkom „tradičných“ patofyziologických terapeutických cieľov by sa mohli stať molekuly, ktoré ovplyvňujú os **oxidu dusnatého (NO)** – **solubilnej guanylátcyklázy (sGC)** – **cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP)**. Väzba NO na sGC podporuje tvorbu cGMP, ktorý pôsobí ako druhý posol a aktivuje proteínkinázy a iónové kanály. Spektrum jeho fyziologických odpovedí je široké, vzhľadom na kardiovaskulárny systém je dôležité najmä vazodilatačné, antiproliferačné, antifibrotické a protizápalové pôsobenie (4). cGMP podlieha hydrolýze a deaktivácii viacerými fosfodiesterázami (PDE).

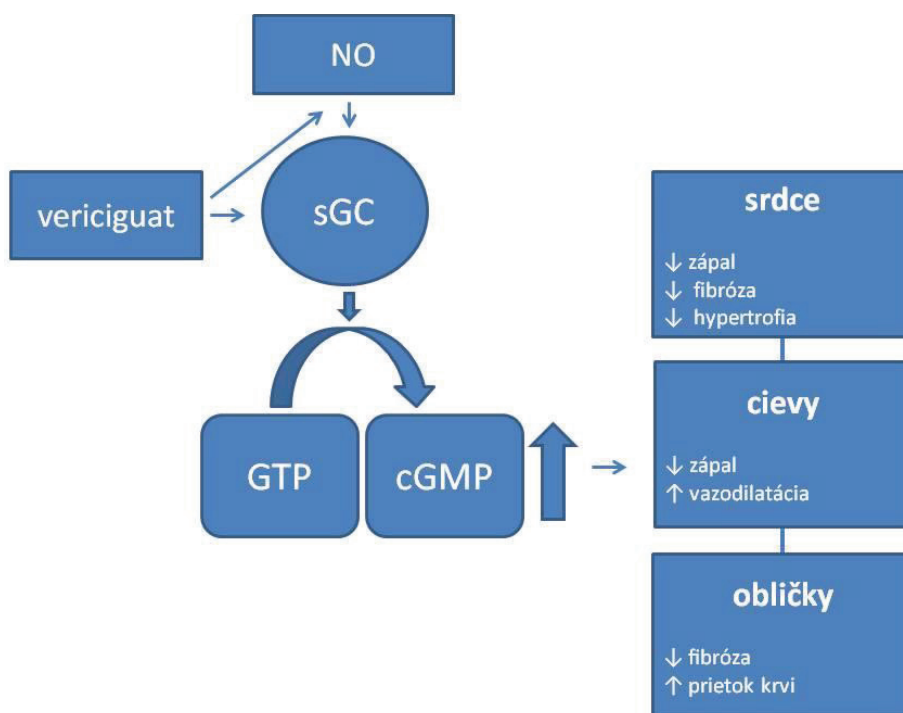
Narušenie regulácie týchto procesov môže viesť k závažným poruchám. SZ charakterizuje endotelová dysfunkcia, zápal a oxidatívny stres. Následkom nedostatočnej tvorby alebo zvýšenej degradácie NO sa znižuje jeho biologická dostupnosť a nedostatočne sa aktivuje sGC. Následný deficit cGMP má škodlivý efekt v zmysle narušenia endotelovej, myokardiálnej a vaskulárnej funkcie (5, 6). Dráhu cGMP je možné terapeuticky ovplyvniť viacerými spôsobmi. Organické **nitraty** (napríklad glyceroltrinitrát, izosorbidmononitrát, nitroprusid sodný a i.) a molzidomín enzymaticky alebo neenzymaticky uvoľňujú NO, a tak nepriamo podporujú aktivitu sGC. Tieto látky sa používajú predovšetkým pri liečbe angíny pectoris či hypertenzie, ich priaznivý efekt na mortalitu pri SZ sa vo všeobecnosti nedokázal. **Inhibítory PDE** zabráňujú degradácii cGMP. Inhibítory PDE5 sildenafil a tadalafil sú sice v klinickej praxi už dlhodobo dostupné na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie, no tieto látky, rovnako ako inotropne pôsobiace inhibítory PDE3 (milrinón, enoximón) zatiaľ v randomizovanej štúdii nedokázali dlhodobo zlepšiť osud pacientov so SZ. Ďalší spôsob, ako zvýšiť koncentráciu cGMP, je podporiť jeho tvorbu pomocou stimulácie sGC. Selektívne **stimulátory sGC** stimulujú neoxidovanú formu sGC obsahujúcu hém. Prítomnosť NO nie je nevyhnutná, no podporuje účinok stimulátorov. Prvý z nich je riociguat, ktorý je schválený na liečbu chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie a pľúcnej artériovej hypertenzie. Okrem toho, v pokročilých fázach klinického skúšania sa nachádzajú novšie stimulátory sGC ako vericiguat, praliciguat a olinciguat.

