

可溶性鸟苷酸环化酶激动剂的安全性探究

徐彬 蒋立虹

【摘要】 维利西呱是新型的口服可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,通过重建一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(NO-sGC-cGMP)信号通路,改善心肌和血管功能,为心力衰竭的治疗提供新思路。该文介绍目前开展的维利西呱临床试验,旨在对其应用安全性提供相关证据支持。

【关键词】 心力衰竭;可溶性鸟苷酸环化酶激动剂;维利西呱;安全性

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.012

心力衰竭(HF)是各种心脏疾病的终末阶段,以呼吸困难、水肿、运动耐量降低为主要临床表现。据统计,全球每年 HF 发病人数超过 2 600 万,其对全球经济负担超 1 080 亿美元^[1],2021 年美国 HF 患病率 2.4%(600 万例),欧洲为 1%~2%^[2-4]。我国年龄≥35 岁人群 HF 患病率为 1.3%(约 1 370 万例),在过去 15 年里,HF 总体患病率增加了 44%^[5]。虽然不断引入新的治疗方法,全球范围内心血管死亡和住院风险仍居高不下。目前可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂维利西呱(Vericiguat)正成为心血管治疗领域的热点。多项心血管试验证实,维利西呱可降低心血管死亡和 HF 住院风险,对高危 HF 患者有明显获益。2021 年欧洲心脏病学会(ESC)^[6]和 2022 年美国心脏协会(AHA)^[1]均推荐使用维利西呱作为标准药物治疗射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)高危患者及 HF 恶化患者,2022 年我国《慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识 2022》首次推荐维利西呱用于纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级、左室射血分数(LVEF)<45%、发生 HF 住院或静脉利尿剂治疗后疗效不佳的慢性 HF 患者^[7]。基于多项研究数据的支持,2022 年 5 月维利西呱成为国内药品市场首个用于治疗 HFrEF 患者的 sGC 激动剂。

1 一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷信号通路

一氧化氮(NO)是广泛存在于体内组织中的气体信号分子,具有结构简单、半衰期短、高度反应性的特点^[8]。NO 由一氧化氮合酶与底物 L-精氨酸及氧分子经过多步氧化还原反应生成,之后激活 sGC, sGC 再以三磷酸鸟苷为底物,催化生成环磷酸鸟苷(cGMP)作用于靶细胞发挥作用^[9]。NO-sGC-cGMP 信号通路的关键在于 cGMP,其作为第二信使,主要通过激活下游 cGMP 依赖的蛋白激酶等途径调节肌球蛋白和肌丝蛋白活性,促使胞内 Ca²⁺ 释放,松弛血管平滑肌、扩张血管,实现心脏保护作用^[10-11]。因此,NO-sGC-cGMP 信号通路与心血管疾病密切相关。HF 使 NO 的生物利用度降低、sGC 活性下降^[12]。维利西呱可通过双重作用活化 sGC 使靶器官获益,一方面可以不依赖 NO 直接刺激 sGC 使 cGMP 生成增加,另一方面可与内皮型一氧化氮合酶协同,增加 sGC 对 NO 的敏感性^[13-15],重建 NO-sGC-cGMP 信号通路。

2 临床试验

2.1 SOCRATES-REDUCED 试验

SOCRATES-REDUCED 试验^[16]探究了维利西呱最佳剂量和耐受性,该试验纳入 456 例近期 HF 恶化的 NYHA 心功能分级 II~IV 级 HFrEF 患者,按照每日 1.25 mg、2.5 mg、5 mg 和 10 mg 不同剂量口服维利西呱和安慰剂 12 周。结果发现,口服维利西呱降低了脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,且呈剂量依赖效应,口服维利西呱剂量越高,NT-proBNP 水平降低越明显($P<0.02$);治疗组 HF

基金项目:国家自然科学基金(81960068);云南省特色中药创新应用重点实验室(202205AG070005)

作者单位:650504 昆明理工大学医学院,云南省第一人民医院(徐彬);650034 昆明,云南省第一人民医院心外科(蒋立虹)

