



Vericiguat - The Soluble Guanylate Cyclase Stimulator สำหรับการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

อาจารย์ เกษัชกรหญิง ปุณยวีร์ พิษสะกะ
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม
รหัสกิจกรรม: 1014-1-000-001-07-2567
วันที่รับรอง: 26 กรกฎาคม 2567
วันที่หมดอายุ: 25 กรกฎาคม 2568
จำนวนหน่วยกิต: 2

วัตถุประสงค์

1. ทราบความสำคัญของวิถี NO-sGC-cGMP ต่อพยาธิสรีรวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว
2. ทราบข้อมูลทั่วไปทางยาของยา vericiguat
3. ทราบข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่สำคัญของยา vericiguat
4. ทราบบทบาทของยา vericiguat ในการนำไปใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว
5. สามารถใช้ยาและติดตามการรักษาด้วยยา vericiguat ได้อย่างเหมาะสม

บทคัดย่อ

ยา vericiguat เป็นยาในกลุ่ม soluble guanylate cyclase stimulator (sGC stimulator) มีกลไกเพิ่มการสร้าง cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ซึ่งมีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผิดปกติและการเกิด cardiac remodeling ส่งผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, USFDA), European Medicines Agency (EMA) และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ให้ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 45 ที่เคยมีประวัตินอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว หรือได้รับยาขับปัสสาวะรูปแบบฉีดมาก่อน เพื่อลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือลดการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว โดยมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ร่วมกับยาตามแนวทางการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) หรือ angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) ยากลุ่ม beta-blockers และยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRAs) มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

คำสำคัญ: vericiguat, sGC stimulator, worsening chronic heart failure, worsening heart failure, recent hospitalization

บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ สมาคมโรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American Heart Association, AHA) ได้รายงานสถิติของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวจาก 204 ประเทศทั่วโลกในปี ค.ศ. 2019 พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 56.2 ล้านคน อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อจำกัดในการเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วยในบางประเทศ ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่รายงานน้อยกว่าความเป็นจริง⁽¹⁾ มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวประมาณ 1-20 คนต่อประชากร 1,000 คน-ปี และพบว่ามีอุบัติการณ์สูงขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ⁽²⁾

ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นกลุ่มอาการทางคลินิกที่เกิดจากหัวใจมีความสามารถในการสูบฉีด และ/หรือ เติมน้ำเลือดลดลง หรือเกิดจากความผิดปกติของโครงสร้าง และ/หรือ การทำงานของหัวใจที่ผิดปกติ ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดลง ร่างกายจึงมีกลไกในการปรับตัวชดเชย (compensation mechanism) เพื่อรักษาระดับปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย⁽²⁾ โดยการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่มแรงต้านของระบบหลอดเลือดหัวใจ การปรับตัวดังกล่าวเกิดจากการกระตุ้นระบบฮอร์โมนประสาท (neurohormone system) ที่สำคัญ ได้แก่ ระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) ระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) และระบบ natriuretic peptide⁽³⁾

การจำแนกชนิดของภาวะหัวใจล้มเหลว สามารถแบ่งเป็น 3 ชนิดหลัก ตามการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular ejection fraction, LVEF) โดยในผู้ป่วยที่มี LVEF น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 จัดเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) กรณีผู้ป่วยมี LVEF มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จัดเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายปกติ (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) และกรณีที่ผู้ป่วยมี LVEF ในช่วงร้อยละ 41-49 จัดเป็นผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงเล็กน้อย (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)⁽⁴⁾

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว และยาตามแนวทางการรักษาในภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ ทำให้การสูบฉีดเลือดผิดปกติ ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลง ร่างกายจะมีกลไกในการปรับตัวชดเชยผ่านการกระตุ้นระบบฮอร์โมนประสาท ดังนี้

1. ระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathetic nervous system, SNS)

