

维利西呱及其抗心力衰竭的研究进展

石瞳 黄淑田

(山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030001)

【摘要】心力衰竭(HF)是各种心脏疾病的临床终末阶段,是由多种原因引起心室充盈和/或射血功能受损,导致高住院率和发病率。根据2021年欧洲心脏病学会指南将其分为射血分数降低性心力衰竭(左室射血分数 $\leq 40\%$)、中间范围射血分数心力衰竭(左室射血分数为 $41\% \sim 49\%$)和射血分数保留性心力衰竭(左室射血分数 $\geq 50\%$)。在过去的30年中,HF的药物治疗主要针对交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,但大量数据表明,其疗法无法满足当前需求,HF治疗亟待更新。近年来,HF的新疗法发展迅速。伊伐布雷定、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂、维利西呱等疗法已被证明能改善射血分数降低性心力衰竭患者的预后。维利西呱作为中国新上市的新型治疗HF的药物,是一种口服的可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂。现就其作用机制、临床研究、安全性、与其他药物的联合使用做系统性综述,进一步为临床合理用药提供依据。

【关键词】心力衰竭;可溶性鸟苷酸环化酶;维利西呱

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.05.003

Vericiguat and Its Anti-Heart Failure

SHI Tong, HUANG Shutian

(The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】Heart failure(HF) is the clinical end stage of various heart diseases. It is due to a variety of causes of ventricular filling and/or impaired ejection function, resulting in high hospitalization and morbidity. According to the 2021 European Society of Cardiology guideline, it is divided into HF with reduced ejection fraction (left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$), HF with mid-range ejection fraction (left ventricular ejection fraction $41\% \sim 49\%$), and HF with preserved ejection fraction (left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$). In the past thirty years, drug treatment of HF is aimed at the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system, but a large amount of data showed that conventional therapies cannot meet the current needs, and HF treatment urgently needs to be updated. New therapy for HF has been rapidly developing in recent years. Therapies such as ivabradine, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, and vericiguat have been proved to improve outcomes in patients with HF with reduced ejection fraction. Vericiguat as a new type of drug for the treatment of HF in China, it is a new oral soluble guanylate cyclase stimulator. This article provides a systematic review of its mechanism of action, clinical research, safety, and combination with other drugs to provide further basis for clinical rational drug use.

【Key words】Heart failure; Soluble guanylate cyclase; Vericiguat

心力衰竭(heart failure, HF)是21世纪心血管疾病治疗面临的巨大挑战,其发病率、再住院率和死亡率都很高,全世界估计有2 300万人受到影响,并且由于人口老龄化和急性心血管事件,其患病率正在增加。近几年的流行病学资料^[1]报道,在中国,年龄 ≥ 25 岁HF标准化患病率为1.1%,HF患者约1 210万,发病率为248例/10万人,新发300万/年,一年再入院率为69.0%, ≥ 3 次入院率为40.5%,住院病死率为4.1%^[2],急诊死亡率为9.6%。药物治疗仍是HF的重要基石,用于稳定和缓解患者的病情并降低死亡率,然而射血分数降低性心力衰竭(heart failure with

reduced ejection fraction, HFrEF)是一种慢性疾病,即使在指南指导的药物下治疗,仍有25%的患者处于残留症状和恶化的高风险中,对于这种高风险且迫切需要新治疗的群体,除手术外,无其他医疗选择,然而随着具有里程碑意义的维利西呱的应用,将填补其空白,并有望成为第一种改变HF病程的药物。

1 维利西呱的简介

维利西呱是由默沙东和拜尔两家公司联合研发的一种可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)刺激剂,通过独立于一氧化氮(nitric oxide, NO)的结合位点直接刺激sGC,使其对内源性

NO 敏感,通过刺激 sGC,使 sGC-环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路增强,对血流动力学和血管以及心肌功能产生积极影响,用于 HFrEF 患者的治疗,能降低患者因心血管疾病死亡和 HF 再住院的风险^[3]。维利西呱的化学结构见图 1。

