

## • 综述 •

维利西呱治疗慢性射血分数降低的心力衰竭  
的研究进展李卓东<sup>1</sup> 杨倩<sup>1</sup> 姚文静<sup>1</sup> 容春莉<sup>1</sup>

**[摘要]** 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂是一种新型的治疗心力衰竭的药物。它通过刺激 sGC 发挥作用,对心肌和血管功能有益处。维利西呱是首个被批准用于治疗成人有症状的慢性射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)的口服 sGC 激动剂。该药耐受性良好,值得在临床中应用推广。现就其治疗慢性 HFrEF 的药理作用、疗效及耐受性等作一综述,以期为临床合理用药提供帮助。

**[关键词]** 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂;维利西呱;心力衰竭;射血分数降低

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2023.03.005

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

**Research progress of vericiguat in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction**

LI Zhuodong YANG Qian YAO Wenjing RONG Chunli

(Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author: RONG Chunli, E-mail: rrrcclll@163.com

**Abstract** Soluble guanylate cyclase(sGC) stimulators is a new drug in the treatment of heart failure. It works by stimulating sGC and is good for myocardial and vascular function. Vericiguat is the first oral sGC stimulator to be approved for the treatment of symptomatic chronic HFrEF in adults. The drug is well tolerated and is worth popularizing in clinical practice. This article reviews its pharmacological effects, efficacy and tolerance in the treatment of chronic HFrEF, in order to provide help for clinical rational drug use.

**Key words** soluble guanylate cyclase stimulators; vericiguat; heart failure; reduced ejection fraction

心力衰竭(心衰)是由多种原因导致的心脏结构和(或)功能的异常改变,使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍,从而引起的一组复杂的临床综合征<sup>[1-2]</sup>。2003年流行病学调查显示,我国35~74岁成人中心衰患病率为0.9%<sup>[3]</sup>。在美国和欧洲,心衰的患病率估计高达2%<sup>[4]</sup>。大约一半的心衰患者的左心室射血分数(LVEF)≤40%,即慢性射血分数降低的心衰(HFrEF)<sup>[5]</sup>,这可导致病理性心脏重构(即左心室进行性扩张)<sup>[6]</sup>。所有慢性HFrEF患者的标准治疗包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂(MRAs)和钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂<sup>[5,7]</sup>。然而,一些患者的心衰恶化,会导致更高的死亡风险和住院率增加。因此,对于这些高危患者,需要更有效的、新的治疗

方法<sup>[8]</sup>。

可溶性鸟苷环化酶(sGC)激动剂是心衰患者的一种新的治疗选择<sup>[9]</sup>。sGC是一种一氧化氮(NO)受体的酶,它的活性在心衰患者中显著降低,导致心肌和血管功能障碍<sup>[10-11]</sup>。NO与sGC的结合导致细胞内环鸟苷酸(cGMP)水平增加,cGMP是NO-sGC-cGMP途径上的第2信使,影响心肌舒缩力和重塑<sup>[10,12]</sup>。维利西呱是第1个被批准用于治疗成人有症状的慢性HFrEF,并有临床恶化证据的口服sGC激动剂<sup>[11,13]</sup>。现就其治疗慢性HFrEF的药理作用、疗效及耐受性作一综述。

**1 维利西呱的药效学特性**

NO-sGC-cGMP途径在心内膜内皮细胞(调节心肌舒缩力和心室重塑)和血管内皮细胞(调节导致血管扩张的平滑肌张力)中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。在心衰患者中,NO-sGC-cGMP途径受损,导致NO的生物利用度下降,改变了sGC对NO的反应性,引起cGMP合成减少<sup>[15]</sup>。维利西呱对sGC的直接刺激以NO-sGC-cGMP途径为靶点,导致

<sup>1</sup>河北省人民医院心内科(石家庄,050000)

通信作者:容春莉,E-mail:rrrcclll@163.com

cGMP水平增加,从而恢复心衰患者的心肌和血管功能<sup>[14]</sup>。因此维利西呱的作用机制不同于目前可用于慢性心衰的其他治疗方案,但对其具有补充作用<sup>[10]</sup>。

