

# نگاهی به داروهای جدید سال ۲۰۲۱

دکتر مجتبی سرکندی

در این مجموعه، محصولات اونکولوژی همچنان بیشترین تعداد را در برمی گیرند (۵ دارو یا ۳۷/۵ درصد). در این میان، مهارکننده CDK4/6 به نام کوزلا (Cosela) با ماده موثره تریلاسیکلیب (Trilaciclib) قابل توجه است، زیرا برای کاهش عوارض جانبی شیمی درمانی، جهت بیماری که برای سرطان سلول های کوچک ریه درمان می شوند، تأیید شده است. تپمتکو (Tepmetko) با ماده موثره تپوتینیب (Tepotinib) که پس از تأیید آن برای بیماران مبتلا به سرطان ریه با جهش اگزوزن MET 14 که شکل خاص تهاجمی از این بیماری است، می تواند با مهارکننده MET شرکت نوارتیس به نام Tabrecta (capmatinib)

در این سلسله مقالات قصد آن می باشد که شما را با برخی داروهای مصوب سال ۲۰۲۱ آشنا سازیم. در این مقاله، به داروهای تصویب شده در فصل اول سال ۲۰۲۱ و اولین داروی مصوب سال ۲۰۲۱ پرداخته می شود. بسیاری هراس داشتند که پاندمی کووید-۱۹ می تواند تأیید داروها توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را تحت تأثیر قرار دهد اما با تأیید ۱۴ داروی جدید توسط FDA در سه ماه اول سال ۲۰۲۱، این ترس برطرف شد. تعداد داروهای تأیید شده در فصل اول سال ۲۰۲۱ از ۱۲ داروی تأیید شده در زمان مشابه سال ۲۰۲۰ و ۷ داروی تأیید شده در سه ماهه اول ۲۰۱۹ بیشتر بود.

سیکلاز (Verquuo (vericiguat نیز بیانگر چشم‌انداز رقابتی شدید برای درمان نارسایی مزمن قلبی علامت دار با کسر جهشی (ejection fraction) کاهش یافته رقابتی، بین این دارو، Entresto (ساکوویتیل و والزارتان) شرکت نوارتیس که در حال تبدیل شدن به استاندارد مراقبت می‌باشد و Farxiga (dapagliflozin) شرکت آسترازنیکا که در اوایل سال جاری مورد تایید قرار گرفت، می‌باشد. Lukynis (وکلوسپورین) شرکت Aurinia تنها محصول تایید شده در این سه ماهه می‌باشد که انتظار می‌رود ۵ سال پس از عرضه به فروش بالایی دست یابد. مهارکننده کلسینورین اولین درمان خوراکی برای نفریت لوپوس است که می‌تواند به تمایز آن از Benlysta (بلیوماب) شرکت گلاکسو اسمیت کلاین کمک کند و به این گمانه زنی منجر شده است که Aurinia می‌تواند یک هدف اکتسابی باشد.

در این مجموعه، سه داروی تایید شده نیز برای بیماری‌های نادر وجود داشت. شرکت Sarepta سومین تاییدیه خود را برای دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) را با Amondys45 (کازیمرسن) که یک اولیگونوکلوئید آنتی‌سنس برای درمان بیماران مبتلا به جهش ژن DMD که دارای آگزون ۴۵ است، دریافت کرد. این محصول براساس افزایش سطح پروتئین دیستروفین از ابتدا پس از ۴۸ هفته درمان تایید شد، اما مانند محصولات مشابه Sarepta برای سایر زیرمجموعه‌های

رقابت کند. اگرچه بیش از یک سال است که فروش Tabrecta، در بازار داویی شروع شده و پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۲۶ بیش از تیمتکو بفروشد، راحتی دوز یک‌بار آن در مقابل دوز دو بار در روز Tabrecta ممکن است از افزایش سهم بازار آن حمایت کند. یکی از داروهای سرطان که جذب آن در بازار می‌تواند چالش برانگیز باشد، مهارکننده VEGFR به نام Fotivda می‌باشد که ماده مؤثره آن tivozanib است، در نهایت، پس از ۵ سال تلاش تایید شد و فضای کارسینوم سلول کلیه که وارد آن می‌شود، در این زمان به طرز چشمگیری تغییر می‌کند. داروهای ضد PD1/PDL1 در ترکیب با سایر محصولات، اکنون درمان غالب هستند. این امر می‌تواند توضیح دهد که چرا پیش‌بینی می‌شود Fotivda فقط در سال ۲۰۲۶ فروش ۱۵۵ میلیون دلاری خواهد داشت.

سایر محصولات تایید شده در سه ماهه اول که با رقبای قوی موجود در بازار روبه‌رو هستند، عبارتند از: پونوری (Ponvory) شرکت یانسن (Janssen) برای MS، تعدیل‌کننده گیرنده SIP است که نه تنها در برابر Zeposia (اوزانیمود) بریستول مایراسکوسیب و Gilenya شرکت نوارتیس (فینگولیمود) از همان کلاس دارویی، بلکه هم‌چنین با Ocrevus (ocrelizumab) شرکت روش (سال گذشته فروش آنتی‌بادی هدفمند CD20 با ۲۴ درصد افزایش به ۶/۴ میلیارد دلار رسید) به رقابت می‌پردازد. آگونیست گوانیلات

**مورد مصرف**

نارسایی قلبی (HF) یک نگرانی عمده برای سلامت جهانی است. بروز نارسایی قلبی در کشورهای غربی بین ۵ تا ۱۰ در هر ۱۰۰۰ نفر در سال است. در کشورهای توسعه یافته، شیوع HF تقریباً ۲-۱ درصد از جمعیت بزرگسال است که در افراد بالای ۷۰ سال تا ۱۰ درصد افزایش می‌یابد. تخمین زده می‌شود که بیش از ۶۰ میلیون بیمار در سراسر جهان HF دارند (۴). در سراسر اروپا، گزارش شده که پانزده میلیون نفر مبتلا به HF هستند (۵).

Verquvo یک محرک محلول گوانیلات سیکلاز (sGC) است که برای کاهش خطر مرگ قلبی - عروقی و نارسایی قلبی (HF) بیماران بستری در بیمارستان پس از بستری شدن به دلیل نارسایی قلبی یا نیاز به مدره‌های سرپایی IV، در بزرگسالان با HF مزمن علامت‌دار و کسر جهشی (ejection fraction) کمتر از ۴۵ درصد کاربرد دارد (۶).