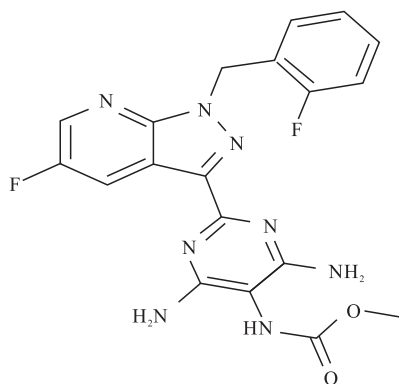


图 1 维利西呱的化学结构

1.1 NO-sGC-cGMP 信号通路

1988 年 Ignarro, Murad 和 Furchott 发现的 NO-sGC 信号转导获得了诺贝尔奖,是阐明由环核苷酸调节的细胞内信号转导途径的里程碑,大量的研究为 NO-sGC-cGMP 信号转导的关键作用提供了令人信服的证据。NO 驱动的 cGMP 产生调节细胞和组织的各种功能,从而在维持哺乳动物的内环境稳态中发挥关键作用,特别是在心血管系统中 NO 信号转导是心血管功能的主要调节途径之一^[4]。有证据表明,NO-sGC-cGMP 途径在 HF 中被破坏,其通路信号转导受损继发于 NO 生物利用度降低和 sGC 氧化还原状态的改变,使其对 NO 无反应。NO 由 L-精氨酸通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的氧化形成,其中已鉴定出 3 种同工酶,根据它们的功能被命名为神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),以及在内皮细胞损伤后诱导表达的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。eNOS 用于内皮衍生的 NO, nNOS 用于神经元衍生的 NO, iNOS 用于诱导型 NO。目前对 NO 的产生和 NO 的下游目标有了很好的了解,例如催化 cGMP 产生的 sGC。sGC 是由一个 α 亚基和一个 β 亚基组成的异二聚体,其中 α_1/β_1 是主要的活性异构体^[5], β 亚基携带一个有中心亚铁离子(Fe^{2+})的血红素基团,可与 NO 高亲和力结合。与 NO 结合后, sGC 的构象变化会激活催化结构域,从而导致三磷酸鸟苷形成 cGMP^[6]。cGMP 作为第二信使能激活内皮蛋白激酶 I、磷酸二酯酶和环核苷酸门控离子通道。cGMP 的增加和内皮蛋白激酶 I 的激活,可导致细胞内游离钙减少,触发血管

平滑肌细胞松弛,发挥舒张血管、扩张冠状动脉、逆转心肌肥厚、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统等作用^[7],这是心血管系统的一个主要生理效应。在完整的内皮中,激素和物理刺激会导致 eNOS 生成 NO, eNOS 是由层流和剪切应力诱导的^[8],以气态形式扩散到平滑肌细胞中。HF 与内源性 NO 水平降低有关,这是由于精氨酸酶活性增加、eNOS 的下调或解偶联导致 L-精氨酸的生物利用度降低,超氧阴离子使 NO 失活,增加 eNOS 抑制剂不对称二甲基精氨酸的血浆浓度,或通过氧化应激改变 sGC 的氧化还原状态,导致 sGC 对 NO 的敏感水平降低,这种氧化应激会因神经激素激活和炎症信使的释放而恶化,进一步降低 NO 的生物利用度,最终导致对 NO 受体 sGC 的刺激不足,使 cGMP 的生成减少,导致血管紧张素失调,血管和心室硬化、纤维化和细胞肥大,从而导致心脏正常功能受损^[9],因此 NO-sGC-cGMP 途径是一个具有科学意义的信号转导通路,它可能是有症状的 HF 患者的潜在治疗靶点。

1.2 维利西呱的作用机制

维利西呱是一种具有低水溶性和高肠道通透性的弱碱性药物(根据生物药剂学分类系统分为 II 类)^[10],作为 sGC 刺激剂,有增加 cGMP 的双重机制:一方面直接刺激 sGC,另一方面通过提高 sGC 对 NO 的敏感性来刺激 sGC 产生 cGMP。保障了即使在低 NO 和氧化应激下也能恢复 cGMP 的产生^[11],从而产生对心脏的保护作用。