通信作者:蒋立虹, E-mail: jlh15198763375@163.com

患者主要心血管事件发生率降低,且药物耐受性较好^[15]。

2.2 维多利亚研究

随后开展的维多利亚研究^[17]是针对 HF 恶化患者的Ⅲ期随机、双盲、国际多中心、安慰剂对照试验,由全球 42 个国家 616 个地区的 5 050 例患者参与,纳入 LVEF<45%、NT-proBNP 水平升高、随机分组前 3~6 个月有临床恶化证据的 NYHA 心功能分级Ⅱ~Ⅳ级成人慢性 HF 患者。所有患者均接受基于指南推荐的抗 HF 治疗,维利西呱组口服 2.5 mg/d 维利西呱,随后每隔 2 周上调剂量直至 10 mg/d。中位随访 10.8 个月后显示,维利西呱组 897 例(35.5%)患者发生主要终点事件(因 HF 首次住院或心血管死亡),安慰剂组为 972 例(38.5%)(HR=0.90, 95%CI:0.82~0.98, $P=0.02$)。维利西呱组 957 例(37.9%)患者发生次要终点事件(全因死亡或因 HF 住院),安慰剂组为 1 032 例(40.9%)(HR=0.90, 95%CI:0.82~0.98, $P=0.02$)^[18-19]。因此,维利西呱对 HFrEF 患者具有良好获益,可在接受标准 HF 治疗前提下进一步降低其主要和次要终点事件发生率^[20]。

3 维利西呱的临床应用安全性探究

3.1 对血压的影响

基于维多利亚试验, Senni 等^[21]进一步探究发现,即使是在更易发生低血压和晕厥的高龄、收缩压正常低值或合并使用其他降压药物如血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)的 HF 患者中,维利西呱亦对其血压无明显影响。在维多利亚试验的参与者中,筛选出 1 395 例高龄(年龄>75 岁)、1 344 例基线收缩压 100~110 mmHg、730 例合并服用降压药物 ARNI 的患者分为 3 个亚组,均接受至少 2.5 mg 维利西呱治疗,用药持续 4 周后,高龄亚组与合并服用 ARNI 亚组中,患者血压在初始稍降低后可再回升至基线血压,收缩压 100~110 mmHg 亚组血压并无明显降低趋势。不同亚组心血管不良事件(晕厥、症状性低血压)的发生率与安慰剂组相当($P=0.32$),维利西呱主要疗效在不同的基线收缩压范围内差异无统计学意义。

3.2 对肾功能的影响

SOCRATES-REDUCED 试验中观察到维利西呱对肾功能和血流动力学影响较小,在随后的维多利亚研究中进一步放宽了肾小球滤过率(eGFR)的限制,纳入 5 050 例患者中涵盖基线 eGFR30~

60 mL/(min·1.73 m²)的 HFrEF 患者,这是除部分 β 阻滞剂Ⅲ期临床研究外,纳入基线 eGFR 范围最广的临床试验。结果显示,在第 48 周时,维利西呱组 eGFR 和肌酐的变化轨迹与安慰剂组相似($P=0.15$ 和 $P=0.18$)。维利西呱对主要结局的有益作用,不受基线 eGFR 的影响($P=0.48$)。患者不论有无肾功能恶化,维利西呱对主要结局的有益作用相似($P=0.76$)。该研究结果表明,维利西呱对肾功能的影响与安慰剂相似,疗效不受基线 eGFR 水平影响,其对主要结局的有益作用,在整个 eGFR 范围内一致,且与肾功能恶化无关^[22]。

3.3 对血钾的影响

血钾对维持心脏电活动至关重要,张荣成等^[23]认为血钾水平是 HF 患者住院死亡的独立预测因素。低血钾易导致心肌细胞稳定性降低,诱发心律失常及心室颤动电风暴;高血钾可干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂药物的合理使用,甚至引起心律失常^[24-25],导致 HF 患者预后变差。基于维多利亚研究发现,第 16、32、48 周时,维利西呱组患者血钾异常发生率与安慰剂组差异无统计学意义($P=0.68$)。