在一项对慢性 HFrEF 患者进行的为期 12 周的剂量探索 II b 期研究(SOCRATES-REDUCED)中,口服 3 种最高剂量的维利西呱联合标准治疗(SOC)相对于安慰剂并没有显著降低 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平(初步分析)<sup>[16]</sup>。一项探索性分析显示,与安慰剂相比,维利西呱的 NT-proBNP 水平呈剂量依赖性降低<sup>[16]</sup>。在 SOCRATES-REDUCED 研究中,接受维利西呱患者的高敏 C 反应蛋白和尿酸水平呈剂量依赖性降低<sup>[17]</sup>。SOCRATES-REDUCED 数据的药代动力学/药效学分析显示,在维利西呱治疗的第 1 天,收缩压有轻微和短暂的暴露依赖性降低,但未观察到长期影响<sup>[18]</sup>。与安慰剂联合 SOC 相比,维利西呱联合 SOC 的 NT-proBNP 水平也存在暴露依赖性降低,这取决于基线 NT-proBNP 水平。在使用维利西呱初始治疗或重复给药后未观察到心率变化<sup>[18]</sup>。

在临床前和 I 期药物相互作用研究中,当维利西呱与沙库巴曲缬沙坦、阿司匹林、华法林或短效硝酸盐制剂联合应用时,未观察到具有临床意义的药效学相互作用<sup>[19-20]</sup>。与单独使用维利西呱相比,当维利西呱 10 mg 与西地那非 25~100 mg 共同给药时,健康男性受试者的血压降低 $\leq 5.4$  mmHg (1mmHg=0.133 kPa);由于在心衰患者中同时使用维利西呱和磷酸二酯酶抑制剂的经验有限,因此不建议同时使用维利西呱和磷酸二酯酶抑制剂。在对患有稳定型冠状动脉疾病的成人进行的 QT 研究中,在稳定状态下 10 mg 维利西呱不会导致有临床意义的 QT 延长(最大平均延长 $\leq 6$  ms)<sup>[20]</sup>。

## 2 维利西呱的药代动力学特性

维利西呱在健康志愿者中表现出与剂量呈正比的药代动力学,而在心衰患者中略低于与剂量呈正比的药代动力学。维利西呱 10 mg 被迅速吸收,在禁食状态下给药后 1 h 达到最大药物浓度,在高脂肪、高卡路里饮食下给药约 4 h 后达到最大药物浓度<sup>[21]</sup>。与食物同服,降低了维利西呱的药代动力学变异性,增加了暴露,绝对生物利用度为 93%<sup>[21]</sup>。服用维利西呱 10 mg 的成人心衰患者约在 6 d 内达到稳定状态,维利西呱在血浆中的蓄积率高达 155%~171%。在健康受试者中,平均稳态分布体积约 44 L,98%的维利西呱主要与血清白蛋白结合<sup>[21]</sup>。

临床前研究和健康受试者的 I 期试验数据显示,维利西呱通过 UGT1A9 和 UGT1A1 的葡萄糖醛酸化作用代谢,形成无活性的 N-葡萄糖醛酸代谢物<sup>[19]</sup>。在健康受试者中,维利西呱的半衰期约

20 h,成年心衰患者为 30 h,清除量为 1.6 L/h。在给药后,53%的药物主要以无活性的 N-葡萄糖醛酸苷从尿液中排出,45%的药物主要以原形从粪便排出<sup>[19]</sup>。虽然某些患者因素会影响 SOCRATES-REDUCED 中维利西呱的表观清除量、表观分布体积和吸收速率常数<sup>[18]</sup>,但成人心衰患者的群体药代动力学分析表明,年龄、体重、性别、种族/民族和基线 NT-proBNP 对维利西呱的药代动力学没有影响。在肾功能轻度至重度异常或肝功能轻度至中度异常的心衰患者中,未发现与真性暴露相关的临床变化。未对治疗开始时肾小球滤过率 $< 15$  mL $\cdot$ min<sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 或严重肝功能障碍的患者使用维利西呱的效果进行研究<sup>[21]</sup>。