เมื่อร่างกายรับรู้ CO ลดลง จะเกิดการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก โดยผ่านการทำงานของ baroreceptor reflex เพิ่มการหลั่งของสารนอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) และแคททีโคลามีน (catecholamines) ชนิดอื่นๆ สารดังกล่าวจะจับกับตัวรับอะดรีเนอร์จิก ชนิดเบต้า (beta-adrenergic receptor) ทำให้เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ (positive chronotropic) เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic) เพิ่มอัตราการคลายตัวของหัวใจ (positive lusitropic) และเพิ่มการนำไฟฟ้าหัวใจจากห้องบนลงสู่ห้องล่าง (positive dromotropic) เพื่อรักษาระดับปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายซึ่งเป็นผลดีในระยะแรก ในระยะยาวการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกทำ

ให้เกิดผลเสียต่อหัวใจ โดยอาจทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ และเกิดผนังหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy) ได้^(5, 6)

2. renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

การลดลงของ CO มีผลทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง ส่งผลให้กระตุ้น RAAS ทำให้ angiotensin II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวทำงานเพิ่มขึ้น โดยไตจะหลั่ง renin เพื่อเปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin I และ angiotensin I จะถูกเปลี่ยนเป็น angiotensin II โดยการทำงานของ angiotensin converting enzyme (ACE) นอกจากฤทธิ์หดหลอดเลือด angiotensin II ยังมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone จากต่อมหมวกไต (adrenal gland) เพื่อเพิ่มการดูดกลับของโซเดียม กระตุ้นการสร้างและการหลั่ง vasopressin ทำให้เพิ่มการเก็บน้ำ และยังกระตุ้นการหลั่ง norepinephrine ด้วย โดยสรุปผลจากการกระตุ้น RAAS ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียม เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดกลับสู่หัวใจ (preload) ในขณะที่การเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด เป็นการเพิ่มแรงต้านของระบบหลอดเลือดหัวใจ (systemic vascular resistances, SVR) หรือเพิ่มแรงต้านการบีบตัวของหัวใจ (afterload) ในระยะยาวจะทำให้เกิดการคั่งของน้ำ และเกลือทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการของภาวะน้ำเกิน นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เซลล์ผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) เกิดผนังหลอดเลือดหนาตัว เหนียวนำให้กล้ามเนื้อหัวใจหนาตัว และเกิด fibrosis ได้^(6, 7)

3. natriuretic peptide system (NPS)

Natriuretic peptide เป็นระบบที่ทำงานตรงข้ามกับระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก และ RAAS จะถูกกระตุ้นมากขึ้นในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้หัวใจทำงานหนักเกินไป natriuretic peptide มีด้วยกัน 3 ชนิด ชนิดที่ทำหน้าที่หลักในภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ atrial natriuretic peptide (ANP) พบมากที่หัวใจห้องบน และ brain natriuretic peptide (BNP) พบมากที่หัวใจห้องล่าง ทั้ง ANP และ BNP จะตอบสนองต่อปริมาตรและแรงดันในหัวใจที่เพิ่มขึ้น ทำหน้าที่ตรงข้ามกับ angiotensin II โดยมีฤทธิ์ในการขับโซเดียมและน้ำ ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไต ขยายหลอดเลือด และยับยั้งการหลั่ง aldosterone อย่างไรก็ตาม ANP และ BNP จะถูกทำลายโดยเอนไซม์ชื่อว่า neprilysin ในร่างกาย^(6, 8)

ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของ American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) and Heart Failure Society of America (HFSA) ในปี ค.ศ. 2022 และ European Society of Cardiology (ESC) ในปี ค.ศ. 2021 มีคำแนะนำการให้ยาตามแนวทางการรักษา (guideline-directed medical therapy, GDMT) ทั้งหมด 4 กลุ่มหลัก ได้แก่ 1. ยากลุ่ม angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNI) ได้แก่ sacubitril/valsartan หรือยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ในกรณีที่ไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม ACEIs ได้ 2. ยากลุ่ม beta-blockers 3. ยากลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist (MRAs) 4. ยากลุ่ม sodium glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors^(4, 9)