已有研究表明,0.01 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 的维利西呱能使高度纯化的 sGC 活化程度达 1.7 ~ 57.6 倍。维利西呱和 NO 供体对 sGC 的活性具有协同作用,且浓度范围较宽,100 $\mu\text{mol/L}$ 的维利西呱与 100 nmol/L NO 供体作用可使 sGC 活性增加 341.6 倍^[12]。维利西呱对 sGC 的活化作用能被 sGC 抑制剂几乎完全抑制。因此,维利西呱对 sGC 具有较强选择性,其激活作用与 NO 具有协同作用,但不依赖于 NO。

维利西呱是一种低清除率药物(健康志愿者为 1.6 L/h, HFrEF 患者为 1.3 L/h)^[13]。维利西呱的血浆蛋白结合率约为 98%,血清白蛋白是主要载体,有着更高的生物利用度和较低的可变性^[14],已被证明表现出线性药代动力学^[15]。有研究^[16]表明,相对于单独使用维利西呱,在与奥美拉唑(40 mg, 每日 1 次)和氢氧化镁/铝(600/900 mg)空腹条件下共同给药后,观察到维利西呱的生物利用度降低了约 30%。这主要是由胃 pH 值的增加驱动的,因为维利西呱是一种碱性化合物, pH 值为 4.7,与酸性条件相比,它在中性条件下的溶解度较低。与食物同服后暴露量增加,被

认为是由于刺激了胆盐分泌和食物成分的存在增强了维利西呱的湿润性和溶解度,从而使溶解度更好。并且在Ⅱ期和Ⅲ期研究中允许同时使用质子泵抑制剂和抗酸剂。与禁食状态相比,与食物一起服用 5 mg 速释片剂生物利用度为 93%,比禁食状态高 19%。因此,无论食物类型如何,都建议将维利西呱与食物一起服用^[15]。

在健康人类受试者中,给药剂量的 53% 和 45% 分别通过尿液和粪便排泄。维利西呱的主要代谢途径是通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A9 和 1A1 进行葡萄糖醛酸化。对人肝微粒体的进一步体外研究^[12]表明,维利西呱对主要的细胞色素 P450 亚型无抑制作用。但维利西呱并不适用于所有人群。在动物生殖研究^[17]中,妊娠兔口服 4~24 倍人类剂量(最大 10 mg)维利西呱可导致心脏和主要血管畸形,增加流产的发生率,减轻幼崽体重,并增加幼崽死亡率。另一项毒性研究^[17]发现,维利西呱存在于哺乳大鼠的乳汁中,因此该药物或其代谢物被认为可能存在于人类母乳中。因此,不建议孕妇使用维利西呱,也不建议服用该药的女性进行母乳喂养。此类女性患者应将所有健康状况告知医生。在对生长中的大鼠进行的毒理学研究中,维利西呱对骨形成产生可逆的影响,包括生长板肥大和骨质增生,并诱导干骺端和骨干的重塑。因此,维利西呱也不适用于幼儿、儿童和青少年。

2 临床研究

2020 年发表的 HF 患者的维利西呱全球研究,也称为 VICTORIA 试验^[18],见图 2,这是一项多国、随机、

双盲、安慰剂对照试验。该试验招募了 5 050 例年龄 ≥ 18 岁,且接受指南指导的标准药物治疗、纽约心功能分级Ⅱ~Ⅳ级和射血分数 < 45% 的慢性 HF 患者。患者被随机分配接受维利西呱(目标剂量为 10 mg/d)或安慰剂。主要结局是心血管原因死亡或首次住院的复合结局。VICTORIA 涵盖基线估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)在 15~60 mL/(min·1.73 m²)的 HFrEF 患者,是除 β 受体阻滞剂外,纳入基线 eGFR 范围最广的 HF 治疗药物^[19]。