在体外,维利西呱不抑制主要的 CYP 亚型、UGT 亚型或转运蛋白(如 P-gp、BCRP),也不诱导 CYP1A2、2B6 或 3A4<sup>[19]</sup>。它是 P-gp 和 BCRP 转运蛋白的底物。在体内,作为这些酶和转运蛋白底物的药物不太可能受到维利西呱共同给药的影响<sup>[19]</sup>。I 期试验数据还证实,当维利西呱与其他药物联合使用时,临床相关的药代动力学相互作用和(或)变化的可能性很低<sup>[19-20]</sup>。然而,虽然甲芬那酸(一种弱到中等的 UGT1A9/1A1 抑制剂)与维利西呱没有发生药物相互作用,但没有强大的 UGT1A9 抑制剂(或联合使用 UGT1A9/1A1 抑制剂)可用于测试,它们与维利西呱联合应用的临床后果尚不清楚<sup>[19]</sup>。

## 3 维利西呱的疗效观察

在对 II b 期 SOCRATES-REDUCED 的数据进行探索性分析后,该研究提示可能存在剂量依赖性的临床获益<sup>[16]</sup>,在随机、双盲、安慰剂对照、多中心、III 期 VICTORIA 试验中,评估了口服维利西呱对慢性 HFrEF 成人患者的疗效<sup>[22]</sup>。符合条件的患者为年龄 $\geq 18$  岁,在随机化前 12 个月内诊断为慢性心衰[NYHA II~IV 级]且 LVEF $< 45\%$ ,在随机分组前 30 d 内血浆 BNP 或 NT-ProBNP 水平升高,有心衰恶化的证据(随机前 6 个月内住院或最近 3 个月内接受门诊静脉利尿剂治疗)。排除标准包括各种同时或预期的治疗(例如长效硝酸盐、sGC 激动剂、PDE-5 抑制剂、静脉注射正性肌力药物或植入式左心室辅助装置),可能影响研究治疗的疾病或干预措施,以及收缩压 $< 100$  mmHg。未使用可接受避孕措施的育龄妇女也被排除在研究之外<sup>[22]</sup>。

入选的患者最初每天随机服用 1 次维利西呱 2.5 mg 或匹配的安慰剂,在基于收缩压和临床症状的 4 周滴定阶段中上升到 10 mg 的目标剂量<sup>[22-23]</sup>。随机分组基于地理区域(东欧、西欧、北美、拉丁美洲和亚太地区)和北美区域内的种族(黑人和非黑人)<sup>[22-23]</sup>。所有患者均接受心衰标准治疗

方案<sup>[22]</sup>。继续治疗,直到达到规定的心血管死亡人数(预计发生在18个月的中位随访期之后)。主要疗效终点是到第1次因心血管疾病或首次因心衰住院死亡事件的复合指标。次要结果包括因心衰住院的总数、任何原因或首次因心衰住院的复合以及任何原因的死亡(按所述顺序对这些终点进行预先指定的分级测试)<sup>[22]</sup>。

两个治疗组之间的基线患者特征总体上是平衡的<sup>[22]</sup>。平均年龄为67岁,患者主要是男性(76%)、白种人(64%)或亚洲人(22%),主要来自东欧(34%)、亚太地区(23%)或西欧(18%)地域。大多数患者有NYHA II级(59%)或III级(40%)心衰,86%的患者LVEF<40%。约三分之二(67%)的患者在随机试验前3个月内因心衰住院。心衰标准治疗方案主要由β受体阻滞剂(93%)、ACEI或ARB(73%)和(或)醛固酮受体拮抗剂(70%)组成。维利西呱组和安慰剂组中有相似比例的患者(93.8%和93.4%)坚持治疗超过80%。在治疗约12个月后,89.2%的维利西呱组和91.4%的安慰剂组达到了10 mg的目标剂量<sup>[22]</sup>。

