

维立西呱在慢性心力衰竭患者中的疗效与安全性研究

史立英 于凝^(通讯作者)

北京丰台医院 北京 100071

【摘要】目的: 评估可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)刺激剂维立西呱在慢性心力衰竭(Chronic heart failure, CHF)患者中的临床疗效及安全性。方法: 选取2024年1月至2025年6月期间于北京丰台医院确诊为CHF患者62例, 经随机分组后分别纳入治疗组(n=32)与对照组(n=30)。对照组接受基于循证医学证据的药物治疗方案(guideline-directed medical therapy, GDMT), 包括β受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂/血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂以及利尿剂、扩血管药物等, 并依据血压、心率等参数实施个体化调整。治疗组则在此基础上联用维立西呱(起始2.5 mg, qd, 随餐口服; 其后约每2周在血压可耐受前提下倍增剂量, 直至最大10 mg qd)。两组均随访6个月。对比分析两组患者心血管死亡或因心力衰竭住院率, 两组B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)及安全性相关指标(血压、血红蛋白、肾功能、电解质)。结果: 6个月随访期内, 两组均未出现心血管死亡病例, 两组心衰住院率无统计学差异(9.38%vs.16.67%, $P>0.05$)。虽然BNP下降幅度在组间比较中未达统计学显著($P>0.05$)。然而治疗组NYHA分级改善比例更高($P<0.05$), 且LVEF升高程度亦呈现显著优势($P<0.05$)。治疗组前后血压、血肌酐、血钾及血红蛋白无显著变化, 且与对照组比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论: 维立西呱应用于CHF患者的临床疗效确切且安全性可靠。

【关键词】慢性心力衰竭; 维立西呱; 左室射血分数; 疗效; 安全性

DOI:10.12417/2982-3676.25.04.009

心力衰竭(心衰)是多种原因导致心脏结构和(或)功能的异常改变, 使心室收缩和(或)舒张功能发生障碍, 而引起的一组复杂临床综合征。按起病速度与病程可分为急性心衰和慢性心衰。随着人口老龄化进程加快, 我国慢性心力衰竭的患病负担持续上升, 严重患者生存质量并增加医疗资源消耗^[1]。目前指南强调尽早优化“新四联”基础治疗, 即肾素-血管紧张素系统抑制剂(ACEI/ARB/ARNI)、β受体阻滞剂、MRA及SGLT2i, 以延缓心室重构并改善预后^[2]。然而, 临床实践中即便优化治疗后, 仍有相当比例患者出现心力衰竭恶化并反复住院, 提示仍存在可观的残余风险^[3]。维立西呱为sGC刺激剂, 通过双重机制提升细胞内环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平, 发挥抗炎、抗心肌纤维化、松弛平滑肌、保护心血管和肾脏等治疗作用。VICTORIA研究证实维立西呱在标准治疗基础上可进一步降低心血管死亡和心衰住院的风险, 且有良好的耐受性^[4]。2022年5月国家药监局批准维立西呱5mg片剂在中国用于治疗心衰。目前维立西呱在我国临床应用中的疗效与安全性证据相对有限, 基于此, 本研究在常规GDMT基础上加用维立西呱, 对慢性心衰患者进行为期6个月的随访观察, 以评估其对临床结局、心功能指标及安全性指标的影响, 为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2024年1月至2025年6月在北京丰台医院确诊为CHF的患者62例, 相关数据均通过医院病历管理系统提取, 并经北京丰台医院伦理委员会批准。

纳入标准: (1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》中心力衰竭的诊断标准, NYHA心功能分级为II至IV级。(2)超声心动图证实LVEF<45%。(3)心力衰竭病程≥3个月。(4)年龄>18岁, 性别不限。(5)已接受常规抗心衰药物治疗并具备良好的随访依从性记录。

排除标准: (1)基线收缩压<100 mmHg。(2)终末期肾病(eGFR<15 ml/min/1.73 m²或需长期透析)。(3)重度肝功能损害(Child-Pugh C级); (4)合并恶性肿瘤或血液病者。(5)对研究药物成分过敏、依从性差或研究者判断不合适入组。(6)孕妇、哺乳期及计划近期妊娠者。根据抽签结果将患者分为治疗组和对照组。

