

# Role of virilis guanidine in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Hansarina<sup>1</sup> Xi Liu<sup>2\*</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Clinical Medical College, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China  
2. The People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

## Abstract

Heart failure (HF) is a clinical syndrome that seriously affects the health of the population, in which heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) with reduced ejection fraction is the main manifestation. As a novel soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator, it has been approved for the treatment of patients with HFrEF. This study evaluated the efficacy of viri guanidine in patients with HFrEF through a global clinical trial and showed that the addition of viri guanidine to standard drug therapy significantly reduced the risk of cardiovascular death and HF hospitalization. This study highlights the importance of virilitor guanidine as a new option for HFrEF treatment for improving outcomes in this population. This review mainly describes the possible mechanism of action of virile guanidine and the clinical study of the associated ejection fraction reduction in heart failure.

## Keywords

heart failure with decreased ejection fraction; villivir guanidine; cardiovascular death; hospitalization rate

# 维利西胍在心力衰竭伴射血分数降低型患者中的作用

韩萨日娜<sup>1</sup> 刘喜<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学内蒙古临床医学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110  
2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

## 摘要

心力衰竭(HF)是一种严重影响人群健康的临床综合征,其中伴射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)是主要表现。维利西胍作为一种新型可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂,已被批准用于HFrEF患者的治疗。本研究通过全球临床试验评估维利西胍在HFrEF患者中的疗效,结果显示,在标准药物治疗基础上添加维利西胍显著降低了心血管死亡和HF住院的风险。该研究强调了维利西胍作为HFrEF治疗的新选择,对改善该人群的预后具有重要意义。该综述主要介绍了维利西胍可能的作用机制及其治疗伴射血分数降低心力衰竭的临床研究。

## 关键词

心力衰竭伴射血分数降低; 维利西胍; 心血管死亡; 住院率

## 1 引言

心力衰竭(Heart Failure, HF)是一种影响全球人的主要健康问题。在中国, HF 平均发病率为 1.1%, 25 - 64 岁人群 HF 患病率为 0.57%。65 ~ 74 岁的发病率为 3.86%, 80 岁以上的发病率为 7.55%。<sup>[1]</sup> 在美国, 2010 年至 2017 年间就有超过 3500 万人因 HF 接受住院治疗, 最常见于 65 岁以上的人群, 且伴随人口老龄化的趋势, 预计从 2012 年到 2030 年间患病率将增至 46%。统计数据显示, 约 25% 的

HF 患者在入院后一年内死亡, 而绝大多数则在入院后五年内离世。此外, 2012 年美国 HF 患者的医疗费用总额估计达 307 亿 \$, 随着患病率的上升, 预计到 2030 年将增至 698 亿 \$<sup>[2]</sup>。

射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)似乎是导致全球约 50% HF 病例住院治疗的主要原因, 影响着发达国家约 1% 至 3% 的成年人口。该病的患病率随着年龄的增长而逐渐上升, 65 至 70 岁以上的个体在 6% 至 10% 的病例中受到影响, 呈现出显著的发病率和死亡率<sup>[3]</sup>。

药物治疗一直是 HFrEF 治疗的基石, 其目标在于降低死亡率、预防 HF 恶化、改善临床状况、功能能力和生活质量。显然, 当下治疗 HF 的新药物方面仍有迫切需求。目前研究中的药物维利西胍是一种口服可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂, 已获批用于治疗 HFrEF。针对当前医疗实际需求, 维利西胍为减轻 HF 的负担提供了一种重要的新工具<sup>[4]</sup>。

【作者简介】韩萨日娜(1995-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古通辽人, 在读硕士, 住院医师, 从事心血管内科研究。