在标准治疗方案中加入维利西呱有效地降低了慢性HFrEF成人的心血管死亡或首次因心衰住院的综合风险<sup>[18,22]</sup>。在10.8个月的中位随访期内,与安慰剂相比,服用维利西呱的患者死于心血管疾病或首次因心衰住院的主要复合终点事件的风险降低了10%。在治疗约3个月后,与安慰剂相比,使用维利西呱的心血管死亡或首次因心衰住院的累积发生率存在差异,并在整个试验中持续存在<sup>[18,22]</sup>。

维利西呱对主要复合终点的影响,包括基于年龄、性别、种族、地理区域、指数事件、NYHA分级、LVEF、eGFR、NT-proBNP水平,与沙库巴曲缬沙坦组是基本一致的<sup>[22,24-25]</sup>。风险比(HR)>1的包括:年龄≥75岁[HR 1.04(95%CI 0.88~1.21)]、eGFR≤30 mL·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>[HR 1.06(95%CI 0.83~1.34)]、NT-proBNP>5314.0 pg/mL[HR 1.16(95%CI 0.99~1.35)]、LVEF≥40%[HR 1.05(95%CI 0.81~1.36)]<sup>[22]</sup>。相反,与接受门诊4联治疗的患者相比,在过去3个月内因心衰住院的患者中,维利西呱获益较少<sup>[24]</sup>。在进一步的分析中,探讨了维利西呱对基线NT-ProBNP水平对主要终点的影响,在NT-ProBNP水平≤4000 pg/mL、≤8000 pg/mL和>8000 pg/mL的患者中,主要终点的HR分别为0.77(95%CI 0.68~0.88)、0.85(95%CI 0.76~0.95)和1.16(95%CI 0.94~1.41)<sup>[26]</sup>。根据cTnT基线水平的不同,维利西呱对主要结局的治疗效果没有显著趋势,在cTnT水平较低时更为明显<sup>[27]</sup>。在其他事后分析中,维利西呱对主要复合终点的益处不受随机分组后房颤病史或新发房

颤的影响<sup>[28]</sup>。

关于二级评估的次要终点,在降低全因死亡率或首次因心衰住院(复合终点)风险以及因心衰住院总数方面,在标准治疗方案中加入维利西呱在统计学上显著高于标准治疗方案中加入安慰剂<sup>[22]</sup>。然而,在治疗组之间,全因死亡的风险无统计学意义<sup>[22]</sup>。与安慰剂组相比,维利西呱组早在4个月时NT-proBNP水平就有统计学意义的降低( $P<0.05$ ),并持续到24个月<sup>[29]</sup>。

#### 4 维利西呱的耐受性

正如II b期(SOCRATES-REDUCED)和III期(VICTORIA)临床试验所证明的那样,维利西呱在患有慢性HFrEF的成年人中耐受性良好<sup>[16,22]</sup>。在II b期试验中,每天1次的维利西呱2.5~10 mg与安慰剂组的治疗相关不良事件(TRAEs)发生率相似(16.5%vs14.1%)<sup>[16]</sup>。

在VICTORIA试验中,维利西呱组和安慰剂组的治疗后出现不良事件(TEAEs)发生率相似(80.5%和81.0%)<sup>[22]</sup>。最常见的TEAEs(发生率>5.0%,与安慰剂相比发生率更高)包括低血压(15.4% vs 14.1%,其中体位性低血压发生率1.3% vs 1.0%)、贫血(7.6% vs 5.7%)、头晕(6.7% vs 6.0%)、呼吸困难(5.3% vs 5.1%)、急性肾损伤(5.3% vs 5.0%)和腹泻(5.2% vs 4.9%)<sup>[22,23]</sup>。25.9%和24.1%的维利西呱组和安慰剂组需要因TEAEs而调整剂量<sup>[23]</sup>。14.6%和11.7%的维利西呱组和安慰剂组发生了TRAEs,最常见的是低血压。在各组中,分别有2.5%和1.9%的患者因TRAEs而停止治疗,而TRAEs严重的患者分别为1.2%和0.8%。在接受维利西呱或安慰剂治疗的患者中,分别有3.3%和3.4%的患者报告了与AEs相关的死亡,在维利西呱组中有1例死亡被认为是由于TRAE所致<sup>[23]</sup>。