比较两组患者的一般资料, 差异无统计学意义($P>0.05$, 见表1), 具有良好的可比性。

作者简介: 史立英, 出生年: 1987.03, 性别: 女, 民族: 汉族, 籍贯: 河北, 单位: 北京丰台医院, 职称: 主治医师, 学位: 硕士, 主要研究方向: 心血管内科。

通讯作者: 于凝

课题或基金项目: 丰台医院院级课题(伦理批件号: P2023023)。

表1 两组患者的基线资料比较

指标	治疗组(n=32)	对照组(n=30)	P 值
年龄/岁	64.75±12.25	67.60±10.13	0.324
性别(男%)	23(71.87)	18(60.00)	0.323
BMI(kg/m ²)	24.22±2.33	24.39±3.07	0.808
冠心病(%)	27(84.37)	20(66.67)	0.104
高血压(%)	24(75.00)	21(70.00)	0.659
糖尿病(%)	23(71.88)	19(63.33)	0.472
房颤(%)	7(21.88)	5(16.67)	0.604
吸烟史(%)	14(43.75)	13(43.33)	0.974
收缩压(mmHg)	117.0±14.57	123.43±16.98	0.114
舒张压(mmHg)	70.44±10.86	70.9±11.35	0.870
肌酐(μmol/L)	92.06±28.06	89.47±31.72	0.735
eGFR(ml/min/1.73 ²)	74.41±25.03	72.22±22.33	0.718
血钾(mmol/L)	4.01±0.48	3.89±0.42	0.358
血红蛋白(g/L)	133.53±16.61	131.00±15.99	0.544

1.2 方法

采用抽签法分为治疗组与对照组。对照组接受 GDMT、利尿剂及扩血管药物，并根据血压、心率及临床情况进行个体化调整。治疗组在常规抗心力衰竭药物治疗基础上，加用维立西呱片（拜耳医药保健公司，国药准字 HJ20220050），起始剂量 2.5 mg，每日 1 次，随餐口服。此后根据患者反应与血流动力学参数，每约 2 周剂量加倍，逐步调整至适宜维持剂量，最大维持剂量为 10 mg，每日 1 次。两组均接受标准化心衰管理（健康教育、生活方式干预、利尿管理及合并症治疗等），随访 6 个月。

1.3 观察指标

(1) 结局指标：6 个月内心血管死亡或因心衰住院。(2) 心功能改善指标：BNP、超声心动图参数（LVEF、LVEDD）及 NYHA 心功能分级变化。NYHA 心功能疗效判定：显效（改善≥2 级），有效（改善 1 级），无效（无改善或恶化）；总有效率（%）=（显效+有效）例数/总例数×100%^[5]。(3) 安全性指标：比较治疗前后肾功能相关指标、血红蛋白水平及血压变化，观察是否出现肾功能恶化、低血压或贫血等不良情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布的数据以均数±标准差（ $\bar{x}\pm S$ ）表示，借助独立样本 t 检验

评估组间差异；非正态分布的数值以中位数（四分位数）表示，并通过 Mann-Whitney U 秩和检验实现两组间的比较。计数资料以[n(%)]表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。P<0.05 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 结局指标比较结果

6 个月内两组均无心血管死亡病例。治疗组患者因心衰再住院 3 例，对照组因心衰再住院 5 例，两者比较差异无统计学意义（9.38%vs.16.67%，P>0.05）。

2.2 心功能相关指标比较

两组患者治疗前后的 BNP 水平、LVEF、LVEDD 比较，差异均未达到显著性标准（P>0.05，见表 2）。治疗 6 个月后，治疗组在 NYHA 心功能分级改善及 LVEF 提升幅度上明显优于对照组，二者间的差异具有统计学意义（P<0.05，见表 3）。