【通讯作者】刘喜(1974-), 男, 蒙古族, 博士, 中国内蒙古赤峰人, 主任医师、教授, 从事心血管内科研究。

## 2 病理生理机制

一氧化氮 (NO) - sGC - 环鸟苷单磷酸 (cGMP) 级联在心血管稳态中发挥着至关重要的作用。NO 的主要来源是内皮层, 内皮细胞在激素及物理刺激的持续作用下, 通过一氧化氮合成酶 (eNOS) 的活性产生 NO。由于 NO 的高度扩散性, 它能够迅速扩散至平滑肌细胞, 增强 sGC 的活性, 从而促进 cGMP 的生成, 这在多个器官中发挥了多种积极效应。在 HFrEF 患者中, 存在低水平但持续的炎症和内皮功能障碍, 导致 NO 的生物利用度降低, 从而引起 cGMP 的合成减少。cGMP 的缺乏会导致冠状动脉和肾循环功能障碍以及微循环功能的损害, 使心肌损伤和纤维化的炎症持续并进一步形成恶性循环<sup>[5]</sup>。鉴于 cGMP 在 HFrEF 的病理生理中扮演着关键角色, 近期研究的重点在于寻找能够以“智能”方式与这一病理生理级联相互作用的药物。

维利西呱作为一种口服可用的 sGC 刺激剂, 它能够不依赖 NO, 直接刺激 sGC 以增加 cGMP 的生成。且已获批准用于治疗 HFrEF 的患者。研究证实, NO 的可用性降低、sGC 对 NO 的敏感性减弱、sGC 的缺乏以及 cGMP 信号传导的减少, 均可能是心力衰竭进展的潜在因素<sup>[6]</sup>。维利西呱其通过刺激 NO-sGC-cGMP 信号通路中的 sGC, 使 cGMP 生成增多。也可与内源性 NO 具有协同作用, 增加 sGC 对 NO 的敏感性。即使在低 NO 可用性和氧化应激的条件下, 依然能够恢复减少的 NO-sGC-cGMP 信号通路的传导, 提高细胞内 cGMP 的水平。cGMP 水平的升高与心脏收缩能力的改善密切相关, 使得心肌能够更强有力地收缩, 从而更有效地泵血。此外, 维利西呱还能够减少心肌肥厚, 防止或逆转心脏的病理性结构重塑, 进而改善心脏功能。因此, 维利西呱在心力衰竭患者的治疗中发挥着重要作用, 不仅通过刺激 sGC 通路恢复信号传导, 还通过增加 cGMP 水平和改善心肌功能来促进心血管健康<sup>[7]</sup>。

## 3 维利西呱的临床证据

评估维利西呱在 HFrEF 患者中的安全性、有效性和耐受性的主要试验是可溶鸟苷酸环化酶刺激剂在心力衰竭研究中的应用 (SOCRATES-REDUCED) 和维利西呱在心力衰竭和射血分数降低患者中的应用试验 (VICTORIA)<sup>[8]</sup>。

1. SOCRATES - REDUCED 实验是针对随机化后 4 周内发生心衰加重事件的 HFrEF 患者开展的 II 期剂量探索性随机对照试验, 入选标准包括: (1) 慢性心力衰竭病史 (纽约心脏协会分类 NYHA II-IV); (2) 左心室射血分数 (LVEF) <45%; (3) 在标准心力衰竭治疗背景下, 在 WHF 事件后临床状态稳定的患者 (WHF 定义为临床状态恶化, 需住院治疗或门诊使用利尿剂, 并伴有充血的体征和症状。患者需在静脉内血管扩张剂停药超过 24 小时及静脉利尿剂停药超过 12 小时后方可视为稳定), 且利尿钠肽水平升高 N 端前 B 型利尿钠肽 [NT-proBNP] ≥ 1000 pg/ml 或 B 型钠肽 [BNP] ≥ 300 pg/ml; 若伴有房颤, 则 NT-proBNP ≥ 1600 pg/ml 或 BNP ≥ 500 pg/ml)。主要排除标准包括: 在住院至

随机分组期间的任何时间接受静脉注射肌力药物; 随机分组前 60 天内使用硝酸盐、磷酸二酯酶 5 型抑制剂或急性冠脉综合征的患者; 列入心脏移植清单或预计放置心室辅助装置的患者; 肾小球滤过率 < 30 ml/min 的患者<sup>[9]</sup>。