3.4 对尿酸的影响

尿酸是人体内嘌呤代谢的产物,尿酸水平过高使自由基生成增加,促进炎症反应^[26]。SOCRATES-REDUCED 试验第 12 周时,维利西呱 1.25、2.5、5.0、10.0 mg 组与安慰剂组相比,血清尿酸水平变化分别为 5.0%、-1.3%、-1.1%、-3.5%、-5.3%,其中较大剂量的 5 mg 与 10 mg 组与安慰剂组相比差异有统计学意义($P=0.020 2$ 和 $P=0.004$)^[27]。维利西呱有一定的降尿酸作用,且降低程度呈剂量依赖性。

3.5 对合并心房颤动患者的影响

将维多利亚研究的患者分为 3 个亚组:既往有心房颤动(AF)病史但随机心电图(ECG)无 AF 者 992 例、入组时随机 ECG 提示有 AF 者 1 357 例、既往无 AF 病史且随机 ECG 也无 AF 者 2 661 例,中位随访 10.8 个月,3 653 例入组时 ECG 无 AF 的患者中发生 AF 的有 345 例(9.4%),其中 163 例既往无 AF 病史,182 例既往有 AF 病史($P<0.000 1$)^[28]。维利西呱组和安慰剂组 AF 的发生率差异无统计学意义(HR=0.93, 95%CI:0.75~1.16, $P=0.51$),维利西呱对主要结局和全因死亡的有益作用是明显的,与 AF 状态无关。

4 小结

维利西呱对 HFrEF 患者具有较高安全性,其通过重建 NO-sGC-cGMP 通路,发挥舒张血管、增加心肌收缩力、抗炎、抗纤维化、逆转心脏重构等作用,使 HF 患者在接受指南推荐的标准治疗基础上进一步获益^[29-30],且无降低血压、增加电解质紊乱、升高血清尿酸、肾功能恶化等不良反应的发生风险, HF 合并 AF 的患者也是可以尝试使用维利西呱的。

尽管已有多篇指南推荐,但由于上市时间尚短、国内用药经验不足,目前临床对维利西呱的应用较局限,其用药时机、药物有效性、患者耐受性等仍需要大量的前瞻性试验加以验证。随着维利西呱在 HF 领域的临床数据日益积累,相信未来其对 HF 患者的治疗将有更广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e876-e894.
- [2] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1421-1434.
- [3] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3272-3287.
- [4] Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 inhibitors the future of heart failure treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced trials[J]. *Diabetes Therapy*, 2020, 11(9):1925-1934.
- [5] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1329-1337.
- [6] 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.
- [7] 中国老年医学学会心电及心功能分会, 中国医师协会心血管内科分会, 中国心衰中心联盟专家委员会. 慢性心力衰竭加重患者的综合管理中国专家共识2022[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3):215-225.
- [8] Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(5):292-316.
- [9] Kaplinsky E, Perrone S, Barbagelata A. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on vericiguat[J]. *Drugs Context*, 2023, 12:2022-5-5.
- [10] Friebe A, Sandner P, Schmidt A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule—recent developments in cGMP research and development[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(2):287-302.
- [11] Gambaryan S. The role of NO/sGC/cGMP/PKG signaling pathway in regulation of platelet function[J]. *Cells*, 2022, 11(22):3704.
- [12] Greenberg B. Medical management of patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Korean Circ J*, 2022, 52(3):173-197.
- [13] Coats AJS, Tolppanen H. Drug treatment of heart failure with reduced ejection fraction: defining the role of vericiguat[J]. *Drugs*, 2021, 81(14):1599-1604.
- [14] Tran BA, Serag-Bolos ES, Fernandez J, et al. Vericiguat: the first soluble guanylate cyclase stimulator for reduction of cardiovascular death and heart failure hospitalization in patients with heart failure reduced ejection fraction[J]. *J Pharm Pract*, 2023, 36(4):905-914.
- [15] Vannuccini F, Campora A, Barilli M, et al. Vericiguat in heart failure: characteristics, scientific evidence and potential clinical applications[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10):2471.
- [16] Scrutinio D, Di Lenarda A, Cherubini A. The SOCRATES-REDUCED study[J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2017, 18(2):81-86.
- [17] 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.
- [18] Mentz RJ, Stebbins A, Butler J, et al. Recurrent hospitalizations and response to vericiguat in heart failure and reduced ejection fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2024, S2213-1779(23):00840-5.
- [19] Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(12):1596-1604.
- [20] Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, et al. Sequential evaluation of NT-proBNP in heart failure: insights into clinical outcomes and efficacy of vericiguat[J]. *JACC Heart Fail*, 2023, 10(9):677-688.
- [21] Senni MCE, Alemayehu WG, Sim D, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(9):1614-1622.
- [22] 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.
- [23] 张荣成, 赵雪梅, 张宇辉, 等. 心力衰竭患者血钾水平与室性心律失常及住院死亡的关系[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(4):361-367.
- [24] Hoss S, Elizur Y, Luria D, et al. Serum Potassium levels and outcome in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(12):1868-1874.
- [25] Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction[J]. *Eur Heart J Cardiovasc*