维利西呱受试者具有良好的依从性和耐受性,99.8% 的患者完成了随访,86% 的受试者治疗依从性在 90% 以上,在第 12 个月维利西呱目标剂量(10 mg)的使用率为 89.2%。中位随访时间为 10.8 个月。与安慰剂组相比,维利西呱组因心血管疾病原因死亡或因 HF 首次住院的主要结局发生率显著降低,与其他 HF 治疗药物相比,在整个基线 eGFR 范围内[15~60 mL/(min·1.73 m²)],维利西呱可降低心血管疾病死亡或 HF 住院的主要复合终点,且不加重肾功能恶化的风险。然而,VICTORIA 试验的结果不能推广到没有高风险心脏事件的慢性 HF 人群,因为该研究仅招募了高危 HFrEF 患者即纽约心功能分级为Ⅲ级或Ⅳ级患者^[20]。此外,值得注意的是,在 3 个月观察后已证实 N 末端脑钠肽前体浓度为 8 000 pg/mL 的患者具有有益的临床效果。获得有益结果所需的这几个月研究表明,维利西呱不会成为 HFrEF 治疗的一线药物,但可成为既往有 HF 恶化发作的高危 HFrEF 患者的有效治疗选择。

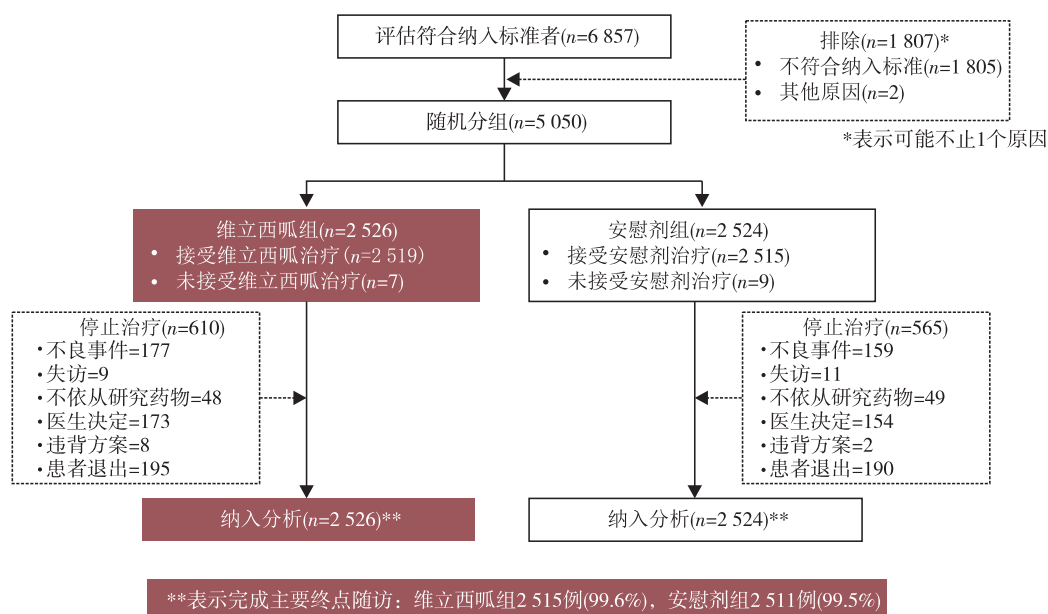


图2 VICTORIA 试验

3 安全性

在 HFrEF 患者中,对低血压的担忧通常会限制使用可能挽救生命的药物,来自 CHAMP-HF 研究^[21]的进一步数据表明,在无其他禁忌证的情况下,医生不愿开具或增加有益但可能引起低血压的药物。尽管在 HFrEF 患者的 VICTORIA 试验中确立了维利西呱的安全性和耐受性,但某些亚组可能更容易出现症状性低血压,潜在易受伤害的亚组定义如下:(1)年龄 > 75 岁;(2)收缩压为 100 ~ 110 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa);(3)血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂基线治疗。关于易受伤害的亚组已有研究表明:即使在年龄较大、收缩压较低的患者中,维利西呱对其血流动力学的影响是安全的。