بیماران مبتلا به DMD، در حال حاضر شواهد روشنی وجود ندارد که تولید دیستروفین منجر به مزایای بالینی می‌شود. دو داروی تایید شده دیگر، عوامل درجه یک درمان هیپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت: Evkeeza (evinacumab) و Nulibry (fosdenopterin) برای درمان اختلال متابولیک ژنتیکی کمبود کوفاکتور مولیبدن نوع A بودند. در ابتدای سال ۲۰۲۱، تصور می‌شد که تعداد مولکول‌های تایید شده رکورد شکنی داشته باشد اما آن‌چنان که در نمودار (۱) مشاهده می‌کنید، این اتفاق روی نداد (۱،۲).

در بین ۵۰ داروی جدید که FDA در سال ۲۰۲۱ تأیید کرد، اولین مهارکننده KRAS برای سرطان و اولین آنتی‌بادی ضد آمیلویید برای بیماری آلزایمر نیز می‌باشند. اولین داروی جدید تایید شده توسط FDA در سه ماه اول سال ۲۰۲۱، Verquvo (ورکوو) می‌باشد.

نام برند: Verquvo

نام ژنریک: Vericiguat

شرکت تولید کننده: Bayer/Merck & Co.

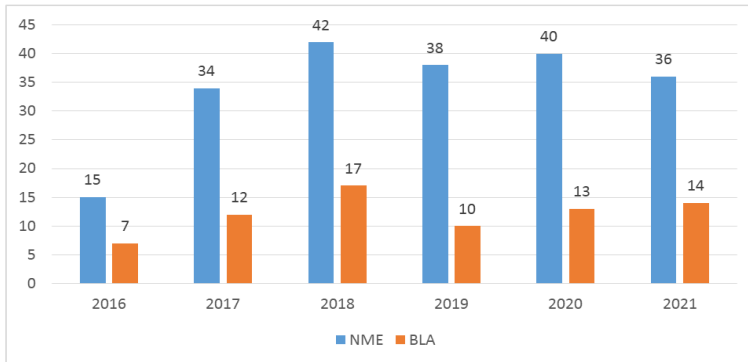
کاربرد: نارسایی مزمن قلبی (Chronic heart failure)

مکانیسم عمل: Guanylate cyclase receptor agonist

اشکال دارویی: قرص با روکش نازک (Film-coated tablet) ۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرمی

برآورد میزان فروش در سال ۲۰۲۶: ۷۶۰ میلیون دلار

تاریخ تصویب: ۱۹ ژانویه ۲۰۲۱



نمودار ۱- تأییدیه‌های جدید FDA از سال ۲۰۱۶. تعداد سالانه واحدهای مولکولی جدید (NME) و داروهای تایید شده بیولوژیک (BLAs) توسط مرکز ارزیابی و تحقیقات دارویی FDA (CDER). تأییدیه‌های مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک (CBER)، برای محصولاتی مانند واکسن‌ها و درمان‌های ژنی، در این تعداد دارو گنجانده نشده است (منبع: FDA).

### مقدار مصرف

مقدار مصرف اولیه توصیه شده Verquvo، ۲/۵ میلی‌گرم خوراکی یک بار در روز همراه با غذا می‌باشد. سپس، تقریباً هر ۲ هفته یک بار، این میزان دو برابر می‌شود تا به مقدار مصرف نگهدارنده هدف، ۱۰ میلی‌گرم یک بار در روز، مطابق با تحمل بیمار، برسد. برای بیمارانی که قادر به بلع کامل قرص نیستند، می‌توان قرص را خرد و با آب مخلوط کرد (۷).

### مکانیسم عمل

Verquvo یک محرک محلول گوانیلات سیکلاز (sGC)، آنزیم مهم در مسیر سیگنالینگ اکسید نیتریک (NO)، می‌باشد.

هنگامی که NO به sGC متصل می‌شود، پیام‌رسان دومی که در تنظیم تون عروق، انقباض قلب و بازسازی قلب نقش دارد، یعنی آنزیم سنتز گوانوزین منوفسفات حلقوی درون سلولی (cGMP) را کاتالیز می‌کند. نارسایی قلبی با اختلال در سنتز NO و کاهش فعالیت sGC همراه است که ممکن است به اختلال عملکرد میوکارد و عروق کمک کند. با تحریک مستقیم sGC، مستقل از NO و به‌طور هم‌افزایی با NO، ورسیگوات سطوح cGMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد و منجر به شل شدن عضلات صاف و اتساع عروق می‌شود. گوانیلات سیکلاز محلول (sGC)، یک آنزیم کلیدی در مسیر سیگنال‌دهی اکسید

نیتریک (NO)، به عنوان یک هدف درمانی در بیماری قلبی ریوی، با چند آگونیست sGC می باشد که در حال توسعه بالینی هستند. پس از اتصال NO به یک گروه هم (heme) مصنوعی در sGC، آنزیم سنتز دومین پیام رسان گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP) را کاتالیز می کند، که باعث شل شدن عروق می شود و از تکثیر عضلات صاف، جذب لکوسیت ها و تجمع پلاکت ها از طریق تعدادی مکانیسم جلوگیری می کند (۸،۹).

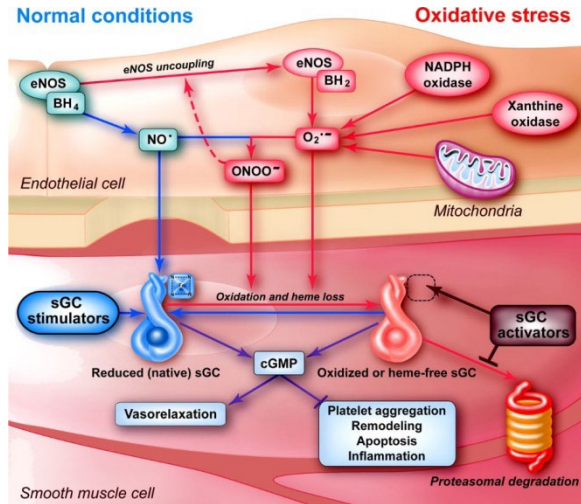
اختلال در سیگنال دهی NO و cGMP در پاتوژنز بیماری قلبی- عروقی، از جمله هیپرتانسیون سیستمیک شریانی و ریوی (PH)، بیماری عروق کرونر، بیماری عروق محیطی (از جمله اختلال نعوظ) و آترواسکلروز نقش دارد. مسیر سیگنال دهی NO برای درمان بیماری های قلبی- عروقی بیش از ۱۵۰ سال است که استفاده می شود. اخیراً، NO گازی که از طریق استنشاق تجویز می شود، برای درمان PH پایدار نوزاد تأیید شده است. با این وجود، عوامل مذکور دارای چند محدودیت مهم هستند. بیماری قلبی- عروقی با مقاومت در برابر NO و نیترات های آلی مرتبط می باشد. این امر ممکن است به دلیل تغییر حالت اکسیداتیو ناشی از استرس اکسیداتیو در حالت ردوکس هم مصنوعی در sGC (از آهنی به آهنی) باشد که اتصال هم به آنزیم را ضعیف می کند و sGC به NO پاسخ نمی دهد (۳،۵). علاوه بر این، کارآیی طولانی مدت نیترات های آلی به دلیل ایجاد تحمل

محدود می شود. نیتریک اکساید ممکن است اثرات سیتوتوکسیک متعددی نیز داشته باشد که بیشتر به اکسیدان فعال پراکسی نیتريت (که از واکنش کنترل شده با انتشار NO با سوپراکسید ایجاد می شود) نسبت می دهند (۱۰). پراکسی نیتريت با پروتئین ها و لیپیدها برهم کنش می کند، سیگنال های سلولی را تغییر می دهند، عملکرد میتوکندری را مختل می کنند و به DNA آسیب می زنند، که در نهایت، می تواند به اختلال عملکرد سلولی و یا مرگ منجر شود (۵).