表2 两组心功能相关指标比较

组别	治疗组(n=32)	对照组(n=30)	P 值	
LVEF(%)	治疗前	35.13±7.08	37.97±4.89	0.07
	治疗后	43.38±8.69	41.50±6.90	0.353
LVEDD(mm)	治疗前	59.25±8.88	56.73±6.77	0.217
	治疗后	58.56±8.18	56.50±6.91	0.290
BNP(pg/ml)	治疗前	814.22±855.80	1115.53±1169.11	0.249
	治疗后	450.22±481.69	596.87±689.58	0.333

表3 两组心功能相关指标比较

组别	治疗组(n=32)	对照组(n=30)	P 值
LVEF(%)上升值	8.25±6.98	3.53±4.65	0.003
NYHA 心功能改善(总有效率%)	31(96.87)	22(73.33)	0.006

2.3 安全性指标

两组患者治疗前后肾功能、血钾、血红蛋白和血压指标比较差异均不显著（均 P>0.05，见表 4）。经 6 个月干预后，治疗组上述指标与基线值相比仍无明显变化趋势（均 P>0.05，见表 5）。

表4 两组治疗后安全性相关指标比较

组别	治疗组	对照组	P 值
收缩压(mmHg)	114.41±15.18	124.0±16.7	0.190
舒张压(mmHg)	69.53±7.79	72.97±10.98	0.164
肌酐(μmol/L)	89.41±23.35	96.17±32.38	0.347

血钾(mmol/L)	4.19±0.35	4.13±0.39	0.491
血红蛋白(g/L)	133.88±22.32	128.80±18.64	0.337

注：续表4。

表5 治疗组治疗前后安全性相关指标比较

组别	治疗前	治疗后	P 值
收缩压(mmHg)	117.0±14.57	114.41±15.18	0.488
舒张压(mmHg)	70.44±10.86	69.53±7.79	0.703
肌酐(μmol/L)	92.06±28.06	89.41±23.35	0.682
血钾(mmol/L)	4.01±0.48	4.19±0.35	0.076
血红蛋白(g/L)	133.53±16.61	133.88±22.32	0.945

3 讨论

心力衰竭是一种复杂的临床综合征，具有高发病率和高死亡率，已成为当前心血管疾病领域中最具挑战性的疾病之一^[6]。目前指南推荐的“新四联”药物构成了当前心衰治疗的基石，显著改善了患者预后^[2]。然而，临床实践中仍存在显著的治疗残余风险。本研究对照组在GDMT后仍有16.67%的再住院率，这与VICTORIA试验中安慰剂组的高事件率特征相呼应，凸显了对于CHF患者探寻叠加治疗路径的必要性^[4]。研究证实NO-sGC-cGMP（环磷酸鸟苷）信号通路在心血管病的发生发展中起重要作用，慢性心衰状态下的氧化应激与炎性环境导致内源性NO生物利用度降低，并使sGC发生血红素氧化而失活，进而引起cGMP生成不足，损害血管舒张、心肌松弛，并促进病理性心肌重构^[7]。维立西呱作为一种sGC刺激剂，既能增强

sGC对内源性NO的敏感性，又能在NO缺乏时直接刺激sGC，稳定提升细胞内cGMP水平，从而对心脏、血管和肾脏产生多重保护作用^[8]。本研究观察到维立西呱组LVEF较基线显著提升（8.25%vs.3.53%，P<0.05）及NYHA分级明显改善，与VICTORIA试验事后分析中维立西呱对堪萨斯城心肌病问卷（KCCQ）评分及LVEF的改善趋势相一致^{[9][10]}。这提示维立西呱可能通过上述机制，改善了心肌细胞功能和血流动力学，从而带来了症状和心功能指标的获益。目前国内相关研究证实GDMT联合维立西呱可显著降低心衰患者的NT-proBNP水平^{[11][12]}。近期一项Meta分析指出，维立西呱对NT-proBNP的降低作用在长期随访（>6个月）中更为明确^[13]。本研究中BNP的下降趋势未达统计学显著性，可能与样本量较小、随访时间相对较短有关。低血压和贫血是维立西呱需要关注的不良反应，本研究结果显示，治疗组与对照组在血压、血肌酐、血钾及血红蛋白水平上均无统计学差异，且组内治疗前后亦无显著变化。这一发现与近期多项真实世界观察性研究的结果相符，表明在临床实践中，通过对患者进行适当选择并遵循规范的剂量递增方案，维立西呱具有良好的耐受性和安全性^{[14][15]}，VELOCITY研究结果推荐近期无低血压症状的患者，5mg qd可作为维立西呱的安全起始剂量^[6]。目前指南已将维立西呱列为用于降低近期心衰恶化住院患者心血管死亡和心衰住院风险的推荐药物（IIb类推荐）^{[16][17]}。本研究在真实临床环境中验证了其改善心功能指标的作用及安全性，给循证医学提供了一定的数据支持。然而，本研究存在一定局限性，包括样本量较小且为单中心非盲法研究，可能对研究结果及结论产生一定的影响。未来仍需多中心、前瞻性、长期随访研究以进一步证实维立西呱在中国慢性心衰人群中的长期获益。

