Vericiguat用於低收縮分率之心衰竭

蔡念慈 吳奕璋

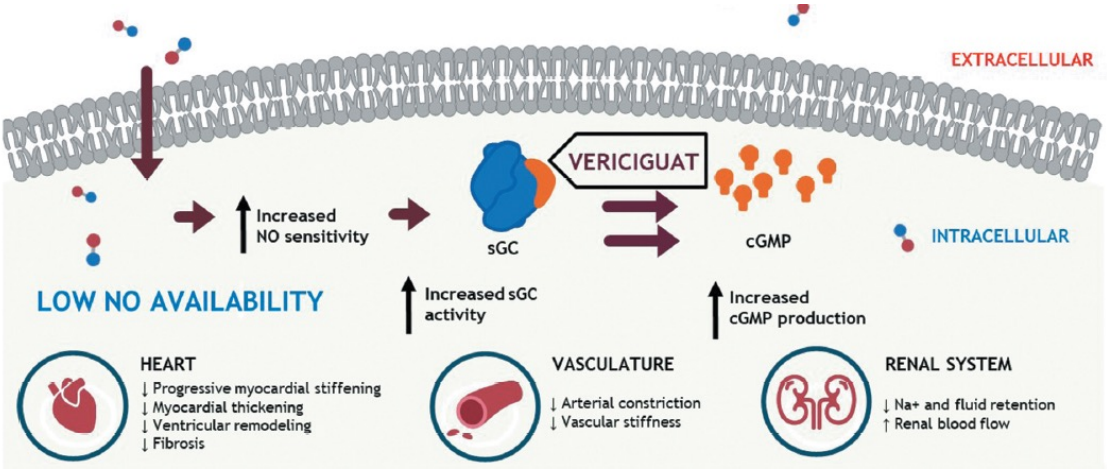
一、引言

心衰竭是一種複雜疾病，由於心室充血、缺血或同時充血缺血，導致呼吸困難、呼吸急促、呼吸喘、疲勞、運動量受限、水腫等症狀，依左心室射出分率 (Left Ventricle Ejection Fraction, LVEF) 分為HFrEF、HFmrEF、HFpEF三種類型。在美國，約有六百五十萬成年人患有心衰竭，每年約有一百萬人因心衰竭而住院，其中百分之五十由低收縮分率之心衰竭 (HFrEF) 引起，據美國統計2009-2016年，心衰竭盛行率由五百七十萬上升至六百二十萬[1]，隨著人口年齡老化，不論是HFrEF或HFpEF都存在高度的醫療需求。一氧化氮 (NO) 路徑在心血管系統中扮演關鍵角色，可調節血管張力和心肌功能，一旦發生內皮功能障礙，NO-cGMP pathway中斷，環磷酸鳥苷cGMP (3'-5'-cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 形成受損，將導致血管緊張素失調、血管和心室僵硬、纖維化及肥大，從而導致心臟和腎功能下降[2]。因此，NO-cGMP pathway為心衰竭的治療靶點，長期以來使用nitrates等外源性NO治療，但逐漸受到氧化壓力和耐受性增加的限制。近年來發現sGC stimulators (sGC刺激劑) 可標靶作用於NO受體增加cGMP產生，如vericiguat，本文將介紹vericiguat及其重要研究相關結果。

二、作用機轉與藥物動力學

Vericiguat是一種可溶性sGC刺激劑，sGC存在於各種細胞中，如血管平滑肌細胞，可被內生性一氧化氮 (NO) 激活，並與其產生協同作用[3, 4]。NO與sGC結合後會催化細胞內cGMP的合成，cGMP介導各種生理和組織的保護作用，包括周邊、冠狀動脈和肺血管舒張、抑制平滑肌增殖等。氧化壓力與心血管疾病相關，氧化壓力會改變sGC，從而降低sGC對NO的反應，vericiguat可使NO穩定地與sGC結合，並增強內生性NO對cGMP的產生[4]。Vericiguat被認為是一種硝基血管擴張劑 (nitrovasodilator)，在低NO的狀況下亦可產生cGMP，因此vericiguat可以修復受損的NO-sGC-cGMP路徑，進而改善心臟及血管功能，減少促纖維化和發炎路徑，vericiguat透過增加cGMP，使血管舒張、改善調節血管張力和心肌功能障礙，作用機轉如圖一[3]。

心衰竭病人使用vericiguat 10 mg六天後可達穩定狀態，平均Cmax和AUC值為350 μg/L和6680 μg·h/L，vericiguat與食物一起併用時，絕對生物利用度為93%[4]。Vericiguat 10 mg與高脂肪、高熱量食物併服達到最大血漿濃度的時間約4小時，而沒