แม้ว่าจะมีการคิดค้นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง (HFrEF) ที่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต และลดอัตราการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวได้ อย่างไรก็ตามยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตในช่วง 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยสูงถึงร้อยละ 50⁽¹⁰⁾ โดยพบว่าผู้ป่วย 1 คนจากในจำนวน 6 คนมีอาการกำเริบ (worsening chronic

heart failure) จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในห้องฉุกเฉินหรือแผนกผู้ป่วยนอก หรือต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตและการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลซ้ำในช่วง 30 วัน สูงถึงร้อยละ 50⁽¹¹⁾ จึงมีการศึกษาวิจัยยาที่มีประโยชน์เพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับยาตาม GDMT แล้วแต่ยังคงมีการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว ได้แก่ ยา vericiguat มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น soluble guanylate cyclase stimulator (sGC stimulator) ซึ่งมีความสำคัญในวิถี nitric oxide-soluble guanylate cyclase-cyclic guanosine monophosphate (NO-sGC-cGMP pathway) โดยในแนวทางการรักษาของ ACC/AHA/HFSA ในปี ค.ศ. 2022 และ ESC ในปี ค.ศ. 2021 แนะนำว่าอาจพิจารณาใช้ยา vericiguat ในผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว แม้จะได้รับ ACEI หรือ ARNI, beta-blocker และ MRA แล้ว เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตหรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล (class IIb recommendation)^(4, 9)

ความสำคัญของ NO-sGC-cGMP pathway ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ⁽¹²⁻¹⁴⁾

ในภาวะปกติ ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ซึ่งสร้างจากสารตั้งต้น L-arginine โดย nitric oxide synthases ที่เยื่อผนังหลอดเลือดชั้น endothelial จะเป็นตัวกระตุ้นการสร้าง cyclic guanosine monophosphate (cGMP) โดยการจับและกระตุ้นการทำงานของ soluble guanylate cyclase (sGC)

Guanylate cyclases เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน guanosine triphosphate (GTP) เป็น cGMP ซึ่งเป็นโมเลกุลส่งสัญญาณที่สอง (second messenger) ทำหน้าที่ส่งสัญญาณภายในเซลล์ ในร่างกายมี GC อยู่ด้วยกัน 2 รูปแบบ ได้แก่ transmembrane-associated particulate guanylate cyclase (pGC) ทำหน้าที่เป็นตัวรับของ natriuretic peptides และ sGC ทำหน้าที่ตัวรับของไนตริกออกไซด์

โดย cGMP มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและการเกิด cardiac remodeling รวมถึงควบคุมการทำงานของเกล็ดเลือด และการรวมตัวของเม็ดเลือดขาว ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงจะมี NO-sGC-cGMP pathway ที่ผิดปกติ เนื่องจากระบวนการอักเสบ ภาวะ oxidative stress และความผิดปกติของเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการสร้างไนตริกออกไซด์ลดลง มีการทำงานของ sGC ลดลง ทำให้มีปริมาณ cGMP ลดลง เป็นผลให้การทำงานของหัวใจแย่ลง เหนื่อยง่ายให้เกิดการอักเสบและเกิด fibrosis จึงมีการคิดค้นยาที่ออกฤทธิ์ต่อโมเลกุลใน pathway ดังกล่าว ได้แก่ ยาที่สามารถให้ไนตริกออกไซด์ (NO donors) ยากลุ่ม phosphodiesterase inhibitors และยากลุ่ม natriuretic peptide analogues อย่างไรก็ตามพบว่าผลลัพธ์ในการศึกษาแตกต่างกันไปในยาแต่ละชนิด โดยยา vericiguat ซึ่งเป็น sGC stimulator มีผลลัพธ์ค่อนข้างดีในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงข้อมูลของยา vericiguat ในแง่ของ กลไกการออกฤทธิ์ เกสซ์ชีวทยา การศึกษาทางคลินิก บทบาทของยาในภาวะหัวใจล้มเหลว รวมถึงคำแนะนำของการใช้ยา vericiguat ในทางปฏิบัติ เช่น ขนาดยาแนะนำ ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง และอาการไม่พึงประสงค์ เป็นต้น