#### 5 需特殊关注的不良事件

在VICTORIA试验中,维利西呱组和安慰剂组报告的症状性低血压(9.1% vs 7.9%)和晕厥(4.0% vs 3.5%)的预先设定的特殊关注不良事件(AESIs)的发生率相似<sup>[22]</sup>。症状性低血压的发生率在服药后的前4个月内最高<sup>[23]</sup>。据报道,与治疗相关的严重症状性低血压在接受维利西呱的患者中占0.4%,在接受安慰剂的患者中占0.3%。与治疗相关的晕厥(维利西呱和安慰剂接受者分别为0.3%和0.4%)和严重晕厥(1.7%和1.3%)的发生率在治疗组之间也相似,每个治疗组都有0.1%的患者经历了严重的与治疗相关的晕厥<sup>[23]</sup>。症状性低血压或晕厥的发生率一般较低,在年龄>75岁(与年龄≤75岁相比)、基线收缩压<110 mmHg(与基线收缩压≥110 mmHg相比)、服用沙库巴曲缬沙坦(与未服用沙库巴曲缬沙坦相比)的患者之间相似<sup>[30]</sup>。

其他 AEsIs 包括胃肠紊乱(维利西呱组和安慰剂组分别为 25.3% 和 21.7%)、贫血(7.6% 和 5.7%, 被认为严重的分别为 1.6% 和 0.9%)、肝脏不良反应(0.9% 和 0.5%)、急性肾损伤(5.3% 和 5.0%, 0.3% 和 0.2% 与治疗有关), 以及骨骼生长或代谢改变(没有临床数据)<sup>[23]</sup>。最常见的与治疗相关的胃肠道疾病包括恶心(0.8% vs 0.2%)、消化不良(0.6% vs 0.3%)、胃食管反流病(0.4% vs 0%) 和腹泻(0.3% vs 0.2%)<sup>[23]</sup>。

## 6 维利西呱的用法和用量

维利西呱在包括美国和欧盟在内的几个国家被批准用于治疗有症状的慢性 HFrEF<sup>[11,13]</sup>。在美国, 对于有症状的慢性心衰和 LVEF < 45% 的成人, 维利西呱被认为可以降低因心衰住院后发生心血管死亡和再住院的风险, 或被用于在门诊需要应用包括利尿剂在内的标准治疗方案的这类心衰患者<sup>[11]</sup>。在欧盟, 维利西呱被用来治疗有症状的慢性 HFrEF 成人患者, 且这些患者在近期发生失代偿事件稳定下来之后<sup>[13]</sup>。开始应用维利西呱之前, 患者应首先通过优化容量状态和利尿剂(特别是在 NT-proBNP 水平非常高的患者) 来稳定病情<sup>[13]</sup>。

维利西呱的初始推荐剂量是每天随食物口服 2.5 mg, 大约每两周增加 1 次, 以达到患者耐受的每天 10 mg 的目标维持量<sup>[11,13]</sup>。对于老年患者或有轻中度肾功能或肝功能障碍的患者, 无需调整剂量。然而, 维利西呱对存在严重肾功能障碍[eGFR < 15 mL · min<sup>-1</sup> · (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 或肝功能障碍(如 Child-Pugh C 级) 的患者或对透析的影响尚未研究, 欧盟不推荐使用维利西呱<sup>[11,13]</sup>。