Tabuľka 1 Prehľad možností ovplyvnenia osi NO–sGC–cGMP. Všetky mechanizmy vedú k zvýšeniu koncentrácie cGMP

Table 1 Review of the possibilities of therapeutic intervention aimed at the NO–GC–cGMP pathway. All mechanisms result in an increase of cGMP concentration.

Cieľ	Mechanizmus	Skupina	Liek
NO	zvýšenie koncentrácie NO	donory NO	nitraty molzidomín
PDE	inhibícia degradácie cGMP	inhibícia PDE5 PDE3	sildenafil, tadalafil milrinón, enoximón
sGC	stimulácia neoxidovanej formy sGC obsahujúcej hém	stimulátory sGC	vericiguat, riociguat
	aktivácia oxidovanej formy sGC bez obsahu hému	aktivátory sGC	cinaciguat
pGC	stimulácia viazanej GC	analógy nátriuretických peptidov inhibítory neprilyzínu	nesiritid, ularitid sakubitril/valsartan

NO – oxid dusnatý (*nitric oxide*), PDE – fosfodiesteráza (*phosphodiesterase*), sGC – solubilná guanylátcykláza (*soluble guanylate cyclase*), pGC – viazaná guanylátcykláza (*particulate guanylate cyclase*)



Obrázok 1 Schéma mechanizmu účinku vericiguatu (upravené podľa 8)

Figure 1 Scheme of the mode of action of vericiguat. (Modified according to 8)

NO – oxid dusnatý (nitric oxide), sGC – solubilná guanylátcykláza (soluble guanylate cyclase), GTP – guanozíntrifosfát (guanosine triphosphate), cGMP – cyklický guanozínmonofosfát (cyclic guanosine monophosphate)

Aktivátory sGC (napríklad cinaciguat) priamo stimulujú oxidovanú formu sGC spôsobom nezávislým od NO. Na dráhu NO–sGC–cGMP sa zameriavajú aj ďalšie látky, napríklad **analógy nátriuretických peptidov a inhibítory neprilyzínu**, ktoré však na rozdiel od NO-aktivovanej sGC aktivujú **pevne viazanú guanylátcyklázu** (particulate, pGC) (6, 7). Možnosti ovplyvnenia osi NO–sGC–cGMP zhrňa **tabuľka 1**.

Vericiguat je perorálna látka, ktorá stimuluje sGC dvojakým spôsobom: jednak zvyšuje jej citlivosť na endogénny NO, ale aj priamo, nezávisle od NO. Výsledkom je vzostup koncentrácie cGMP. Nastáva systémová a pľúcna vazodilatácia s následným zlepšením ventrikulo-artériového prepojenia, zvýšenie koronárneho prietoku, potláča sa hypertrofia, remodelácia a fibróza myokardu a znižuje sa aktivácia trombocytov. Medzi renoprotektívne účinky patrí redukcia fibrózy obličiek, zvýšenie nátriurezy a diurézy (5, 8) (**obrázok 1**).

V krátkodobej štúdii SOCRATES-REDUCED u pacientov so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory síce vericiguat nedokázal dosiahnuť primárny cieľ, ktorým bolo zníženie hodnoty NT-fragmentu nátriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Výsledky však zároveň poukázali na to, že dosiahnutie účinku v zmysle primárneho cieľa, ale aj klinických ukazovateľov, si pravdepodobne vyžaduje vyššie dávky vericiguatu. V sekundárnych analýzach sa vyššie dávky

vericiguatu spájali s vyššou redukciou hladín NT-proBNP ($p < 0,02$), čo naznačuje, že odpoveď na liečbu závisí od dávky. Rameno s dávkou 10 mg potvrdilo vyššie redukcie NT-proBNP v porovnaní s placebom v 12. týždni ($p = 0,048$). Okrem toho, vericiguat mal dobrý bezpečnostný profil (9).

Klinická účinnosť vericiguatu pri SZ sa skúmala v jednej veľkej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej placebom. Do štúdie VICTORIA (10) bolo zaradených 5 050 symptomatických (funkčná trieda II, III, IV) pacientov. Medzi inklúzne kritériá patrila ejekčná frakcia ľavej komory $< 45\%$ a vyššia koncentrácia nátriuretických peptidov. Pacienti sa vyznačovali vysokým rizikom dekompenzácie SZ, čo sa odrážalo v inklúznom kritériu zhoršujúceho sa SZ. Zhoršenie SZ bolo definované jedným z nasledovných ukazovateľov: hospitalizácia kvôli SZ v predchádzajúcich troch mesiacoch, hospitalizácia pre SZ tri až šesť mesiacov pred randomizáciou, alebo užívanie intravenózných diuretík počas troch mesiacov pred randomizáciou. Všetci pacienti dostávali liečbu na základe odporúčaní, a to vrátane sakubitrilvalsartanu (14,5 %). Medzi exklúzne kritériá patrila hypotenzia (systolický tlak krvi < 100 mmHg), užívanie nitrátov, stimulátorov sGC, inhibítorov PDE5, súčasné podávanie intravenózných inotropik a prítomnosť implantovateľnej mechanickej podpory obehu. Priemerný vek zaradených