圖一、vericiguat的作用機轉[3]

有與食物併服時約1小時，AUC和Cmax分別為44%和41%，此與藥代動力學變異性降低有關[4]。Vericiguat在平均穩態的擬似分佈體積約為44 L，主要與血清白蛋白結合其蛋白質結合率約為98%，清除率為1.6 L/h [4]，半衰期為30小時，與第一個問世的sGC刺激劑riociguat相比，具有較優的藥代動力學特徵，半衰期更長，因此每日使用一次即可[3]。排除部分，約53%由尿液排出，45%由糞便排出，主要代謝途徑是透過UGT1A9和UGT1A1進行葡萄醣醛酸化[4]。

三、適應症、用法劑量

Verquvo 衛生福利部核准的適應症為：適用於心衰竭惡化事件後病情穩定且射出分率小於45%之症狀性慢性心衰竭成年病人；心衰竭惡化事件係指需住院或門診靜脈利尿劑治療。成人建議起始劑量為搭配食物每日口服一次2.5mg，約每二週加倍verquvo的劑量，在病人可耐受的情況下達到每日一次10mg的目標維持劑量。而後依照病人收縮壓及低血壓症狀做劑量調整，劑量調整方式如表一。無法吞服整顆藥錠的病人，可在服藥前將verquvo磨碎，並立即與水混和服用。

表一、verquvo 劑量調整方式[5]

收縮壓 (SBP mmHg) / 低血壓症狀	劑量調整
SBP ≥100 mm Hg	正使用2.5 mg 或 5 mg：上調一個劑量 正使用10 mg：無須調整
SBP ≥90 mmHg但<100mmHg	無須調整
SBP <90mmHg但無低血壓症狀	正使用2.5 mg：中斷治療 正使用5或10 mg：下調一個劑量
SBP <90mmHg且有低血壓症狀	中斷治療

四、特殊族群的劑量調整

在腎功能不全族群，eGFR ≥ 15 mL/min/1.73m^{2}的病人不需調整劑量，而eGFR <15 mL/min/1.73 m^{2}的病人資料仍進行研究中。而肝功能不全族群，輕度或中度肝功能不全 (Child-Pugh A或B) 病人不需調整劑量。老人使用劑量參照成人劑量，18歲以下兒童及青少年的安全性及療效尚未確立，不建議使用[5,6]。經動物試驗證實，vericiguat若需使用中度和強度的CYP3A4誘導劑的藥具胚胎胎兒毒性，因此懷孕婦女禁用本藥(列為黑箱警告之禁忌)，且具生育能力之女性，於治療期間及治療結束後一個月內需採取有效避孕措施。目前無法確立本藥是否會分泌至人類乳汁中，根據大鼠動物試驗，本藥會進入大鼠的乳汁中，根據仿單，服用本藥治療期間不可哺乳[5,6]。

五、不良反應與注意事項

血量過低、嚴重左心室出口阻塞、休息性低血壓、自主神經功能障礙、低血壓病史或併用降血壓藥物或有機硝酸鹽類藥物治療的病人，應考慮其出現症狀性低血壓的可能性[5,6]。若病人出現症狀性低血壓，應考慮調整利尿劑劑量，並對其他原因引起的低血壓加以治療，如採取上述措施後，病人仍持續出現症狀性低血壓，應考慮暫時降低verquvo劑量或中斷治療，劑量調整方式如表一。併用PDE-5抑制劑，可能會增加症狀性低血壓的風險[5,6]。常見副作用：低血壓 (16%)、頭暈 (7%)、頭痛 (3%)、噁心 (4%)、嘔吐 (2%)、消化不良(3%) 等；嚴重副作用：貧血 (10%)等[6,7]。

六、臨床療效

VICTORIA study [8]為一隨機分派、雙盲、安慰劑對照、多中心的第三期臨床試驗，收納依紐約心臟學會心衰竭分級 (NYHA) 二級、三級、四級的低收縮分率心臟衰竭 (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)病人，其左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) < 45%，且伴隨惡化心衰竭事件 (試驗隨機分派前六個月內因心衰竭住院、前三個月內曾接受門診靜脈利尿劑注射治療)，排除收縮壓<100 mmHg、同時使用nitrates、sGC stimulators、PDE-5抑制劑、強心劑或是植入式左心室輔助幫浦，最後收納5050名病人，以1：1隨機分派為兩組，一組使用vericiguat 2519人(目標劑量10mg QD)，一組使用安慰劑2515人，所有受試者皆繼續使用心衰竭標準治療。主要試驗終點為因心血管事件死亡或首次因心衰竭住院，次要試驗終點為因心血管事件死亡、首次因心衰竭住院。平均追蹤10.8個月，主要試驗終點結果顯示，因心血管事件死亡或首次因心衰竭住院在vericiguat組與安慰劑組分別為35.5%與38.5%，使用vericiguat顯著下降了10%的風險 (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.82 to 0.98;P = 0.02)，在絕對風險降低部分 (the absolute risk reduction) 為每100位病人-年絕對風險降低4.2 (4.2 per 100 patient-years)，表