ข้อมูลทั่วไปของยา vericiguat ^(12, 15)

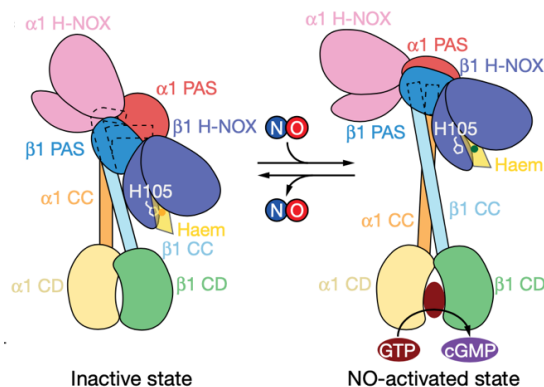
ยา vericiguat เป็นยากลุ่มเดียวกับกับยา riociguat ซึ่งได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาภาวะความดันเลือดในปอดสูง (pulmonary hypertension) 2 ชนิด ได้แก่ ภาวะความดันเลือดปอดสูงจากลิ้มเลือด

อุดกั้นหลอดเลือดแดงปอดเรื้อรัง (chronic thromboembolic pulmonary hypertension, CTEPH) และภาวะความดันหลอดเลือดแดงปอดสูง (pulmonary arterial hypertension, PAH) อย่างไรก็ตามยา vericiguat ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, USFDA) ในเดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2021 ให้ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 45 ที่เคยมีประวัตินอนโรงพยาบาลด้วยภาวะหัวใจล้มเหลว หรือได้รับยาขับปัสสาวะรูปแบบฉีดมาก่อน เพื่อลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือลดการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งต่อมาได้รับการรับรองจาก European Medicines Agency (EMA) และ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) ในเดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2021 และเดือนมิถุนายน ปี ค.ศ. 2021 ตามลำดับ

ในประเทศไทย ยา vericiguat ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ให้มีข้อบ่งใช้ในการลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวหลังเกิดเหตุการณ์การทรุดลงของภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือผู้ป่วยนอกที่ต้องใช้ยาขับปัสสาวะชนิดให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเดิมและมีค่าประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจ (LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 45 ในเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ. 2022 ที่ผ่านมา⁽¹⁶⁾

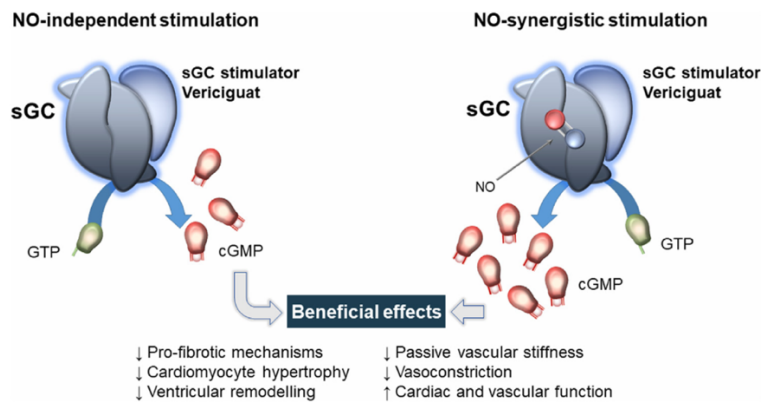
กลไกการออกฤทธิ์^(15, 17-19)