- Pharmacother, 2015, 1(4):245-251.
- [26] Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32):4145-4151.
- [27] 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.
- [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] Abuelazm MT, Attia A, Abdelnabi M, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators for heart failure: a network meta-analysis and subgroup analyses of reduced and preserved ejection fraction[J]. *Egypt Heart J*, 2024, 76(1):6.
- [30] Dies RM, Jackson CN, Flanagan CJ, et al. The evolving role of vericiguat in patients with chronic heart failure[J]. *Cureus*, 2023, 15(12):e49782.
- (收稿:2023-07-05 修回:2024-04-09)
(本文编辑:洪玮)

=====

(上接第 166 页)

- [27] Genovese E, Mirabile M, Rontautoli S, et al. The response to oxidative damage correlates with driver mutations and clinical outcome in patients with myelofibrosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(1):113.
- [28] Fuentes E, Moore-Carrasco R, de Andrade Paes AM, et al. Role of platelet activation and oxidative stress in the evolution of myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2019, 24(6):509-520.
- [29] Agarwal A, Morrone K, Bartenstein M, et al. Bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis: pathogenic mechanisms and the role of TGF- β [J]. *Stem cell Investig*, 2016, 3:5.
- [30] Yanagida M, Ide Y, Imai A, et al. The role of transforming growth factor-beta in PEG-rHuMGDF-induced reversible myelofibrosis in rats[J]. *Br J Haematol*, 1997, 99(4):739-745.
- [31] Zhu XL, Wang YY, Soaita I, et al. Acetate controls endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(7):1163-1178. e10.
- [32] Janda K, Krzanowski M, Dumnicka P, et al. Transforming growth factor beta 1 as a risk factor for cardiovascular diseases in end-stage renal disease patients treated with peritoneal dialysis[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(7):1163-1168.
- [33] Wesseling M, Sakkers TR, de Jager SCA, et al. The morphological and molecular mechanisms of epithelial/endothelial-to-mesenchymal transition and its involvement in atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 106:1-8.
- [34] Vrsalovic MM, Pejisa V, Veic TS, et al. Bone marrow renin-angiotensin system expression in polycythemia vera and essential thrombocythemia depends on *JAK2* mutational status[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(9):1434-1436.
- [35] Barbui T, Masciulli A, Ghirardi A, et al. ACE inhibitors and cytoreductive therapy in polycythemia vera[J]. *Blood*, 2017, 129(9):1226-1227.
- [36] Corey SJ, Jha J, McCart EA, et al. Captopril mitigates splenomegaly and myelofibrosis in the Gata1low murine model of myelofibrosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9):4274-4282.
- [37] Svensson EC, Madar A, Campbell CD, et al. TET2-driven clonal hematopoiesis and response to canakinumab: an exploratory analysis of the CANTOS randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(5):521-528.
- [38] Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, et al. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42):4389-4400.
- [39] Lecomte S, Devreux J, de Streel G, et al. Therapeutic activity of GARP: TGF- β 1 blockade in murine primary myelofibrosis[J]. *Blood*, 2023, 141(5):490-502.
- (收稿:2023-10-10 修回:2024-03-28)
(本文编辑:王群)