维利西呱与其他 sGC 激动剂(如利奥西呱) 同时使用是禁忌。由于维利西呱可能导致症状性低血压, 在欧盟, 收缩压 < 100 mmHg 的患者不推荐使用维利西呱治疗, 也不建议与 PDE-5 抑制剂同时使用<sup>[11,13,23]</sup>。

来自动物研究的数据表明, 维利西呱可能对胎儿造成伤害, 孕妇不应使用<sup>[11,13]</sup>。在美国, 维利西呱带有胚胎-胎儿毒性的黑盒子警告, 在怀孕期间是禁忌; 有生育潜力的妇女必须在治疗期间和停止治疗后的 1 个月内使用有效的避孕形式<sup>[11]</sup>。在欧盟, 怀孕期间或有生育潜力的妇女也不建议使用维利西呱<sup>[13]</sup>。

## 7 维利西呱在慢性 HFrEF 中的地位

指南指导的慢性 HFrEF 标准治疗方案通常涉及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮和交感神经系统, 或抑制脑啡肽酶, 这导致了对 ACEIs 和  $\beta$  受体阻滞剂的依赖<sup>[6]</sup>。通过利用 NO-sGC-cGMP 途径, 维利西呱可以为已经应用标准治疗方案且存在恶化的慢性 HFrEF 患者提供额外的益处。

与在标准治疗方案中加入安慰剂相比, 在标准

治疗方案中加入维利西呱显著降低了心血管死亡或首次因心衰住院的风险, 这在患有慢性 HFrEF 且存在恶化的成年患者中进行的 III 期 VICTORIA 试验中得到了证明。然而, 全因死亡率在统计学上无显著差异。由于初步分析的累积时间比预期的要短, 可能会影响结果, 在未来的试验中, 可能需要在更长时间治疗后行进一步的评估, 以确定维利西呱是否能降低病死率<sup>[21]</sup>。维利西呱在慢性 HFrEF 患者中一般耐受性良好, 低血压是最常见的 TRAE, 预先设定的 AEsIs 症状性低血压和晕厥的发生率很低, 与安慰剂的观察结果相似。

基于关键的 VICTORIA 试验结果, 欧洲心脏病学会慢性心衰指南认为, 在接受 ACEI/ARNI、 $\beta$  受体阻滞剂和 MRA 治疗后仍恶化的慢性 HFrEF 和 NYHA II ~ IV 级的患者, 维利西呱是一种潜在的选择, 以降低心血管死亡或因心衰住院的风险<sup>[5]</sup>。美国心脏病学会、美国心脏协会和美国心衰学会联合指南推荐维利西呱作为一种选择, 以降低某些 HFrEF 高危患者和近期发生恶化事件患者的因心衰住院和心血管死亡的风险<sup>[31]</sup>。

VICTORIA 招募的高危患者比其他最近评估慢性 HFrEF 患者的试验更多, 该患者群体可以被认为是临床实践中看到的慢性 HFrEF 患者和近期存在心衰恶化事件的代表<sup>[6,22,32]</sup>。虽然维利西呱对主要终点的影响在许多亚组中是一致的, 但 NT-proBNP 水平最高的患者是一个例外, 维利西呱在这些特别脆弱的患者中没有显示出额外的益处<sup>[21]</sup>。接受硝酸盐治疗的患者, 以及女性或黑人患者, 在 VICTORIA 中可能代表不足, 进一步探索这些患者群体可能是有用的<sup>[21]</sup>。此外, 在 VICTORIA 试验期间, 不推荐使用 SGLT2 抑制剂治疗心衰, 而现在建议在所有 HFrEF 患者中使用 SGLT2 抑制剂作为标准治疗药物, 无论糖尿病状态如何<sup>[5,31]</sup>。有必要进一步评估 SGLT2 抑制剂对维利西呱疗效的潜在影响。

独立预测主要结局风险增加的预后因素包括心衰特征[心衰持续时间较长, NYHA 分级较高(III 或 IV 级)], 相关病史如既往心肌梗死, 以及某些检验值(较高的 NT-proBNP、胆红素、尿酸, 以及较低的血氯和白蛋白水平)<sup>[33]</sup>。患者 NT-proBNP 水平是心衰试验中常用的替代终点<sup>[16]</sup>, VICTORIA 试验中应用维利西呱显著降低了这一水平。