ยา vericiguat มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น sGC stimulator โดยโครงสร้างของเอนไซม์ sGC ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย ได้แก่ หน่วยย่อยแอลฟา (α -subunit) 1 หน่วย และหน่วยย่อยเบต้า (β -subunit) 1 หน่วย แต่ละหน่วยย่อยจะประกอบด้วย 4 domains ที่เหมือนกันคือ central Per-ARNT-Sim (PAS) domain, N-terminal heme nitric oxide (H-NOX) domain, catalytic (CAT) cyclase domain และ coiled-coil (CC) domain โดย catalytic domain จะรับผิดชอบการทำงานของเอนไซม์ ในภาวะปกติที่ยังไม่ได้จับไนตริกออกไซด์จะอยู่ในรูปไม่พร้อมทำงาน ในขณะที่ H-NOX domain ของ (β -subunit) จะประกอบด้วย ferrous heme (Fe^{2+} heme) ซึ่งมีความชอบจับกับไนตริกออกไซด์ เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน nitrosyl-heme complex เหนี่ยวนำให้เอนไซม์เปลี่ยนแปลงรูปร่างจนอยู่ในโครงสร้างที่พร้อมทำงาน คือ catalytic domain เปิดและจับกับ GTP เพื่อเปลี่ยนเป็น cGMP ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของ soluble guanylate cyclase (sGC) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18)

ยา vericiguat สามารถออกฤทธิ์เป็น sGC stimulator ได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยยาสามารถจับกับ sGC ที่ตำแหน่ง H-NOX domain ของ (β -subunit) และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ เพิ่มการเปลี่ยน GTP เป็น cGMP โดยไม่ต้องอาศัยไนตริกออกไซด์ หรือในกรณีที่มีการจับกันของไนตริกออกไซด์ที่ตำแหน่ง H-NOX domain แล้ว ยา vericiguat จะทำหน้าที่เสริมฤทธิ์ (synergism) เพิ่มความคงตัวของสารประกอบเชิงซ้อน nitrosyl-heme complex ทำให้ sGC มีความไวขึ้นจนสามารถตอบสนองต่อไนตริกออกไซด์ที่มีปริมาณต่ำ และทำงานได้ยาวนานขึ้น ทำให้สร้าง cGMP ได้มากขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดคลายตัว ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหัวใจ ลดการตายของเซลล์ ลดการอักเสบ และลดการเกิด fibrosis ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา vericiguat (เอกสารอ้างอิงหมายเลข 21)

ข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์^(15, 21, 22)

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา vericiguat ความเข้มข้น 0.01–100 ไมโครโมลต่อลิตร สามารถกระตุ้นการทำงานของ sGC ได้ 1.7 - 57.6 เท่าขึ้นกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ผลเสริมฤทธิ์ของยา vericiguat พบว่าเมื่อให้ยาความเข้มข้น 100 ไมโครโมลต่อลิตร ร่วมกับสารที่ให้ไนตริกออกไซด์ คือ diethylamine/nitric oxide complex ความเข้มข้น 100 นาโนโมลต่อลิตร ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ากระตุ้นการทำงานของ sGC ได้มากขึ้น 341.6 เท่า ข้อมูลสนับสนุนในสัตว์ทดลอง ได้แก่ สุนัข และกระต่าย พบว่าการให้ยา vericiguat มีฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยยา phenylephrine มีผลลดการหนาตัวของผนังหัวใจและระดับ ANP ในสัตว์ทดลองอย่างมีนัยสำคัญ และลดอัตราการเสียชีวิตในหนู rat เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก และมีข้อมูลสนับสนุนในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา vericiguat มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของ cGMP เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา⁽²³⁾

การศึกษา SOCRATES-REDUCED⁽²⁴⁾ โดย Gheorghiade และคณะในปี ค.ศ. 2015 พบว่ายา vericiguat สามารถลดระดับ N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ซึ่งเป็นดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) ในการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในภาวะหัวใจล้มเหลว โดยผลขึ้นกับขนาดของยา นอกจากนี้ยายังมีผลลดค่าแรงดันในหลอดเลือดแดงขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure, SBP) เฉลี่ยประมาณ 1-2 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดและผลที่เกิดขึ้นพบหลังได้รับยาขนาดแรก และไม่มีความสัมพันธ์ในการใช้ระยะยาว ยาไม่มีผลเหนี่ยวนำการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์^(12, 13, 15, 25)