共纳入 456 例慢性 HFrEF 且近期心衰恶化患者, 随机分至四个维利西呱剂量组或安慰剂组, 治疗 12 周。主要终点为第 12 周 NT - proBNP 水平变化, 维利西呱组与安慰剂组在主要终点上无显著差异, 但高剂量维利西呱与 NT - proBNP 水平降低相关, 尤其两个最高剂量组显著降低住院率和死亡率。三个月后, 维利西呱组的 WHF 发生率为 9.9%, 而安慰剂组则为 17.4%。在最高剂量组中, 心血管死亡率为 11%, 安慰剂组为 19.6%。除了 NT-proBNP 水平显著降低外, 10 mg 维利西呱组的 LVEF 也有所改善 (p = 0.02), 而血压和心率则未见明显变化, 这提示维利西呱可能诱导左心室的反向重构, 而不会引起症状性低血压。维利西呱的安全性方面, 低血压和晕厥在 10 mg 组中更为常见。然而, 值得注意的是, 大多数不良事件 (AE) 发生在前两周。根据滴定计划, 患者服用的低剂量 (2.5 mg) 未导致不可接受的停药率。

这项研究提出了一个新理念, 即每日一次的 sGC 刺激剂在与现有药物联合使用时, 可安全地发挥有益的心脏作用。这与心衰患者 sGC 调节剂的临床前数据相一致, 后者表明这些药物有助于减少不依赖于血压的心脏纤维化及左心室质量, 改善内皮功能并保护肾功能。

2. VICTORIA 实验是一项 III 期随机双盲实验, 纳入 5050 例 NYHA II - IV 级慢性 HF 患者, 包括 LVEF <45%、利尿钠肽水平升高, 以及近 6 个月因 HF 恶化住院或接受静脉输注利尿剂的患者。排除标准与 SOCRATES 研究相似, 主要区别是 eGFR 阈值从 <30 ml/min 降至 <15 ml/min。患者随机分入 2.5mg 维利西呱组或匹配安慰剂组, 在评估血压和临床症状基础上, 逐步将维利西呱剂量增至 5mg, 最终达 10mg 日一次。主要终点为心血管死亡或首次因心衰住院的复合终点。结果显示, 维利西呱治疗使患者主要终点 (再住院和死亡率) 降低 10%, 主要得益于 HF 住院率降低。NT - proBNP < 8000 pg/ml 患者获益显著, BNP < 4000 pg/ml 时风险降低 23%, 但 NT - proBNP > 8000 pg/ml 患者主要终点与安慰剂组无显著差异, 提示重度 HF 患者临床病程可能不受维利西呱改善, 且该药未致 GFR 恶化。实验还评估了维利西呱安全性, 两组低血压发生率相近, 症状性低血压或晕厥发生率无显著差异, 表明剂量上调过程中维利西呱使用安全。维利西呱治疗患者贫血更常见, 但血红蛋白下降与该药临床益处无关, 不影响 HFrEF 患者用药决。

综上, 维利西呱作为标准药物治疗辅助选项, 显著降低慢性症状型 HFrEF 高危患者心血管死亡和 HF 住院风险, 为其成为 HFrEF 有前景治疗选择奠定基础, 尤其适用于 NT - proBNP ≤ 4000 pg/mL 患者。

## 4 维利西呱的临床应用:

维利西呱的研发可能为那些尽管接受优化药物治疗仍

易于恶化的患者带来新的希望。然而，目前尚不清楚何时开始使用维利西呱才是最佳时机。在一项住院期间接受三联治疗（ARNI、 $\beta$ 受体阻滞剂和MRA）的射血分数（EF）45%的心衰患者研究中，约22.6%符合使用维利西呱的条件。这一数据支持了将维利西呱纳入相当一部分心衰住院患者的优化治疗的理论可行性。最近更新的ESC心衰管理指南强调了在院内优化治疗的重要性，但它限制了对最佳治疗无反应的患者使用维利西呱，将维利西呱作为二线治疗选择。

所以根据最新研究，维利西呱可能适用于两种临床情况：心力衰竭恶化的患者以及出院后无法进行标准治疗的患者。这种治疗方法的优势在于，一方面降低已经接受优化治疗患者的剩余风险，另一方面确保并发症患者的滴定过程尽可能完整。随后，根据不同的临床情况，需在几个月后进行新的门诊评估。