به نظر می رسد اثرات سودمند NO از طریق مکانیسم های پایین دستی وابسته به sGC-cGMP انجام می گیرد، در حالی که بیشتر اثرات مضر آن به طور مستقل رخ می دهد (۱۱)، تلاش های اخیر بر شناسایی عوامل دارویی متمرکز شده که می توانند مستقیماً سیگنالینگ sGC-cGMP را هدف قرار دهند، ترکیباتی که مستقیماً روی sGC اثر می کنند، می توان براساس حالت های عملکردشان به دو دسته تقسیم کرد: **محرک های sGC و فعال کننده های sGC**. محرک ها با تثبیت کمپلکس نیتروزیل- هم و در نتیجه، حفظ آنزیم در پیکربندی فعال، sGC را به سطوح پایین NO قابل دسترس زیستی حساس می کنند و هم چنین می توانند فعالیت sGC را در غیاب NO افزایش دهند (۱۲). عمل آن ها به حضور یک هم مصنوعی احیا شده (آهنی) بستگی دارد (۱۳). در مقابل، فعال کننده های sGC ترجیحاً و به طور مؤثر sGC را

به جدا شدن آن از آنزیم و تولید sGC حساس به NO تنها با سطوح پایه فعالیت می‌شود. اولین فعال‌کننده sGC، یک اسید آمینه

زمانی که در حالت اکسید شده یا در نهایت، بدون هم باشد، فعال می‌کنند (شکل ۱) (۱۴، ۱۵). اکسیداسیون گروه هم روی sGC منجر



شکل ۱- محرک‌ها و فعال‌کننده‌های گوانیلات سیکلاز (sGC) دو حالت ردوکس مختلف sGC را هدف قرار می‌دهند: به ترتیب sGC احیا شده (آهنی) حساس به اکسید نیتریک (NO) و sGC اکسید شده (فریک) غیر حساس به NO. محرک‌های sGC، کمپلکس نیتروزیل-هم احیا شده sGC را تثبیت می‌کنند و یک هم افزایی قوی با NO نشان می‌دهند. در شرایط پاتوفیزیولوژیک مختلف (مانند نارسایی قلبی، فشار خون ریوی و سیستمیک، آترواسکلروز و آسیب ایسکمی / خون‌رسانی مجدد)، تعادل ردوکس sGC می‌تواند توسط گونه‌های اکسیژن فعال به حالت فریک تبدیل شود و یا sGC می‌تواند دچار کمبود هم شود. فعال‌کننده‌های sGC به کمپلکس بدون اشغال هم متصل می‌شوند یا هم مصنوعی sGC را جابه‌جا می‌کنند و تنها یک اثر افزایشی با NO ایجاد می‌کنند. در موارد خاص، فعال‌کننده‌های sGC نیز از sGC در برابر تخریب پروتازومی محافظت می‌کنند.  
 BH<sub>4</sub>: تتراهیدروبیوپتیرین، BH<sub>2</sub>: دی‌هیدروبیوپتیرین، eNOS: اندوتلیال نیتریک اکساید سنتاز، O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: سوپراکسید و ONOO<sup>-</sup>: پراکسی نیتريت.

دی کربوکسیلیک معروف به سیناسیگوات (BAY 58-2667)، در یک غربالگری با توان عملیاتی بالا کمتر از یک دهه پیش کشف شد (۱۶). سیناسیگوات دانشمندان را قادر ساخت تا حضور SGC بدون هم را در داخل بدن نشان دهند (۱۷) که باعث می‌شود SGC اکسید شده بدون هم را با اتصال در پاکت هم SGC و تقلید از گروه هم، فعال کند. همچنین از SGC بدون هم در برابر تخریب پروتئازومی ناشی از اکسیداسیون محافظت می‌کند. بنابراین، سیناسیگوات امکان درمان‌های مبتنی بر مکانیسم جدید را برای بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط با استرس اکسیداتیو باز کرد (۱۷) و در حال توسعه بالینی برای درمان نارسایی حاد قلب جبران نشده است. یک فعال کننده SGC که اخیراً کشف شده است، آتاسیگوات مشتق از اسید آنترانیلیک، نیز در آزمایشات بالینی در داوطلبان سالم، در بیماران مبتلا به لنگش متناوب به دلیل بیماری شریانی محیطی و در بیماران مبتلا به درد نوروپاتی یک مورد مطالعه قرار گرفته است. با این حال، به نظر می‌رسد که توسعه بالینی آن در این بیماران متوقف شده است (۱۸، ۱۹). فعال کننده دیگر SGC، BAY 60-2770، به تازگی در مطالعات پیش بالینی قرار گرفته است.

توسعه محرک‌های SGC در اواسط دهه ۱۹۹۰ با ترکیب بنزیلیندازول مصنوعی YC-1 آغاز شد (۱۹، ۲۰). تصور می‌شود که اتصال YC-1 به SGC با حفظ پایداری کمپلکس