维利西呱在 HF 恶化和 HFrEF 的广泛患者群体中有很高的安全性,无论基线收缩压如何,维利西呱的疗效都持续存在^[22]。在药物试验期间,很少有受试者出现蛋白尿、流感、鼻咽炎、严重不良事件或死亡的报道。维利西呱不影响肾功能或电解质,但也有报道称,在 16 周的随访期间,发现血红蛋白水平略降低,有不明原因的贫血风险增加^[23],临床医生应避免在严重贫血患者中使用该药物。腹泻、恶心和腹部不适是由于平滑肌松弛引起的。症状性低血压、直立性低血压、晕厥、贫血是维利西呱的一些已知副作用。此外,在研究中观察到心率轻度增快,研究人员认为这是由于血管舒张和血压降低引起的代偿性压力反射,临床意义不大。

4 与其他药物的联合应用

HF 的发生和治疗涉及多种因素,由于临床医生对药物组合的重要性认识不足以及对其带来的不良反应过度谨慎,许多 HF 患者未得到最佳治疗。因此有人提出了“钻石”方案,根据机制和临床试验提供可能的药物组合(包括新药),以便为患者使用最合适的个体化药物方案^[24]。目前广泛使用的两种 HF 分类方案是依据美国心脏病学会基金会/美国心脏协会和美国纽约心脏学会提出来的。美国心脏病学会基金会/美国心脏协会提到的分期系统考虑了 HF 的发展,而美国纽约心脏学会则侧重于运动能力和 HF 症状的严重程度。根据不同的分类,HF 的治疗也是动态的,可能会发生变化。与当前的指南^[25-26]不同,有研究提出了一种更积极的 HF 治疗方法。C 期患者有基于结构性心脏病的 HF 症状。在这个阶段,推荐的治疗方法包括血管紧张素转化酶抑制剂/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、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂和伊伐布雷定。对这些患者使用药物以防止

心脏功能进一步恶化更为重要,因此,越来越积极地使用维利西呱是必要的。D 期患者与心脏功能恶化有关,通常需要正性肌力药物或器械治疗。如果患者能耐受,甚至只能耐受小剂量,则应考虑改善预后的疗法。应以非常低的剂量开始用药,并应密切监测患者的不耐受体征或症状。维利西呱的作用机制,可能会对某些患者产生令人满意的效果。此外,在健康志愿者中进行的一项 I 期临床试验调查了维利西呱对 HF 人群中其他常用药物(华法林、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、阿司匹林)的药效学和药代动力学的影响^[17]。在 I 期临床试验中,临床数据表明维利西呱与阿司匹林(500 mg)联合使用,对阿司匹林的药代动力学无影响;维利西呱(10 mg)对华法林(25 mg)的凝血抑制作用无明显影响。已有研究^[16]表明将酮康唑、甲芬那酸、地高辛或利福平与维利西呱联合用药给健康受试者,结果表明,与上述任一药物联合使用时,维利西呱的药代动力学无显著的临床差异。因此,支持上述药物和维利西呱联合使用。当维利西呱(10 mg)与磷酸二酯酶 V 型抑制剂如:西地那非(25、50 或 100 mg)联合使用时,坐姿血压可降低 5.4 mm Hg。因此不推荐将磷酸二酯酶 V 型抑制剂与维利西呱联合使用。此外,禁止同时使用维利西呱和其他 sGC 刺激剂。

