

论著·临床研究

维立西呱对射血分数降低的心力衰竭患者疗效研究

鲍月,汪敏,马骏[△]

(武汉亚洲心脏病医院心内科 湖北 武汉 430022)

[摘要] 目的 观察维立西呱对射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者心室重构指标、血清 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平,以及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级改善情况。方法 采用前瞻性研究方法,选取 2023 年 1—3 月该院收治的 HFrEF 患者 100 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。对照组给予沙库巴曲缬沙坦钠片、琥珀酸美托洛尔缓释片、螺内酯片、达格列净片联合呋塞米口服,观察组除对照组用药外联合维立西呱口服。均随访 3 个月。比较 2 组患者治疗前后 NT-proBNP、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室收缩末期径(LVESD)及 NYHA 心功能分级的变化。结果 与治疗前比较,2 组患者治疗后 LVEF、LVESD、LVEDD、NT-proBNP 均明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$);2 组患者治疗后 LVEF、LVESD、LVEDD、NT-proBNP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者总有效率[94.0%(47/50)]明显高于对照组[76.0%(38/50)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 维立西呱对 HFrEF 疗效好,能改善患者运动耐量,提高 NYHA 心功能分级。

[关键词] 心力衰竭; 维立西呱; 血清 N 末端 B 型利钠肽原; 心室重塑; 纽约心功能分级

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.16.014

中图法分类号:R541.6+1

文章编号:1009-5519(2024)16-2764-04

文献标识码:A

Study on the curative effect of vericiguat in patients with heart failure
with reduced ejection fraction

BAO Yue, WANG Min, MA Jun[△]

(Department of Cardiology, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan,
Hubei 430022, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of vericiguat on improvement of ventricular remodeling index, serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) level and New York Heart Association (NYHA) cardiac function classification in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** A total of 100 patients with HFrEF who were admitted to the hospital from January 2023 to March 2023 were selected for a prospective study, and they were randomly divided into the observation group and the control group, with 50 patients in each group. The control group was given shakubatravalasartan sodium tablets, metoprolol succinate sustained-release tablets, spironolactone tablets, dapagliflozin tablets combined with furosemide orally, while the observation group was given vericiguat orally in addition to the control group. A total of three months were followed up, and the changes in NT-proBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), and NYHA cardiac function classification before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, LVEF, LVESD, LVEDD and NT-proBNP in the two groups were significantly improved after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in LVEF, LVESD, LVEDD and NT-proBNP between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$). The total effective rate of the patients in the observation group [94.0%(47/50)] was significantly higher than that in the control group [76.0%(38/50)], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Vericiguat has a good curative effect on HFrEF, which can improve patients' exercise tolerance and improve NYHA cardiac function classification.

[Key words] Heart failure; Vericiguat; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; Ventricular remodeling; New York Heart Association cardiac function classification

心力衰竭(心衰)是各种心脏病终末期的临床表现,我国大约有 1 210 多万心衰患者^[1],其中射血分数

降低的心衰(HFrEF)患者占 40%以上^[2],而且发病率呈逐年上升趋势。内科药物治疗作为心衰患者主要治疗办法,虽近年来取得很大的进步,但患者全因死亡和住院的残余风险仍很高^[3],几乎 50%的 HFrEF 患者在 5 年内死亡,大多数 HFrEF 患者在 18 个月内出现心衰的恶化^[4]。因此,需研究更多新药改善心衰患者的预后。HFrEF 患者内皮功能障碍及活性氧可能会降低一氧化氮(NO)的生物利用度,导致环磷酸鸟苷(cGMP)合成减少及可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激不足。sGC 不足导致 HFrEF 患者冠状动脉微血管功能障碍和心肌紊乱,同时,细胞内 cGMP 对调节心脏收缩性具有重要作用,因此,sGC 衍生的 cGMP 的产生对正常的心脏和血管功能至关重要。维立西呱能不受外因影响直接调节 sGC 水平,促进血液循环,改善心脏功能,实现心脏疾病的全面改善^[5-6]。本研究分析了维立西呱对 HFrEF 患者疗效的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 采用前瞻性研究方法,选取 2023 年 1—3 月本院收治的确诊为 HFrEF 患者 100 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 50 例。本研究获本院医学伦理委员会审批(审批号:2024-B049)。

1.1.2 纳入标准 (1)符合《2022 年 AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》中 HFrEF 诊断标准;(2)纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 II~IV 级;(3)对本研究知情并同意参与。

1.1.3 排除标准 (1)左心室射血分数(LVEF)>40%;(2)出现明显的肝、肾功能障碍,以及心源性休克、严重感染性疾病、恶性肿瘤等;(3)对本研究所用药物不耐受;(4)患有其他系统严重疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

1.2.1.1 对照组 按心衰指南给予沙库巴曲缬沙坦钠片、琥珀酸美托洛尔缓释片、螺内酯片、达格列净片、呋塞米口服。

1.2.1.2 观察组 在对照组用药基础上予以维立西呱(生产厂家 Bayer AG,国药准字 HJ20220051)2.5 mg 每天 1 次,根据患者具体情况,半月后加量至 5 mg,每天 1 次,此后维持量为 5 mg,每天 1 次。