虽然没有直接比较数据可用, 但在一项系统综述和网络荟萃分析中, 当间接与沙库巴曲缬沙坦以及 SGLT2 抑制剂达格列净和恩格列净作为标准治疗的附加药物治疗慢性 HFrEF 比较时, 维利西呱被认为是最无效的<sup>[34]</sup>。仅与达格列净相比, 维利西呱与因心衰住院的风险更高相关。接受维利西呱、沙库巴曲缬沙坦和 SGLT2 抑制剂的患者发生心血管死亡的风险相似<sup>[34]</sup>。然而, 在这些药物

中,只有维利西呱被专门批准用于恶化事件后的使用,并在高风险人群中进行了调查。在另一项系统综述和荟萃分析中,在联合应用 ARNI 或 ACEI,  $\beta$  受体阻滞剂和 MRA 治疗中,应用维利西呱对 HFrEF 患者的全因死亡率、心血管死亡或心血管死亡的复合终点或因心衰住院的相对风险降低无统计学影响<sup>[35]</sup>。由于这些分析的局限性,真实世界的疗效和耐受性数据将有助于确定维利西呱在慢性 HFrEF 治疗中的地位。

对治疗依从性差是心衰患者常见问题<sup>[22,36]</sup>。药物的安全性和耐受性、成本和易用性,以及多药联用,是影响依从性的主要因素<sup>[22,36]</sup>。因此, VICTORIA 试验中维利西呱接受者有很高的依从率,特别是考虑到在这一高危研究人群中坚持依从性的各种障碍。

随着全球心衰流行率的上升,由此造成的经济负担增加,意味着具有成本效益的药物在心衰管理中至关重要<sup>[37]</sup>。从美国医疗保险的角度分析,维利西呱估计是具有成本效益的<sup>[38]</sup>。在 30 年的生命周期内使用四状态马尔可夫模型,在标准治疗方案中加入维利西呱导致每个患者的质量调整生命年增加 0.28 年,增加的成本为 23 322 美元。这导致了 82 448 美元/质量调整生命年的结局,低于分析中使用的 100 000 美元/质量调整生命年的高支付意愿阈值<sup>[38]</sup>。在从美国商业支付者的角度对维利西呱进行的预算影响分析中,在心衰恶化后的慢性 HFrEF 患者中,除应用标准治疗方案外,维利西呱对预算的影响有限(估计每人每月 0.048~0.086 美元,在最初 3 年的治疗中使用率为 5~15%)<sup>[39]</sup>。有限的预算影响被使用维利西呱减少的因心衰住院和心血管死亡费用部分抵消。在这个由 1 000 万名成员组成的假设健康计划中,估计有 20 510 例 HFrEF 患者有资格在第 1 年接受维利西呱治疗<sup>[39]</sup>。

## 8 小结

综上所述,维利西呱对有症状的慢性 HFrEF 且近期存在恶化事件的成人患者具有有效性和安全性,降低心血管死亡或因心衰住院的发生率,基线 NT-proBNP < 8 000 pg/mL 的患者可能会从维利西呱中获得最大益处。美国和欧洲相关指南也表示了对维利西呱的支持,维利西呱作为一种治疗心衰的新型药物,为这类慢性 HFrEF 高危患者的药物治疗提供了新的选择。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.

[2] 张班,刘晓刚,胡立群. 射血分数保留的心力衰竭研究

新进展[J]. 临床心血管病杂志,2022,38(04):271-275.

[3] 顾东风,黄广勇,何江,等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 中华心血管病杂志,2003,31(1):3-6.

[4] Roger VL. Epidemiology of heart failure;a contemporary perspective[J]. Circ res,2021,128(10):1421-1434.

[5] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J,2021,42(36):3599-3726.