示需要一年平均治療大約24名心衰竭病人才能預防一件心血管事件發生；在次要終點，因心血管事件死亡在vericiguat組與安慰劑組分別為16.4%與17.5% (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.81 to 1.06)；因心衰竭而首次住院在vericiguat組與安慰劑組分別為27.4%與29.6% (hazard ratio, 0.90;95% CI, 0.81 to 1.00)；其他結果分析部分，因心衰竭而住院 (首次及反覆住院) 在vericiguat組與安慰劑組分別為38.3 events/100 patient-years與42.4 events/100 patient-years (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.84 to 0.99; P = 0.02)；因任何原因死亡或首次因心衰竭住院在vericiguat組與安慰劑組分別為37.9%與40.9%，使用vericiguat顯著下降了10%的風險 (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.83 to 0.98; P = 0.02)；因任何原因死亡的結果部分，在vericiguat組與安慰劑組分別為20.3%與21.2% (hazard ratio, 0.95; 95% CI,0.84 to 1.07; P = 0.38)，兩組無顯著差異。安全性方面，與安慰劑組相比，verquvo 常見的不良事件發生率為低血壓 (9.1% v.s 7.9%)、昏厥 (4% v.s 3.5%)、貧血 (7.6% v.s 5.7%)。

七、討論與結論

針對HFrEF心衰竭族群的治療在過去幾年有了重大進展，PARADIGM-HF[9]試驗結果顯示sacubitril/valsartan在降低死亡風險和心衰竭住院風險優於enalapril。在DAPA-HF[10]和 EMPEROR-Reduced[11] 試驗結果，dapagliflozin和empagliflozin降低了心血管死亡或因心衰竭住院的複合終點的風險 (HR 0.74; 95% CI, 0.65-0.85; P < 0.001 and HR 0.75; 95% CI, 0.65-0.86; P < 0.001)，而VICTORIA試驗結果顯示vericiguat可降低心血管死亡或因心衰竭住院的複合終點 (HR 0.90 ; 95% CI, 0.82-0.98 ; P= 0.02)[8]。VICTORIA試驗結果顯示，惡化慢性心衰竭的病人在原有心衰竭標準治療加上vericiguat可減少心血管事件死亡率及心衰竭住院率，由此結果推論，增強cGMP的訊息傳遞可能與其他心衰竭標準治療具有加乘或協同作用。與其他試驗使用ARNI和SGLT-2抑制劑治療的病人相比，VICTORIA試驗收納的病人族群其心衰竭惡化風險較高，因此評估心衰竭嚴重程度可能是選擇使用vericiguat的一個重要決定因素。然而vericiguat對於HFpEF的病人是否也能提供與VICTORIA試驗對HFrEF病人相當的好處與效益，目前仍缺乏證實證據，期待未來更多臨床試驗結果，以提供臨床上更多用藥選擇及使用線索。

八、參考資料

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL, Jr.: Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. Jama 2020, 324(5):488-504.
2. Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, Lewis KS: Novel sGC Stimulators and sGC Activators for the Treatment of Heart Failure. Handbook of experimental pharmacology 2017, 243:225-247.

3. Hulot JS, Trochu JN, Donal E, Galinier M, Logeart D, De Groote P, Juillière Y: Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options. Expert opinion on pharmacotherapy 2021, 22(14):1847-1855.
4. Markham A, Duggan S: Vericiguat: First Approval. Drugs 2021, 81(6):721-726.
5. 藥品仿單: Verquvo film-coated tablets 2.5 mg, 5 mg, 10 mg. SmPC_ May-2022.
6. Lexicomp [database on the Internet]. Verquvo [2022 Aug. 09]. [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/7063797?cesid=4JtMjCLwalz&searchUrl=%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3DVerquvo%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3DVerquvo]
7. MXD [database on the Internet]. Vericiguat [2022 Aug. 09] [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#]
8. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G et al: Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2020, 382(20):1883-1893.
9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K et al: Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine 2014, 371(11):993-1004.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohlávek J et al: Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. The New England journal of medicine 2019, 381(21):1995-2008.
11. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M et al: Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. The New England journal of medicine 2020, 383(15):1413-1424.