1.2.1.3 疗程 2 组患者均治疗 3 个月。

1.2.2 疗效判定标准 (1)显效:NYHA 心功能得到显著改善,程度达到 I 级或由 IV 级达到 II 级;(2)有效:NYHA 心功能程度提高一个级别;(3)无效:NYHA 心功能无改善;恶化:NYHA 心功能恶化一个级别或更多^[7]。总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数×100%。

1.2.3 超声检查 使用荷兰飞利浦公司生产的彩色多普勒心脏超声仪(iE33),由本院有经验的超声科医生对 2 组患者进行心脏彩色多普勒超声检查。

1.2.4 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)测定 由本院检验科医生采用酶联免疫吸附测定 2 组患者治疗前及治疗后 3 个月血清 NT-proBNP 水平。

1.2.5 观察指标 比较 2 组患者治疗前后 NT-proBNP、LVEF、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)及 NYHA 心功能分级的变化

1.2.6 随访 2 组患者均随访 3 个月。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以率或构成比表示,采用独立样本 t 检验、配对 t 检验、秩和检验、 χ^2 检验、Fisher 确切概率法等。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较 观察组患者中男 40 例,女 10 例;年龄 30~88 岁,平均(59.96±15.91)岁。对照组患者中男 37 例,女 13 例;年龄 42~83 岁,平均(63.30±10.07)岁。2 组患者性别、年龄、吸烟史、收缩压水平、肌钙蛋白 I,以及合并高血压、糖尿病、房颤等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	观察组(n=50)	对照组(n=50)	$\chi^2/t/Z$ /Fisher 确切概率法	P
性别[n(%)]			0.508	0.476
男	40(80.0)	37(74.0)		
女	10(20.0)	13(26.0)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	59.96±15.91	63.30±10.07	-1.254	0.213
吸烟[n(%)]	15(30.0)	17(34.0)	0.184	0.668
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	122.10±26.11	119.32±21.77	-0.578	0.565
糖尿病[n(%)]	10(20.0)	9(18.0)	0.065	0.799
心房颤动[n(%)]	4(8.0)	2(4.0)	—	0.678
肌钙蛋白 I [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL]	0.052(0.029, 0.225)	0.06(0.025, 0.203)	-0.021	0.983

注:—表示无此项;1 mm Hg=0.133 kPa。

2.2 2 组患者治疗前后心功能指标比较 2 组患者治疗前后心功能指标均明显优于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2 组患者治疗前后心功能指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 NT-proBNP 水平比较 2 组

患者治疗后 NT-proBNP 水平均明显低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2 组患者治疗前后 NT-proBNP 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 2 组患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEF(%)		t	P	LVEDD(mm)		t	P	LVESD(mm)		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	50	29.02±6.34	37.76±7.76	-10.186	<0.001	6.70±0.65	6.17±0.70	4.053	<0.001	5.58±0.88	4.76±0.88	7.354	<0.001
观察组	50	28.58±5.69	38.22±6.78	-12.273	<0.001	7.00±0.93	5.98±0.75	5.969	<0.001	5.80±1.05	4.74±0.63	7.808	<0.001
t	-	-0.365	0.331	-	-	1.825	1.305	-	-	1.226	-0.117	-	-
P	-	0.716	0.742	-	-	0.071	0.195	-	-	0.223	0.907	-	-

注: -表示无此项。

表 3 2 组患者治疗前后 NT-proBNP 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

组别	n	治疗前	治疗后	Z	P
对照组	50	4 079.00(2 044.5, 11 440.0)	903.0(330.0, 2 000.0)	-6.343	<0.001
观察组	50	6 122.50(2 610.75, 11 707.25)	654.60(276.2, 1 377.5)	-6.997	<0.001
Z	-	-0.707	-0.934	-	-
P	-	0.480	0.350	-	-

注: -表示无此项。

2.4 2 组患者临床疗效比较 观察组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	50	18(36.0)	20(40.0)	12(24.0)	38(76.0)
观察组	50	31(62.0)	16(32.0)	3(6.0)	47(94.0) ^a

注: 与对照组比较, $\chi^2 = 6.353$, ^a $P = 0.012$ 。

3 讨论

HFrEF 的管理是全球医疗系统面临的一个重大挑战。药物治疗是 HFrEF 治疗的基石。目前, 激素调节在 HFrEF 的药物治疗中具有关键作用^[8]。主要药物有 β -受体阻滞剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(包括血管紧张素转换酶和血管紧张素受体阻滞剂或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂)、皮质激素受体拮抗剂和最近的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂。欧洲心脏病学会心衰治疗指南强调了 4 种药物的联合应尽快安全地用于所有 HFrEF 患者。然而考虑到心衰的复杂性和多因子性, 在标准治疗的同时需考虑其他药物治疗。维立西呱是一种新型药物, 在治疗心衰方面显示出良好的效果^[9-10]。