在VICTORIA试验中，入组患者最近（ $<6$ 个月）经历心衰恶化事件，分为三个预先指定的亚组（心衰住院 $<3$ 个月、3—6个月，或者心衰恶化后接受门诊静脉利尿剂少于3个月）。进一步的研究表明，心衰住院指数的接近程度与心血管死亡或其他心衰住院风险无关，且与年龄或临床危险因素无显著关联。尽管如此，维利西呱的益处不同亚组之间并未显示出显著差异，这表明该药物可以在心衰恶化后的不同时间点开始使用。安全事件在所有亚组中均不常见，表明无论心衰住院后的时间如何，开始维利西呱治疗通常是安全的。基于VICTORIA研究所提供的这些见解，维利西呱在近期末住院患者中的潜在作用仍需进一步研究。

维利西呱的初始推荐剂量为每日2.5 mg，随餐口服，并根据患者的耐受性每两周加倍剂量，逐渐增加至每日10 mg的目标维持剂量。在此期间，临床医生应密切监测患者的血压，进行定期评估，直至达到全剂量。同时在将维利西呱纳入心衰治疗方案时，应充分考虑患者的年龄、肾功能和肝功能。收缩压低于100的患者不适宜使用维利西呱。

在维多利亚试验的亚组分析中，维利西呱与华法林、地高辛、阿司匹林或沙库巴曲/缬沙坦之间没有临床相关的药代动力学或药效学相互作用。此外，与硝酸甘油联合使用时耐受性良好。尽管与西地那非或单硝酸异山梨酯的联合使用未表现出药代动力学相互作用，但由于合用经验有限，仍需进一步探究，并建议不同时使用PDE5抑制剂。在一项专门针对慢性冠状动脉综合征患者的Ib期QTc研究中，Vericiguat未显示诱发心律失常的潜力。所以，也有研究表明，维利西呱特别是对于那些有并发症的患者，对于不能接受经典心衰四支柱治疗（特别是肾衰竭）的患者来说，是一种非常好的治疗手段。

## 5 维利西呱的局限性：

综上，尽管维利西呱被证实可有效治疗HFrEF，但国际指南将其列为二线药物，适用于经优化药物治疗后症状恶

化的患者。其关键研究与其他HF临床试验相比，存在患者数量少、随访时间短的局限，如Victoria试验招募5050名患者，随访11个月，PARADIGM-HF试验招募8442名患者，随访27个月。未来临床试验将关注更大患者群体与更长随访时间，评估药物现实疗效与长期效果。进一步的研究应关注维利西呱与当前推荐的一线药物之间的相互作用，评估能否在HF首次诊断时就纳入优化治疗，挑战在于确定哪些高危患者在病情恶化或住院前能从该治疗中最大获益。

## 6 结语

维利西呱作为新型口服sGC刺激剂，在WHF的HFrEF患者中展现显著临床益处，VICTORIA试验证实其在高危人群中的显著获益，最新指南已将其纳入标准治疗方案。未来需进一步扩大研究范围，优化应用策略，以实现个体化精准治疗。

## 参考文献

- [1] National Healthcare Security Administration. Statistical Bulletin of the Development of National Medical Security in 2019.
- [2] Wang L, Duo X, Sun H, ET AL. Cost-utility analysis of add-on verification for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction in China[J]. BMC Public Health, 2024, 24(1): 1275.
- [3] Trujillo M E, Ayalasmayajula S, Blaustein R O, et al. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. Clin Transl Sci. 2023 December; 16 (12): 2458–66[EB/OL].
- [4] Kourek C, Briasoulis A, Papamichail A, et al. Beyond Quadruple Therapy and Current Therapeutic Strategies in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Medical Therapies with Potential to Become Part of the Therapeutic Armamentarium[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(6): 3113.
- [5] Stretti L, Zippo D, Coats A J S, et al. A year in heart failure: an update of recent findings[J]. ESC Heart Failure, 2021, 8(6): 4370-4393.
- [6] Falco L, Brescia B, Catapano D, et al. Vericiguat: The Fifth Harmony of heart failure with reduced ejection fraction[J]. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2023, 10(9): 388.
- [7] Trujillo M E, Ayalasmayajula S, Blaustein R O, et al. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science[J]. Clinical and Translational Science, 2023, 16(12): 2458-2466.
- [8] Armstrong P W, Pieske B, Anstrom K J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [9] Khan M S, Xu H, Fonarow G C, et al. Applicability of vericiguat to patients hospitalized for heart failure in the United States[J]. Heart Failure, 2023, 11(2): 211-223.