[6] Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart failure with reduced ejection fraction:a review[J]. Jama-Jam Med Assoc,2020,324(5):488-504.

[7] McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction[J]. Can J Cardiol,2021,37(4):531-546.

[8] Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol,2019,73(8):935-944.

[9] Zheng X, Zheng W, Xiong B, et al. The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure:A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine,2018,97(41):e12709.

[10] Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options[J]. Expert Opin Pharmac,2021,22(14):1847-1855.

[11] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction[J]. N Engl J Med,2020,382(20):1883-1893.

[12] 邓承豪,陈康玉,严激. 新型口服药物在慢性心力衰竭患者中的肾脏获益[J]. 临床心血管病杂志,2021,37(12):1071-1074.

[13] Markham A, Duggan S. Vericiguat: first approval[J]. Drugs,2021,81(6):721-726.

[14] Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the VICTORIA Trial[J]. JACC-Heart Fail,2018,6(2):96-104.

[15] Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure[J]. Heart Fail Rev,2013,18(2):123-134.

[16] 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[J]. J Am

- Med Assoc, 2015, 314(21): 2251-2262.
- [17] 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[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(9): 1675-1683.
- [18] Ruehs H, Klein D, Frei M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(11): 1407-1421.
- [19] 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[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11): 1407-1418.
- [20] Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction profile of vericiguat; results from three randomized phase I studies in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(3): 337-351.
- [21] Boettcher M, Thomas D, Mueck W, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat; results from six phase I studies in healthy subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(4): 527-537.
- [22] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [23] European Medicines Agency. Vericiguat (Verquvo) for heart failure [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2021, 63(1619): 36-37.
- [24] Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event; insights from the VICTORIA Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(6): 706-712.
- [25] Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction; insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1313-1321.
- [26] 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[J]. *JACC-Heart Fail*, 2020, 8(11): 931-939.
- [27] DeFilippi CR, Alemayehu W, Voors A, et al. Baseline cardiac troponin T, clinical outcomes and vericiguat treatment effect in heart failure with reduced ejection fraction study; insights from the victoria trial [J]. *JACC*, 2021, 18: 565.
- [28] Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, et al. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction; insights from the VICTORIA trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8): 1300-1312.
- [29] Ezekowitz J. Changes in natriuretic peptide and effects of vericiguat in worsening heart failure with reduced ejection fraction; insights from VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(Suppl S2): 2-322.
- [30] Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al. Blood pressure and safety events with vericiguat in the VICTORIA Trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e021094.
- [31] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *JACC*, 2022, 79(17): e263-e421.
- [32] Butler J, Djache LM, Lautsch D, et al. Representativeness of the VICTORIA Trial Population in Clinical Practice; Analysis of the PINNACLE Registry[J]. *J Card Fail*, 2021, 27(12): 1374-1381.
- [33] Mentz RJ, Mulder H, Mosterd A, et al. Clinical outcome predictions for the Vericiguat global study in subjects with heart failure with reduced ejection fraction (VICTORIA) Trial [J]. *J Card Fail*, 2021, 27(9): 949-956.
- [34] Aimo A, Pateras K, Stamatelopoulos K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction; a systematic review and network meta-analysis [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2021, 35(5): 1067-1076.
- [35] Tromp J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction [J]. *JACC-Heart Fail*, 2022, 10(2): 73-84.
- [36] Scalvini S, Bernocchi P, Villa S, et al. Treatment prescription, adherence, and persistence after the first hospitalization for heart failure; A population-based retrospective study on 100785 patients [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 330(null): 106-111.
- [37] Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(2): 100-116.
- [38] Alsumali A, Djache LM, Briggs A, et al. Cost effectiveness of vericiguat for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction following a worsening heart failure event from a US medicare perspective [J]. *Pharmacoeconomics*, 2021, 39(11): 1343-1354.
- [39] Alsumali A, Lautsch D, Liu R, et al. Budget impact analysis of vericiguat for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction following a worsening event [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(5): 2631-2643.