نیتروزیل-هم، آنزیم را در پیکربندی فعال خود تثبیت می‌کند (۲۱). YC-1 فعالیت SGC خالص شده را تقریباً ۱۰ برابر افزایش می‌دهد، تأثیری که تقریباً یک تا دو برابر در حضور NO افزایش می‌یابد (۲۲)، اگرچه مکانیسم دقیقی که توسط آن SGC YC-1 را تحریک می‌کند، هنوز مشخص نیست، شواهد تا به امروز نشان داده‌اند که YC-1 با دامنه کاتالیزوری SGC تعامل دارد و هر دو زیر واحد SGC را در عمل YC-1.12 دخیل می‌کند. نشان داده شده که YC-1 دارای اثرات اضافی و مستقل از cGMP است (۲۳) و برای مهار فسفودی استراز (PDE) و در نتیجه، سودمندی آن به عنوان یک محرک SGC محدود می‌شود. یک کلاس غیرمرتبط ساختاری از محرک‌های SGC (آنالوگ‌های آکریل آمید A-350619، A-344905 و A-778935) نیز در سال‌های اخیر کشف شده‌اند، اما اکثر قریب به اتفاق مقالات بر YC-1 و جانشینان آن (خانواده ایندازول) تمرکز کرده‌اند. یک محرک دیگر SGC، CFM-1571، براساس YC-1 به عنوان یک ساختار راهنما ساخته شد، اما دارای فراهمی زیستی خوراکی و قدرت پایینی است. یک برنامه بهینه‌سازی شیمیایی و دارویی جداگانه برخی مشتقات پیرازولوپیریدین را به دست آورد، نحوه عملکرد این دو ترکیب مشابه YC-1 است، اما آن‌ها قدرت و ویژگی بیشتری برای SGC دارند. BAY 41-2272 نسبت به YC-1، فعالیت SGC را تقریباً ۲۰ برابر و BAY 41-8543 آن را تا ۹۲ برابر تحریک

نارسایی قلبی ناشی از ضریان‌سازی سریع بطنی، تجویز محرک SGC، BAY 41-2272-41 فشار سیستمیک، فشار شریان ریوی و فشار گوه مویرگی ریوی را کاهش داد، برون ده قلبی را افزایش داد و نرخ فیلتراسیون گلومرولی را حفظ کرد. در یک مدل موش از نارسایی احتقانی قلب، درمان مزمن با آتاسیگوات عملکرد اندوتلیال را عادی کرد، حساسیت به NO را بهبود بخشید و فعالیت پلاکتی را کاهش داد. در سگ‌های بیهوش، سیناسیگوات و گلیسریل تری نیترات اثرات گشادکنندگی شریانی و وریدی مشابهی داشتند، اما سیناسیگوات مدت اثر طولانی‌تری داشت. در نارسایی، سیناسیگوات داخل وریدی تیترا شده براساس پاسخ همودینامیک، پروفایل ایمنی مطلوبی داشت و به شدت قلب را تخلیه می‌کرد و در عین حال، عملکرد کلیه را نیز حفظ می‌کرد.

وریسیگوات (هم‌چنین به‌عنوان BAY 1021189 یا MK-1242 نامیده می‌شود) یک محرک SGC است. وریسیگوات به‌طور انتخابی و اختصاصی به SGC متصل می‌شود که منجر به تولید cGMP وابسته به غلظت می‌گردد. هنگامی که در یک سیستم بدون سلول با استفاده از SGC خالص آزمایش شد، توانست تولید cGMP را به روشی وابسته به غلظت تحریک کند. تولید cGMP از ۱/۷ برابر به ۵۷/۶ برابر پس از قرار گرفتن در معرض وریسیگوات از ۰/۰۱ میکرومولار به ۱۰۰ میکرومولار نسبت به حالت عدم تحریک،

می‌کند و هر دو ترکیب به شدت با NO هم‌افزایی می‌کنند تا فعالیت SGC را تا ۲۰۰ برابر تحریک کنند (۲۴). برخلاف 1-YC، BAY 41-8543 فاقد مهار PDE5 است و BAY 41-2272 هیچ‌گونه مهار قابل توجهی از PDE5 در غلظت‌های مورد نیاز برای تحریک SGC ایجاد نمی‌کند. علاوه بر این، BAY 41-2272 و BAY 41-8543 دیگر ایزومرهای PDE خاص cGMP یا متابولیزه‌کننده cGMP مانند PDE1، PDE2 و PDE9 را مهار نمی‌کنند. بهینه‌سازی فارماکوکینتیک بیشتر با بررسی بیش از ۸۰۰ مشتق پیریمیدین، سرانجام منجر به حصول ریوسیگوات محرک SGC خوراکی (BAY63-2521) شد. ریوسیگوات فعالیت SGC را در شرایط آزمایشگاهی تا ۷۳ برابر افزایش می‌دهد و در همکاری با NO عمل می‌کند تا فعالیت SGC را تا ۱۲۲ برابر افزایش دهد (۲۵).

ایجاد و پیشرفت نارسایی قلبی شامل اختلال عملکرد اندوتلیال و میوکارد و اختلال در تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ از جمله مسیر NO-SGC-cGMP است. آگونیست‌های SGC می‌توانند با جلوگیری از پیشرفت، یا حتی معکوس کردن، هیپرتروفی و فیروز بطنی اثرات مفیدی در نارسایی قلبی با کاهش کسر جهشی بطن چپ داشته باشند (۲۶). علاوه بر این، آگونیست‌های SGC ممکن است اثرات مفید حاد با کاهش بار اضافی بطن راست و چپ از طریق اتساع عروق گردش خون ریوی و سیستمیک داشته باشند. در یک مطالعه با استفاده از مدل سگ،



سرعت جذب می‌شود. در شرایط ناشتا،  $t_{max}$  دارو حدود ۱ تا ۲ ساعت می‌باشد. هنگامی که قرص ورسیگوات همراه با غذا تجویز می‌شود، میانگین  $t_{max}$  تقریباً ۴ ساعت است. فراهمی زیستی این دارو در صورت مصرف با غذا افزایش می‌یابد. برای قرص ۱۰ میلی گرمی، حداکثر غلظت ( $C_{max}$ ) و قرار گرفتن در معرض ( $AUC$ ) هر دو تقریباً ۴۰ درصد افزایش می‌یابد. فراهمی زیستی ورسیگوات پس از تجویز قرص ۱۰ میلی گرمی با یک وعده غذایی کم چرب و پر کربوهیدرات (تقریباً ۴۰۰ کیلو کالری) یا یک وعده غذایی پرچرب و پر کالری قابل مقایسه بود. این دارو زمانی که همراه غذا مصرف شود، فراهمی زیستی مطلق خوراکی بالایی (۹۳ درصد) دارد.

قرار گرفتن در معرض ( $AUC$ ) و حداکثر غلظت پلاسمایی ( $C_{max}$ ) ورسیگوات که به صورت خوراکی به‌عنوان یک قرص له شده در آب تجویز می‌شود با یک قرص کامل قابل مقایسه است. فارماکوکینتیک ثابت در محدوده دوز مورد بررسی (تک دوز ۰/۵ تا ۱۵ میلی گرم و دوزهای متعدد ۱/۲۵ تا ۱۰ میلی گرم به مدت ۷ روز). در داوطلبان سالم، فارماکوکینتیک دارو متناسب با دوز و در افراد مبتلا به HFrEF (HF with reduced ejection fraction) به روشی کمی، کمتر از دوز متناسب نشان داد.

به نظر می‌رسد فارماکوکینتیک ورسیگوات مستقل از زمان باشد. در افراد سالم، تجمع دارو پس از ۷ روز دوز روزانه با نیمه عمر نهایی ۲۵-۲۰ ساعت، حدود ۱۵۰ تا ۱۷۰ درصد بود.