pacientov bol 67,3 roka a 59 % pacientov bolo vo funkčnej triede NYHA II. Priemerná ejekčná frakcia ľavej komory bola $28,9 \pm 8,3$ %. Následne sa pacienti randomizovali do dvoch skupín: na užívanie vericiguatu v dávke 2,5 mg 1x denne, vericiguatu v dávke 5 mg 1x denne, dávka vericiguatu sa podľa tolerancie postupne zvyšovala až na 10 mg/ 1x denne alebo placebo, súběžne so štandardnou terapiou. Cieľové ukazovatele štúdie sú uvedené v **tabuľke 2**.

Primárny cieľový ukazovateľ (úmrtie z kardiovaskulárnych príčin alebo prvá hospitalizácia pre SZ) sa počas obdobia sledovania s mediánom 10,8 mesiaca vyskytol u 35,5 % pacientov v skupine vericiguatu v porovnaní s 38,5 % pacientov v placebovej skupine (hazard ratio – HR 0,90, 95 % interval spoľahlivosti (CI) 0,82 až 0,98, $p = 0,02$). Redukcia absolútneho rizika sledovanej príhody bola 4,2 na 100 paciento-rokov a počet pacientov, ktorých je potrebné liečiť vericiguatom jeden rok, aby sa zabránilo jednej udalosti (number needed to treat, NNT), predstavoval 24. Sekundárne ukazovatele – úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, respektíve hospitalizácia pre SZ, sa zaznamenali u 16,4 % osôb v skupine vericiguatu oproti 17,5 % pacientov v placebovej skupine (HR 0,93, 95 % CI 0,81 až 1,06), respektíve 27,4 % verzus 29,6 % (HR 0,90, 95 % CI 0,81 až 1,00). U pacientov liečených vericiguatom sa zaznamenal nižší výskyt úmrtia z akýchkoľvek príčin alebo hospitalizácie pre SZ (37,9 % vs. 40,9 %, HR 0,90, 95 % CI 0,83 až 0,98, $p = 0,02$). Nezaznamenal sa významný rozdiel medzi týmito dvoma skupinami v zmysle kardiovaskulárnej ani celkovej mortality. V skupine pacientov liečených vericiguatom sa častejšie vyskytovala anémia (7,6 % v porovnaní s 5,7 % u pacientov užívajúcich placebo). Rozdiely medzi výskytom symptomatickej hypotenzie a synkopy neboli štatisticky významné. Účinok vericiguatu bol konzistentný naprieč prakticky všetkými skupinami pacientov, okrem pacientov s najvyššími vstupnými hodnotami NT-proBNP ($> 5\,314$ pg/ml) a najstarších pacientov (> 75 rokov). Pacienti s NT-proBNP $> 5\,314$ pg/ml mali závažnejšie rizikové faktory, v danom ramene bolo vyššie % pacientov s hospitalizáciou pre SZ do troch mesiacov, redukovanou EF < 40 %, funkčnou triedou III a IV, diabetes mellitus, ochorením koronárnych artérií a glomerulárnou filtráciou (eGFR) ≤ 30 ml/min.

Štúdia VICTORIA teda ukázala priaznivý vplyv vericiguatu na výskyt kompozitného ukazovateľa kardiovaskulárnej

mortality a prvej hospitalizácie pre SZ, a to predovšetkým na úkor redukcie hospitalizácií. Vericigat sa dobre toleroval (10). Ďalšia analýza štúdie VICTORIA, ktorá sa zamerala na vzťah terapeutického efektu vericiguatu a vstupných hodnôt NT-proBNP, ukázala, že redukcia výskytu primárneho ukazovateľa sa pozorovala u pacientov užívajúcich vericigat až po hodnotu NT-proBNP 8 000 pg/ml (11).

Pacienti v štúdii VICTORIA boli výrazne starší a s vyšším stupňom pokročilosti SZ v porovnaní s inými nedávnymi štúdiami farmakoterapie SZ s redukovanou EFLK. Mali dlhšie trvanie SZ, vyšší podiel pacientov bol vo funkčných triedach III a IV a priemerná hodnota NT-proBNP bola vyššia. Počet sledovaných príhod výrazne presahoval počet príhod v iných štúdiách (12). Aj mierny stupeň redukcie relatívneho rizika pozorovaný v štúdii VICTORIA preto môže znamenať taký pokles absolútneho výskytu príhod, ktorý je porovnateľný s inými novšími farmakoterapeutickými štúdiami pri SZ (DAPA-HF a PARADIGM-HF) (12, 13).