有研究发现, sGC 衍生的 cGMP 对正常的心脏和血管功能具有重要作用, 因冠状动脉微血管功能障碍和心肌功能紊乱与 sGC 刺激及活性不足相关。而 cGMP 对调节心脏收缩性具有重要作用, 其不仅影响心肌的收缩与舒张, 还会影响间质纤维化、血管张力、

内皮的通透度和内皮的生长^[11]。修复 cGMP 的表达水平是预防和控制心衰的有效手段。但心衰患者由于存在内皮功能障碍、氧化应激和炎症状态等情况, NO-sGC-cGMP 通路受阻, 使靶器官受损。维立西呱可不依赖内源性 NO 直接刺激 sGC, 同时, 与内源性 NO 具有协同作用, 通过双重作用活化 sGC, 抑制心衰患者心室重构, 改善内皮功能, 有效地阻止心脏病患者的心脏再次受损, 提升其内皮细胞的活力。有学者认为, 维立西呱通过脑利尿钠肽对肾脏功能的增强, 诱导利钠、利尿发挥作用^[12]。另外口服维立西呱可增加心排血量和心脏指数, 并降低全身血管阻力^[13]。一项国外研究表明, 维立西呱可降低心衰患者住院率和心血管死亡率^[14]。

本研究结果显示, 经 3 个月的治疗, 使用维立西呱治疗的 HFrEF 患者不仅有效地降低了 NT-proBNP 水平, 而且还改善了患者的心室重构等指标, 患者 NYHA 心功能水平也得到了明显提升。虽目前看来 2 组患者治疗前后 NT-proBNP 降低幅度, 以及 LVEF、LVEDD、LVESD 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 然而观察组患者心功能优于对照组, 观察组患者总有效率明显高于对照组(94.0% vs. 76.0%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此, 本研究最大的亮点为仅 3 个月时间患者 NYHA 心功能水平便得到了明显的提升, 患者活动耐量的提高及生活质量的提高使患者更有信心坚持服药, 短期疗效明显。

由于国内上市时间较短, 长期随访数据不足。PIESKE 等^[15]进行的维多利亚超声心动图亚研究对

心功能恶化心衰患者随访 8 个月, 维立西呱和安慰剂组患者左心室结构和功能均有显著改善, 维立西呱和安慰剂患者左室收缩末期容量指数变化值分别为 (-3.8 ± 15.4) 、 (-7.1 ± 20.5) mL/m², LVEF 变化值分别为 $(+3.2 \pm 8.0)$ 、 $(+2.4 \pm 7.6)$ %, 差异均无统计学意义 ($P=0.07, 0.310$), 说明更长时间使用维立西呱可能得到更好的疗效。因此, 维立西呱尽早与传统“经典四联”形成新的治疗模式“五朵金花”, 本研究观察组 3 个月的时间在 NYNA 心功能的评估方面的治疗有效性为 94.0%, 为患者带来更高的生活质量及活动耐力。因此, 有理由相信“五朵金花”长期服用可进一步减少患者住院率、病死率, 减少患者的经济负担, 为 HFrEF 患者提供了新的希望。

由于本研究为单中心研究, 样本量较小, 观察时间短, 结果可能存在一定偏倚, 故需更长时间、更大样本量的研究进一步探讨。

参考文献

- [1] WANG H, CHAI K, DU M, et al. Prevalence and incidence of heart failure among urban patients in China: a national population-based analysis [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(10): e008406.
- [2] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(12): 868-875.
- [3] BUTLER J, YANG M, MANZI M A, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 935-944.
- [4] GO A S, MOZAFFARIAN D, ROGER V L, et al. Heart disease and stroke statistics: 2014 update: a report from the American heart association [J]. *Circulation*, 2014, 129(3): e28-292.
- [5] HEIDENREICH P A, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17): e263-421.
- [6] AUNGST T, PHARM D. FDA approves verquvo for treatment of heart failure [J]. *GoodRx Health*, 2021, 1(1): 1-3.
- [7] 金子安, 陈阳, 李杰, 等. 诺欣妥治疗射血分数下降慢性心力衰竭的临床疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(3): 389-392.
- [8] MCDONAGH T A, 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.
- [9] ARMSTRONG P W, PIESKE B, ANSTROM K J, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1883-1893.
- [10] STASCH J P, PACHER P, EVGENOV O V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease [J]. *Circulation*, 2011, 123(20): 2263-2273.
- [11] GULATI M, LEVY P D, MUKHERJEE D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2021, 144(22): e368-454.
- [12] EMDIN M, AIMO A, CASTIGLIONE V, et al. Targeting cyclic guanosine monophosphate to treat heart failure: jacc review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(15): 1795-1807.
- [13] 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.
- [14] SENNI M C E, LOPEZ-SENDON J, COHEN-SOLAL A, et al. Vericiguat and NT-proBNP in patients with heart failure with reduced ejection fraction: analyses from the victoria trial [J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(6): 3791-3803.
- [15] PIESKE B, PIESKE-KRAIGHNER E, LAM C S P, et al. Effect of vericiguat on left ventricular structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the victoria echocardiographic substudy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(7): 1012-1021.

(收稿日期: 2023-11-03 修回日期: 2024-02-15)