افزایش یافت. به نظر می‌رسد که کمپلکس دهنده دی اتیل آمین/NO (DEA/NO) زمانی که با ورسیگوات ترکیب شود، اثر هم‌افزایی بر تولید cGMP توسط sGC دارد.

## فارماکوکینتیک

مطالعات فارماکوکینتیک (PK) در موش‌ها و سگ‌ها، گونه‌های ارزیابی ایمنی اولیه، انجام گرفت. مقایسه بین گونه‌ای متابولیسم، دفع، اتصال پروتئین پلاسما و نسبت تقسیم خون به پلاسما نیز صورت پذیرفت. پروفایل‌های توکسیکوکینتیک پس از دوزهای مکرر در موش، موش صحرائی و سگ پس از مصرف خوراکی برای مدت زمان کلی تا ۳۹ هفته و در مطالعات سرطان‌زایی در موش‌ها و رت‌ها (۱۰۴ هفته) مشخص شد. علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض به‌عنوان بخشی از مطالعات رشد جنین در موش‌ها و خرگوش‌ها به عمل آمد.

**جذب:** یک مطالعه فارماکوکینتیک تک دوز پس از تجویز وریدی یا خوراکی ورسیگوات در رت‌های نر و سگ‌های ماده انجام شد.  $T_{max}$  در رت بین ۱-۳ ساعت و در سگ ۱/۸-۰/۵ ساعت بود. حجم توزیع حالت پایدار کم است ( $0.18-1.1 L/kg$ ). نیمه عمر حذف نهایی ( $T_{1/2}$ ) بین ۲/۴۵-۳/۳۱ ساعت در رت و ۴/۹-۶/۹ ساعت در سگ بود. کلیرانس پلاسمایی کم بود ( $0.12-0.51 L/h/kg$ ). فراهمی زیستی خوراکی ورسیگوات ۳۹-۴۷ درصد در رت و ۷۵-۷۲ درصد در سگ می‌باشد. پس از تجویز خوراکی، ورسیگوات به

بافتی (۳-۲) مشاهده شد. کمترین غلظت در مغز و استخوان ملاحظه گردید. حذف از بافت‌ها سریع و با نیمه عمر ۳-۱/۵ ساعت بود.

اتصال *in vitro* پروتئین پلازما و ریسپیکوات بالا است (تقریباً ۹۷/۸ درصد) و عمدتاً به آلبومین است. نسبت خون به پلازما ۰/۶۵۶ است، که نشان می‌دهد و ریسپیکوات به‌طور خاص در گلبول‌های قرمز توزیع نمی‌شود. حجم توزیع این دارو در حالت پایدار در افراد سالم تقریباً ۴۴ لیتر است که نزدیک به حجم کل آب بدن و نشان دهنده توزیع محدود بافت است. به نظر می‌رسد حجم توزیع بین افراد سالم و بیماران HFrEF مطابقت دارد. زیرا پارامترهای مدل فارماکوکینتیک جمعیت دارای مرتبه بزرگی مشابهی بودند. حجم ظاهری توزیع پس از تجویز خوراکی و ریسپیکوات همراه با غذا تقریباً ۴۷ لیتر برای افراد HFrEF بود (۲۸).

**متابولیسم:** پس از مصرف خوراکی، و ریسپیکوات عمدتاً به M-1 (N- گلوکونید و ریسپیکوات) متابولیزه می‌شود، یک متابولیت گلوکونید غیرفعال و ریسپیکوات (تقریباً ۷۲ درصد AUC در پلازما). حدود ۲۸ درصد به‌عنوان یک ترکیب اصلی در پلازما وجود دارد. UGT1A1 و UGT1A9 اصلی‌ترین UGTs درگیر در کونژوگاسیون هستند. UGT1A1 و UGT1A9 به شدت در کبد و UGT1A9 در کلیه بیان می‌شوند و بنابراین، متابولیسم هم در کبد و هم در کلیه اتفاق می‌افتد. تنها بخش کوچکی (کمتر از ۵ درصد) از و ریسپیکوات توسط آنزیم‌های CYP به M-15 متابولیزه می‌شود که در پلازما شناسایی نمی‌شود.

در افراد مبتلا به HFrEF، حالت پایدار این دارو تقریباً طی ۶ روز با نیمه عمر نهایی تقریباً ۳۰ ساعت به دست آمد. این امر از مقدار مصرف روزانه پشتیبانی می‌کند (۲۷).

**توزیع:** میزان اتصال و ریسپیکوات به پروتئین پلازما در پلاسمای موش، رت، خرگوش، سگ، میمون و انسان با استفاده از اولتراسانتریفیوژ بررسی شد. اتصال پلازما وابسته به گونه بود و بخش‌های غیر متصل عبارتند از: ۲/۲ درصد در انسان، ۳/۷ درصد در خرگوش، ۴/۶ درصد در رت، ۵/۶ درصد در میمون، ۸/۰ درصد در موش و ۱۰/۲ درصد در سگ. و ریسپیکوات عمدتاً به آلبومین سرم متصل می‌شود. بخش‌های غیر متصل متابولیت M1 از ۱/۶ درصد در انسان تا ۱۵ درصد در رت و سگ متغیر بود. نسبت خون: پلازما در رت ۰/۷۹، در سگ ۰/۸۷ و در انسان ۰/۶۶ بود. توزیع بافتی و ریسپیکوات در رت‌های آلبینو (Wistar) و رنگدانه‌دار (Long Evans) با استفاده از اتورادیوگرافی کمی از کل بدن (OWBA) پس از تجویز خوراکی ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ریسپیکوات با کربن نشان دار مورد بررسی قرار گرفت. و ریسپیکوات به‌طور گسترده توزیع شد. در ۲۴ ساعت پس از دوز، قرار گرفتن در معرض در اندام‌ها، بافت‌ها و خون در زنان ۴ برابر بیشتر از مردان بود.

بیشترین غلظت بین ۲ تا ۴ ساعت پس از مصرف در قشر کلیه و مدولای خارجی، قشر آدرنال (نسبت بافت به خون ۶-۵) و کبد، غده هاردرین و مدولای داخلی کلیه (نسبت خون

در مقابل، دفع انسان از طریق ادرار نقش بسیار بیشتری داشت: ۵۳ درصد از طریق ادرار و ۴۵ درصد از طریق مدفوع. در ادرار، اکثریت به صورت متابولیت M-1 (۴۱ درصد) دفع شد. ۹ درصد به عنوان ترکیب اصلی و ۲ درصد به شکل متابولیت M-15 دفع شد. در مدفوع، ۴۳ درصد به صورت ترکیب اصلی و ۱/۶ درصد به عنوان M-15 دفع شد، در حالی که M-1 تشخیص داده نشد و این امر احتمالاً به دلیل برش هیدرولیتیک به ورسیگوات توسط فلور میکروبی بود (۲۸).