Na základe výsledkov štúdie VICTORIA Európska lieková agentúra schválila vericigat u dospelých pacientov na liečbu symptomatického chronického SZ so zníženou ejekčnou frakciou EK, ktorí sú stabilizovaní po nedávnej dekompenzačnej udalosti vyžadujúcej si intravenóznú liečbu (14). Najnovšie smernice Európskej kardiologickej spoločnosti uvádzajú, že o podávaní vericiguatu možno uvažovať u pacientov so zhoršujúcim sa SZ vo funkčných triedach II až IV s odporúčaním IIb.

Záver

SZ so zníženou EF má napriek novším farmakoterapeutickým možnostiam stále zlú prognózu, čo sa týka dĺžky a kvality života a potreby hospitalizácie. Hľadanie nových terapeutických cieľov je preto vysoko aktuálne. Jednu z perspektívnych ciest by mohla predstavovať os NO–sGC–cGMP, keďže pri SZ s redukovanou ejekčnou frakciou môže byť kvôli endotelovej dysfunkcii narušená tvorba NO a následne nedostatočná aktivácia sGC so zníženou tvorbou cGMP a následným nepriaznivým vplyvom v zmysle nedostatočnej vazodilatácie, hypertrofie a fibrózy myokardu. Vericigat je selektívny stimulátor sGC, ktorý v randomizovanej klinickej

Tabuľka 2 Cieľové ukazovatele štúdie VICTORIA

Table 2 Endpoints of the VICTORIA trial

Ukazovatele účinnosti		Ukazovatele bezpečnosti
primárny	sekundárne	
smrť z kardiovaskulárnych príčin alebo prvá hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	- smrť z kardiovaskulárnych príčin - hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie - smrť zo všetkých príčin alebo prvá hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie - smrť zo všetkých príčin	- symptomatická hypotenzia - synkopa

štúdiu u pacientov s definovaným zhoršujúcim sa SZ znížil výskyt kompozitného ukazovateľa kardiovaskulárneho úmrtia a hospitalizácie pre SZ. Na základe aktuálnych Odporúčaní pre diagnostiku a liečbu srdcového zlyhávania je o podávaní vericiguatu možné uvažovať u symptomatických pacientov, ktorí majú zhoršujúce sa SZ napriek štandardnej liečbe, a to s cieľom znížiť mortalitu alebo potrebu hospitalizácie kvôli SZ (1). Zhoršenie srdcového zlyhávania reprezentuje predovšetkým nedávna hospitalizácia alebo potreba intravenózne diuretickej liečby. Vericiguat má nízky potenciál interakcií (15) a dobrý bezpečnostný profil, čo je u pacientov vystavených polypragmázii výhodou. Komplementárne stimulačné pôsobenie ARNI na pGC by dokonca mohlo znamenať synergický účinok vericiguatu a ARNI (6). Charakteristika pacientov, ktorým by liečba vericiguatom prinášala najväčší prospech, ako aj identifikácia najúčinnnejšej kombinácie či sekvencie podávania novších liekov na SZ s redukovanou ejekčnou frakciou, si vyžaduje ďalší výskum.

Článok podporený spoločnosťou Bayer.

Číslo schválenia: PP-VER-SK-0014-1

Dátum produkcie materiálu 12/2021

Literatúra

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;00:1-128.
- Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1306-1325.
- Butler J, Yang M, Manzi MA, et al.. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:935-944.
- Friebe A, Sandner P, Schmidt A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule – recent developments in cGMP research and development. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2020;393:287-302.
- Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:755-768.
- Hulot JS, Trochu JN, Doal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jun 9;1-9. doi: 10.1080/14656566.2021.1937121. Online ahead of print.
- Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:225-247.
- Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, et al. Vericiguat for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Curr Cardiol Rep* 2021;23:144.
- Gheorghiade 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 failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015 314:2251-2262.
- 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;382:1883-1893.
- 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.
- Arrigo M. Vericiguat in heart failure – who benefits the most? *Cardiovasc Med*. 2021;24:w10049.
- Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev* 2021. doi: 10.1007/s10741-021-10146-1. Online ahead of print.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verquvo-epar-product-information_sk.pdf, pristup 14.9.2021
- Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction Profile of Vericiguat, A Soluble Guanylate Cyclase Stimulator: Results From Preclinical and Phase I Healthy Volunteer Studies. *Clin Pharmacokinet* 2020;59:1407-1418.