参考文献：

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中国医师协会心血管内科医师分会,中国医师协会心力衰竭专业委员会,等.中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J].中华心血管病杂志,2024,52(3):235-275.
- [2] 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.Circulation.2022 May 3;145(18):e895-e1032
- [3] Butler J,Djatche LM,Sawhney B,et al.Clinical and Economic Burden of Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Following a Worsening Heart Failure Event.Adv Ther.2020 Sep;37(9):4015-4032.
- [4] Armstrong PW,Pieske B,Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group.Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.N Engl J Med.2020 May 14;382(20):1883-1893.
- [5] 章雨阳,洪艳玲,田茂,等.维立西呱联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗慢性心衰的效果[J].中国药物应用与监测,2024,21(5):523-527.
- [6] Greene SJ,Corda S,McMullan CJ,et al.Safety and tolerability of a 5 mg starting dose of vericiguat among patients with heart failure:The VELOCITY study.Eur J Heart Fail.2025 May 19.
- [7] Sandner P,Zimmer DP,Milne GT,et al.Soluble Guanylate Cyclase Stimulators and Activators.Handb Exp Pharmacol.2021;264:355-394.
- [8] Gheorghide M,Marti CN,Sabbah HN,et al.Soluble guanylate cyclase:a potential therapeutic target for heart failure.Heart Fail Rev.2013

Mar;18(2):123-34.

- [9] Butler J,Stebbins A,MelenovskýV,et al.Vericiguat and Health-Related Quality of Life in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction:Insights From the VICTORIA Trial.Circ Heart Fail.2022 Jun;15(6):e009337.
- [10] Armstrong PW,Lam CSP,Anstrom KJ,et al.Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction:The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial.JAMA.2020 Oct 20;324(15):1512-1521.
- [11] 赵兴媛,陈祥燕,胡楠,等.GDMT 方案加用维立西呱治疗射血分数降低型心力衰竭的有效性和安全性[J].中国药房,2025,36(17):2165-2169.
- [12] TIAN J Y, DONG M, SUN X Q, et al.Vericiguat in heart failure with reduced ejection fraction patients on guideline-directed medical therapy: insights from a 6 month real-world study[J].Int J Cardiol, 2024, 417:132524.
- [13] Khan MS,Khan SU,Talluri S,et al.Effects of vericiguat on clinical outcomes and surrogate endpoints in patients with heart failure:a meta-analysis of randomized controlled trials.Heart Fail Rev.2023;28(4):937-947.
- [14] Galván Ruiz M,Fernández de Sanmamed Girón M,Del Val Groba Marco M,et al.Clinical profile,associated events and safety of vericiguat in a real-world cohort:The VERITA study.ESC Heart Fail.2024 Dec;11(6):4222-4230.
- [15] Beldhuis IE,Lam CSP,Testani JM,et al.Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease.Circulation.2022 Mar;145(9):693-712.
- [16] McDonagh TA,Metra M,Adamo M,et al.2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.Eur Heart J.2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
- [17] Maddox TM,Januzzi JL Jr,Allen LA,et al.2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment:Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction:A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.J Am Coll Cardiol.2021 Feb 16;77(6):772-810.