การดูดซึม (absorption)

ยา มีการดูดซึมอย่างรวดเร็ว ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของยา of vericiguat เท่ากับร้อยละ 93 เมื่อรับประทานร่วมกับอาหาร และมีค่าไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบการรับประทานยาทั้งเม็ดหรือบดเม็ดยาผสมน้ำ ที่สภาวะคงที่ (steady state) ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นยาสูงสุด (maximum concentration, C_{max}) เท่ากับ 350 ไมโครกรัมต่อลิตร และค่า area under the curve (AUC) เท่ากับ 6,680 ไมโครกรัมชั่วโมงต่อลิตร หลังการบริหารยาขนาด 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ยา มีการสะสมในเลือดได้ถึงร้อยละ 155-171 และเข้าสู่ steady state ที่เวลา 6 วัน การให้ยาขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับอาหารไขมันสูงและอาหารพลังงานสูงจะเพิ่ม C_{max} ประมาณร้อยละ 41 เพิ่ม AUC ประมาณร้อยละ 44 เพิ่มระยะเวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงสุดจากประมาณ 1 ชั่วโมง (กรณีอดอาหาร) เป็น 4 ชั่วโมง และลดความแปรผันของเภสัชจลนศาสตร์เมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาในภาวะอดอาหาร จึงมีคำแนะนำให้รับประทานยาพร้อมอาหาร

การกระจายยา (distribution)

ในอาสาสมัครสุขภาพดี ปริมาตรการกระจายยาที่ steady state มีค่าเท่ากับ 44 ลิตร ยาจับกับโปรตีนในเลือด (protein binding) โดยเฉพาะอัลบูมินประมาณร้อยละ 98

การเปลี่ยนแปลงสภาพยา (metabolism)

ยา vericiguat ร้อยละ 95 จะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยกระบวนการ glucuronidation ผ่าน UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) เป็นหลัก รองลงมาคือ UGT1A1 และผ่าน cytochrome P450 (CYP450) น้อยกว่าร้อยละ 5

การขจัดยา (elimination)

ในอาสาสมัครสุขภาพดี จะมีการขจัดยา (clearance) ประมาณ 1.6 ลิตรต่อชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 20 ชั่วโมง ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวมี clearance 1.3 ลิตรต่อชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มเป็น 30 ชั่วโมง ยา vericiguat ร้อยละ 53 ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่ออกฤทธิ์ และร้อยละ 45 ถูกขับออกทางอุจจาระในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติจะมีระดับ AUC เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 5-20 และยังไม่เคยมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไต

การศึกษาสำคัญของยา vericiguat ในภาวะหัวใจล้มเหลว

การศึกษาในผู้ป่วย HFrEF

SOCRATES-REDUCED⁽²⁴⁾ โดย Gheorghiu และคณะในปี ค.ศ. 2015 เป็นการศึกษา phase 2 เพื่อศึกษาขนาดยา vericiguat ที่เหมาะสมในผู้ป่วย HFrEF ที่มีอาการกำเริบ (worsening chronic heart failure) โดยเกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF < 45% (New York Heart Association, NYHA class II-IV) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาตามแนวทางการรักษา และมีการกำเริบของโรคภายใน 4 สัปดาห์ โดยมีนิยามของการกำเริบของโรคดังนี้ 1. มีอาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว (worsening heart failure) ทำให้ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือรักษาด้วยยาขับปัสสาวะชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแผนกผู้ป่วยนอกหรือห้องฉุกเฉิน 2. มีอาการแสดงของภาวะน้ำเกิน (อาการทางคลินิก หรือการถ่ายภาพรังสีทรวงอก) และ 3. มีการเพิ่มขึ้นของ NT-proBNP โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่