5 小结与展望

目前全世界有超过 2 000 万人受到 HF 的影响。HF 的全球负担和预后仍然很差。尽管如此,仍在继续寻找改善临床结果的新药物,sGC 刺激剂维利西呱绕过传统途径并影响 NO-sGC-cGMP 途径。这种新的作用机制为患者提供了新的选择,并降低了恶化的风险。同时,维利西呱避免了许多问题,例如药物剂量依赖性、耐受性、有效性逐渐下降以及由于缺乏特异性而导致的脱靶效应。然而,维利西呱的结构优化、与 sGC 的特异性对接,cGMP 如何通过调控下游通路改善 HF 仍需深入研究。值得鼓舞的是,最近的临床试验^[27]表明,维利西呱对高危 HF 患者的益处和安全性,特别是因心血管疾病死亡或 HF 住院的发生率较低,但目前对于 sGC 刺激剂的临床应用证据还不是很充分,维利西呱治疗的未来定位需进一步用于临床实践中,现已明确应用该类药物最佳的临床方案。全基因组测序和全基因组关联研究的实质性进展表明,NO-sGC-cGMP 信号通路在多种疾病中受损,这些疾病不在 sGC 刺激剂当前的药理治疗范围内。因此,未来可进一步探究 sGC 刺激剂的应用,特别是在罕见疾病中的应用,以造福于患者。

参 考 文 献

- [1] Huang J, Yin H, Zhang M, et al. Understanding the economic burden of heart failure in China; impact on disease management and resource utilization [J]. *J Med Econ*, 2017, 20(5):549-553.
- [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] Markham A, Duggan S. Vericiguat; first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(6):721-726.
- [4] 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.
- [5] Hulot JS, Trochu JN, Donal E, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure: mechanism of action and pharmacological properties compared with other emerging therapeutic options [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(14):1847-1855.
- [6] Sandner P. From molecules to patients; exploring the therapeutic role of soluble guanylate cyclase stimulators [J]. *Biol Chem*, 2018, 399(7):679-690.
- [7] Kong Q, Blanton RM. Protein kinase G I and heart failure; shifting focus from vascular unloading to direct myocardial antiremodeling effects [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(6):1268-1283.
- [8] Gupta D, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP, et al. Nitrate therapy for heart failure; benefits and strategies to overcome tolerance [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(3):183-191.
- [9] Kuhn M. Molecular physiology of membrane guanylyl cyclase receptors [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(2):751-804.
- [10] Ruehs H, Klein D, Frei M, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(11):1407-1421.
- [11] Nakai T, Perl NR, Barden TC, et al. Discovery of IWP-051, a novel orally bioavailable sGC stimulator with once-daily dosing potential in humans [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2016, 7(5):465-469.
- [12] Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, et al. Discovery of the soluble guanylate cyclase stimulator vericiguat (BAY 1021189) for the treatment of chronic heart failure [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(12):5146-5161.
- [13] 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.
- [14] Breitenstein S, Roessig L, Sandner P, et al. Novel sGC stimulators and sGC activators for the treatment of heart failure [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243:225-247.
- [15] 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.
- [16] Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, et al. Metabolism and pharmacokinetic drug-drug interaction profile of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator; results from preclinical and phase I healthy volunteer studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, 59(11):1407-1418.
- [17] Xia J, Hui N, Tian L, et al. Development of vericiguat; the first soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator launched for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149:112894.
- [18] Abidin A, Böhm M. Renal function and vericiguat in heart failure patients: light at the end of the tunnel! [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(8):1322-1324.
- [19] 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.
- [20] Dębska-Kozłowska A, Książczyk M, Lelonek M. Where are we in 2021 with heart failure with reduced ejection fraction?—Current outlook and expectations from new promising clinical trials [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2):419-430.
- [21] Peri-Okonny PA, Mi X, Khariton Y, et al. Target doses of heart failure medical therapy and blood pressure; insights from the CHAMP-HF registry [J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(4):350-358.
- [22] Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, et al. Blood pressure and safety events with vericiguat in the victoria trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22):e021094.
- [23] Chaudhary AG, Alreefi FM, Aziz MA. Emerging pharmacologic therapies for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *CJC Open*, 2021, 3(5):646-657.
- [24] Gan H, Tang H, Huang Y, et al. The ‘diamond’ approach to personalized drug treatment of heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2021, 22(3):573-584.
- [25] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. *Circulation*, 2017, 136(6):e137-e161.
- [26] McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update; defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(4):531-546.
- [27] Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4):1165-1171.

收稿日期:2022-08-30