### مصرف در بارداری

بر اساس داده‌های حاصل از مطالعات تولید مثل حیوانی، Verquvo ممکن است باعث آسیب جنین در هنگام تجویز به یک زن باردار شود. قبل از شروع درمان باید آزمایش بارداری انجام گیرد. به زنان با پتانسیل باروری توصیه شود که در طول درمان با این دارو و حداقل یک ماه پس از دوز نهایی، از پیشگیری موثر از بارداری استفاده کنند.

مرگ و میر نوزادان با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز با قرار گرفتن در معرض تقریباً ۲۱ برابر میزان قرار گیری انسان (براساس AUC نامحدود از مطالعه رشد جنینی) افزایش پیدا نکرد.

در رت‌های نوجوان که به سرعت در حال رشد هستند، اثرات روی استخوان مشاهده شد. NOAEL (no-observed-adverse-effect level) برای این اثر به‌طور کلی ۱۵-۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز (و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

**دفع:** دفع ورسیگوات با کربن نشان دار در رت‌های نر (دست نخورده و مجرای صفراوی کانوله شده) به دنبال تجویز خوراکی (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا IV (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مورد بررسی قرار گرفت. ورسیگوات به سرعت دفع شد (بیشتر از ۸۵ درصد در ۲۴ ساعت). در رت‌های دست نخورده، مدفوع راه اصلی دفع بود (۸۱ درصد). در حالی که ۱۱ درصد از طریق ادرار (پس از مصرف خوراکی) دفع می‌شد. مطالعه‌ای روی رت‌های کانول شده مجرای صفراوی نشان داد که دفع صفراوی ۳۵ (خوراکی) تا ۴۳ (IV) درصد از دوز تجویز شده را تشکیل می‌دهد. پس از تزریق وریدی، ۲/۶ درصد از دوز در دستگاه گوارش و ۳۰ درصد در مدفوع بازایی شد که نشان دهنده ترشح روده است.

ورسیگوات عمدتاً به‌عنوان یک ترکیب اصلی (به ترتیب ۷۰ و ۹ درصد از دوز در مدفوع و ادرار) دفع می‌شود. متابولیت‌های اصلی در مدفوع M1 و متابولیت‌های هیدروکسیله M-3، M-4 و M-5 (۵/۹ درصد از دوز) و در ادرار M-1، M-2، M-3 و M15 (هر کدام کمتر از ۱ درصد دوز) بود. هم‌چنین در سگ، ورسیگوات عمدتاً از طریق مدفوع (۸۹/۲ درصد و ۴/۴ درصد از طریق ادرار) پس از یک دوز خوراکی (۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دفع می‌شود. در ادرار، اکثریت به‌عنوان ترکیب اصلی (۲/۳۵ درصد از دوز)، همراه با چندین متابولیت جزیی می‌باشد، در حالی که در مدفوع ۵۱ درصد به شکل M-1، ۱۹ درصد به صورت ورسیگوات و ۸ درصد به شکل متابولیت هیدروکسیله M-3 دفع شد.

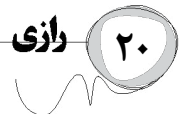
## واکنش‌های نامطلوب دارویی

VICTORIA یک کارآزمایی چند مرکزی تصادفی، گروه موازی، کنترل شده با دارونما، دوسوکور، رویداد محور بود که Verquvo و دارونما را در ۵۰۵۰ بیمار بزرگ سال مبتلا به نارسایی مزمن قلبی علامت‌دار (کلاس IV-III) مقایسه کرد و کسر جهشی بطن چپ (LVEF) کمتر از ۴۵ درصد به دنبال یک رویداد نارسایی قلبی بدتر می‌شود. یک رویداد نارسایی قلبی بدتر به‌عنوان بستری شدن در بیمارستان طی ۶ ماه قبل از تصادفی سازی یا استفاده از مدره‌های سرپایی IV برای نارسایی قلبی در ۳ ماه قبل از تصادفی سازی تعریف شد.

بیماران برای دریافت ۱۰ میلی‌گرم از ورکوو یا دارونمای مشابه به‌طور تصادفی انتخاب شدند. میزان مصرف دارو در آغاز، ۲/۵ میلی‌گرم یک بار در روز و در فواصل تقریباً ۲ هفته‌ای به ۵ میلی‌گرم یک بار در روز و دوز هدف ۱۰ میلی‌گرم یک بار در روز، در صورت تحمل افزایش یافت. مقدار مصرف دارونما به‌طور مشابه تنظیم شد. پس از تقریباً ۱ سال، ۹۰ درصد بیماران در هر دو گروه درمانی به دوز هدف ۱۰ میلی‌گرم درمان رسیدند. نقطه پایانی اولیه، ترکیبی از زمان تا اولین رویداد مرگ CV یا بستری شدن در بیمارستان به دلیل نارسایی قلبی بود. میانگین پیگیری برای نقطه پایانی اولیه ۱۱ ماه بود.

جمعیت ۶۴ درصد قفقازی، ۲۲ درصد آسیایی و ۵ درصد سیاه پوست بودند. میانگین سنی ۶۷ سال و ۷۶ درصد مرد بودند. در

در روز در زنان در مطالعه ۲ هفته‌ای) بود، با حاشیه‌های ایمنی براساس AUC<sub>0-24h</sub> نامحدود در مطالعات دوز مکرر ۱۰ تا ۳۱ و در مطالعات سمیت نوجوانان ۳ تا ۱۰ در نظر گرفته شد. در موش‌های صحرایی جوان، آنتریت نکروزان با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مطالعه محوری سمیت نوجوانان (گروه ۱۳ هفته) مشاهده شد. این امر در ۲ هفته اول مطالعه رخ داد. به نظر می‌رسد که یک شیوع اتفاقی بوده است و ممکن است توسط باکتری‌های بی‌هوازی ایجاد شده باشد که ممکن است مهار تحرک دستگاه گوارش، استعداد را برای آن افزایش داده باشد. در موش‌های گروه ۴ هفته‌ای در مطالعه محوری سمیت نوجوانان و همچنین در مطالعه آزمایشی ۴ هفته‌ای سمیت نوجوانان، با دوزهای تا ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، مشاهده نشد. همچنین در مطالعه رت‌های جوان، با بالاترین دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز، ۱۵ موش در طول ۲ هفته اول درمان احتمالاً به دلیل خطاهای گاوژ جان خود را از دست دادند، اما در ۵ مورد از این موارد، علت مرگ مشخص نشد. براساس گزارش مطالعه، این امر یک پدیده رایج در مطالعات نوجوانان است. با این حال، قابل توجه است که همه این موارد در گروه دوز بالا رخ داده است. مشخص نیست که آیا می‌تواند یک جزء مرتبط با وریسیگوات باشد که نشان‌دهنده تأثیر بر رفتار در این پدیده است یا خیر (۲۸).



آنژیوتانسین و مهارکننده نپری لیزین (ARNI)، ۲۸ درصد بیماران دفیبریلاتور قلبی قابل کاشت و ۱۵ درصد پیس میکر دو بطنی داشتند. نود و یک درصد از بیماران با دو یا چند داروی نارسایی قلبی [مسدد بتا، مهارکننده سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS) یا MRA] تحت درمان قرار گرفتند و ۶۰ درصد از بیماران با هر ۳ دارو تحت درمان قرار گرفتند. در ابتدا، ۶ درصد از بیماران تحت درمان Ivabradine و ۳ درصد از بیماران یک مهارکننده سدیم گلوکز کوترانسپورتر ۲ (SGLT2) بودند.

در VICTORIA، ورکوو در کاهش خطر مرگ CV یا نارسایی قلبی بستری در بیمارستان براساس تجزیه و تحلیل زمان به رویداد، نسبت به دارونما برتر بود. در طول مطالعه، ۲/۴ درصد کاهش خطر مطلق (ARR) سالانه با ورکوو در مقایسه با دارونما وجود داشت. اثر درمان منعکس کننده کاهش مرگ و میر قلبی-عروقی و نارسایی قلبی بستری در بیمارستان بود. از آنجایی که کارآزمایی‌های بالینی تحت شرایط بسیار متفاوتی انجام می‌شوند، میزان واکنش نامطلوب مشاهده‌شده در آزمایش‌های بالینی یک

تصادفی‌سازی، ۵۹ درصد از بیماران کلاس II، ۴۰ درصد کلاس III و ۱ درصد کلاس IV بودند. میانگین کسر جهشی بطن چپ (EF) ۲۹ درصد بود. تقریباً نیمی از بیماران EF کمتر از ۳۰ درصد و ۱۴ درصد EF بین ۴۰ تا ۴۵ درصد داشتند. شایع‌ترین شرایط سابقه پزشکی گزارش شده غیر از نارسایی قلبی شامل فشار خون بالا (۷۹ درصد)، بیماری عروق کرونر (۵۸ درصد)، چربی خون بالا (۵۷ درصد)، دیابت شیرین (۴۷ درصد)، فیبریلاسیون دهلیزی (۴۵ درصد) و انفارکتوس میوکارد (۴۲ درصد) بود. در تصادفی‌سازی، میانگین eGFR، ۶۲ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ مترمربع بود. اکثر بیماران (۸۸ درصد) دارای eGFR بیش از ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه در ۱/۷۳ متر مربع بودند.

در ابتدا، ۹۳ درصد از بیماران از مسدد بتا، ۷۳ درصد از بیماران از یک مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) یا مسدد گیرنده آنژیوتانسین (ARB) II استفاده می‌کردند، ۷۰ درصد از بیماران از یک آنتاگونیست گیرنده مینرالوکورتیکوئید (MRA) استفاده می‌کردند. ۱۵ درصد بیماران از ترکیبی از گیرنده

**جدول ۱- درصد واکنش‌های نامطلوب دارویی که با Verquvo در کارآزمایی ویکتوریا رخ می‌دهد.**

عوارض جانبی	Verquvo (N = 2,519)	دارونما (N = 2,515)
هیپرتانسیون	۱۶	۱۵
کم خونی	۱۰	۷

دیگر مهار شده است). از آن جایی که مهار قوی UGT1A9 یا ترکیبی UGT1A9/1A1 در مطالعات بالینی تداخل دارویی - دارویی به دلیل فقدان مهارکننده‌های موجود آزمایش نشده است، پیامدهای بالینی مصرف همزمان با این محصولات دارویی در حال حاضر ناشناخته است. در مطالعات بالینی، مهارکننده قوی CYP3A (کتوکونازول) و یک القاءکننده قوی (ریفامپیسین) تأثیر قابل توجهی بر PK و ریسپیکوات نداشتند.

درمان همزمان با محصولات دارویی که باعث افزایش pH معده می‌شوند، مانند مهارکننده‌های پمپ پروتون، قرار گرفتن در معرض و ریسپیکوات را کاهش داد (حدود ۵۰ درصد کاهش در Cmax و ۳۰ درصد کاهش در AUC). از آن جایی که و ریسپیکوات برای استفاده مزمن در نظر گرفته شده است، تأثیر آن بر AUC بسیار مرتبط است. کاهش خفیف مشاهده شده در معرض از نظر بالینی مرتبط در نظر گرفته نمی‌شود. به علاوه، این مطالعات در شرایط ناشتا انجام شد و مصرف و ریسپیکوات در شرایط تغذیه توصیه می‌شود که در این صورت pH معده بالاتر است.

بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی برای ارزیابی پتانسیل مهارتی و ریسپیکوات انجام شد. و ریسپیکوات یک مهارکننده UGT1A9 در حداکثر غلظت روده با مقدار IC50 10.6 میکرومولار بود. این دارو بازدارنده دیگر UGTs مورد بررسی نبود و هم‌چنین هیچ یک از آن‌ها را تحت تأثیر قرار نداد.

دارو را نمی‌توان مستقیماً با میزان آزمایش‌های بالینی داروی دیگر مقایسه کرد و ممکن است میزان مشاهده شده در عمل را منعکس نکند.

جدول (۱) بیانگر عوارض جانبی دارویی را که با ورکوو بیشتر از دارونما و در بیش از ۵ درصد از بیماران تحت درمان با ورکوو در کارآزمایی VICTORIA رخ می‌دهد، می‌باشد (۲۸).

## تداخلات دارویی

### مهارکننده‌های UGT1A1 و UGT1A9:

وریسیگوات به‌طور گسترده در کبد و کلیه‌ها توسط گلوکوروئیداسیون از طریق UGT1A1 و UGT1A9 متابولیزه می‌شود. براساس آزمایش‌های آزمایشگاهی، متابولیسم از طریق UGT1A9 به‌عنوان مسیر اصلی متابولیک پیش‌بینی می‌شود و سهم UGT1A1 کمتر است. بنابراین، انتظار می‌رود دارویی که عمدتاً توسط مهارکننده‌های UGT1A1 و UGT1A9 متابولیزه می‌شود، بر متابولیسم و ریسپیکوات به M-1 در شرایط آزمایشگاهی تأثیر بگذارد. افزایش غیرمرتبط ۲۰ درصدی قرار گرفتن در معرض و ریسپیکوات پس از تجویز همزمان با مفنامیک اسید مشاهده شد. اثر خفیف مفنامیک اسید بر قرار گرفتن در معرض و ریسپیکوات ممکن است به این دلیل باشد که مفنامیک اسید یک مهارکننده به اندازه کافی قوی برای UGT1A9 نیست یا به دلیل سهم قابل توجه UGT1A1 در متابولیسم و ریسپیکوات (یکی از UGT ممکن است قادر به کنترل متابولیسم باشد زمانی که UGT

پروترومبین یا فعالیت فاکتورهای II، VII و X زمانی که دوزهای متعدد ۱۰ میلی گرم Verquvo به صورت یک بار در روز همزمان با یک دوز منفرد ۲۵ میلی گرم وارفارین استفاده شد، ملاحظه نگردید.

هنگامی که دوزهای متعدد ۲/۵ میلی گرم Verquvo همزمان با ساکوییتریل / والزارتان در افراد سالم استفاده شد، هیچ تفاوت بالینی معنی داری در فشار خون نشسته (BP) مشاهده نشد.

هنگامی که دوزهای متعدد ۱۰ میلی گرم Verquvo همزمان با نیترات‌های کوتاه اثر و طولانی مدت [اسپری نیتروگلیسرین و ۶۰ میلی گرم ایزوسورباید منونیترات اصلاح شده ایزوسورباید (ISMN)] در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر استفاده شد، هیچ تفاوت بالینی معنی داری در BP نشسته مشاهده نشد. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، مصرف همزمان با نیترات‌های کوتاه اثر به خوبی تحمل شد، اما تجربه محدودی در مورد نیترات‌های طولانی اثر وجود دارد (۲۸).

**مهارکننده‌های PDE-5:** استفاده همزمان Verquvo با مهارکننده‌های PDE-5 به دلیل احتمال افت فشار خون توصیه نمی‌شود. مصرف همزمان ۱۰ میلی گرم Verquvo با دوزهای منفرد سیلدنافیل (۲۵، ۵۰ یا ۱۰۰ میلی گرم) با کاهش اضافی BP تا ۵/۴ میلی‌متر جیوه (BP سیستولیک / دیاستولیک، MAP)، در مقایسه با تجویز این دارو به تنهایی همراه بود. تجربه محدودی در مورد مصرف همزمان Verquvo و مهارکننده‌های PDE-5 در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی وجود دارد.

**سایر محرک‌های محلول گوانیلات سیکلاز:** Verquvo در بیماران با استفاده همزمان از سایر محرک‌های گوانیلات سیکلاز محلول (sGC) منع مصرف دارد. **دیگر تداخل‌ها:** وقتی که یک دوز ۱۵ میلی گرمی ورسیگوات همزمان با ۵۰۰ میلی گرم آسپیرین استفاده شد، هیچ تفاوت بالینی قابل توجهی در زمان خونریزی یا تجمع پلاکتی مشاهده نشد. هیچ تفاوت بالینی قابل توجهی در زمان

## منابع

- Mullard A. 2021 FDA approvals. Nature Reviews Drug Discovery 2022; 21: 83-88.
- Urquhart L. FDA new drug approvals in Q2021 1. Nature Reviews Drug Discovery 2021; 20:334.
- Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y. Blood Pressure and Safety Events with Vericiguat in the VICTORIA Trial. J Am Heart Assoc 2021; 10: 94-130.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2022; 382: 1883-1893.
- Lang NN, Dobbin SJH, Petrie MC. Vericiguat in worsening heart failure: agonising over, or celebrating, agonism in the VICTORIA trial. Cardiovasc Res 2020; 116:e-152-e155.
- Boerigter G, Burnett JC Jr. Nitric oxide-

- independent stimulation of soluble guanylate cyclase with BAY 2272-41 in cardio-vascular disease. *Cardiovasc Drug Rev* 2007; 25: 30-45.
7. Armstrong PW. Roessig L. Patel MJ. Anstrom KJ. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA Trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 96-104.
  8. Murad F. Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med* 2006; 355: 2003-2011.
  9. Bryan NS. Bian K. Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Front Biosci* 2009; 14: 1-18.
  10. Pacher P. Beckman JS. Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315-424.
  11. Lubos E. Handy DE. Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci* 2008; 13: 5323-5344.
  12. Tsai EJ. Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* 2009; 122: 216-238.
  13. McLaughlin VV. Archer SL. Badesch DB. Barst RJ. Farber HW. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-2294.
  14. Chirkov YY. Horowitz JD. Impaired tissue responsiveness to organic nitrates and nitric oxide: a new therapeutic frontier? *Pharmacol Ther* 2007; 116: 287-305.
  15. Hobbs, AJ. Stasch, JP. Soluble guanylate cyclase: allosteric activation and redox regulation. In: Ignarro, LJ (Editor). *Nitric oxide: biology and pathobiology*. 2nd ed. Academic Press; 2010: 301-326.
  16. Munzel T. Daiber A. Mulsch A. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* 2005; 97: 618-628.
  17. Szabo C. Ischiropoulos H. Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 662-680.
  18. Evgenov OV. Pacher P. Schmidt PM. Hasko G. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 755-768.
  19. Stasch JP. Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol* 2009: 277-308.
  20. Stasch JP. Becker EM. Alonso-Alija C. Apeler H. Dembowsky K. NO-independent regulatory site on soluble guanylate cyclase. *Nature* 2001; 410: 212-215.
  21. Stasch JP. Alonso-Alija C. Apeler H. Dembowsky K. Pharmacological actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY 8543-41: in vitro studies. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 333-343.
  22. Schmidt P. Schramm M. Schroder H. Stasch JP. Mechanisms of nitric oxide independent activation of soluble guanylyl cyclase. *Eur J Pharmacol* 2003; 468: 167-174.
  23. Schmidt HHHW. Schmidt PM. Stasch JP. NO- and heme-independent sGC activators. In: Hofmann F (Editor). *cGMP: generators, effectors and therapeutic implications*. Springer-Verlag; Berlin Heidelberg; 2009: 309-339.
  24. Martin F. Baskaran P. Ma X. Dunten PW. Structure of cinaciguat (BAY 2667-58) bound to nostoc H-NOX domain reveals insights into heme-mimetic activation of the soluble guanylyl cyclase. *J Biol Chem* 2010; 285: 22651-22657.
  25. Roy B. Mo E. Vernon J. Garthwaite J. Probing the presence of the ligand-binding haem in cellular nitric oxide receptors. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1495-1504.



26. Gladwin MT. Deconstructing endothelial dysfunction: soluble guanylyl cyclase oxidation and the NO resistance syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 2330-2332.
27. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG. 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.
28. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Verquvo. EMA/394228/ 2021; 2021, 20May.