ได้รับยาหลอก และยา vericiguat ขนาด 1.25 มิลลิกรัม, 2.5 มิลลิกรัม, 5 มิลลิกรัม, 10 มิลลิกรัม ติดตามผลลัพธ์หลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ NT-proBNP ที่ 12 สัปดาห์ มีผู้ป่วยจำนวน 351 คนจากทั้งหมด 456 คน (คิดเป็นร้อยละ 77) ได้รับการรักษาจนครบ 12 สัปดาห์ ผลการเปรียบเทียบผลของกลุ่มที่ได้รับ vericiguat ที่ขนาดต่างๆ ไม่พบความแตกต่างในการลดลงของ NT-proBNP เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (difference of means, -0.122; 90% CI, -0.32 to 0.07; $P = 0.15$) อย่างไรก็ตามเมื่อมีการเปรียบเทียบผลลัพธ์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา vericiguat ขนาดสูงพบว่าสามารถลด NT-proBNP ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.02$) และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี

VICTORIA⁽²⁶⁾ โดย Armstrong และคณะในปี ค.ศ. 2020 เป็นการศึกษา phase 3 โดยสุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF < 45% (NYHA class II-IV) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาตามแนวทางการรักษา และมีประวัตินอนโรงพยาบาล หรือได้รับยาขับปัสสาวะชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแผนกผู้ป่วยนอกหรือห้องฉุกเฉินด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบ จำนวน 5,050 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยา vericiguat 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ติดตามผลลัพธ์หลักคือผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลวครั้งแรก ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยพบว่า มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีประวัติการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุหัวใจล้มเหลวในช่วง 3 เดือนก่อนหน้า คิดเป็นร้อยละ 66.2 มีประวัติการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุหัวใจล้มเหลวในช่วง 3-6 เดือนก่อนหน้า คิดเป็นร้อยละ 18.0 และมีประวัติได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแผนกผู้ป่วยนอกหรือห้องฉุกเฉิน คิดเป็นร้อยละ 15.8 ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย NYHA class II-III คิดเป็นร้อยละ 98.6 ค่าเฉลี่ย LVEF คิดเป็นร้อยละ 29.0 ค่า NT-proBNP เฉลี่ยเท่ากับ 2,803 pg/mL และ สัดส่วนของยามาตรฐานที่ได้รับพบว่าผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ยากลุ่ม beta-blockers ยากลุ่ม MRAs คิดเป็นร้อยละ 73.3, ร้อยละ 93.2, และร้อยละ 69.3 ตามลำดับ และมีผู้ที่ได้รับยากลุ่ม ARNI คิดเป็นร้อยละ 14.3 หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาโดยเฉลี่ย 10.8 เดือน ผลการศึกษาพบว่าเกิดผลลัพธ์หลักในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 38.5 หรือ 37.8 ครั้งต่อ 100 คนปี และในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat คิดเป็นร้อยละ 35.5 หรือ 33.6 ครั้งต่อ 100 คนปี ซึ่งน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio, 0.90; 95% CI, 0.82 to 0.98; $P=0.02$) ในทางคลินิกยา vericiguat สามารถลดการเกิดผลลัพธ์หลักได้ 4.2 ครั้งต่อ 100 คนปี (number needed to treat, NNT = 24) การศึกษาผลลัพธ์รองพบว่า อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ vericiguat ไม่แตกต่างจากยาหลอก ในขณะที่ยาลดความเสี่ยงในการการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว โดยอัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว เท่ากับ 38.3 ครั้งต่อ 100 คนปี ในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat และเท่ากับ 42.4 ครั้งต่อ 100 คนปีในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (hazard ratio, 0.91; 95% CI, 0.84 to 0.99; $P=0.02$) สำหรับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าเกิดอาการข้างเคียงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat คิดเป็นร้อยละ 32.8 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 34.8 และพบรายงานการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ และภาวะวูบไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat มีภาวะซีดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก คือคิดเป็นร้อยละ 7.6 และร้อยละ 5.7 ตามลำดับ ในปี ค.ศ. 2021 Ezekowitz และคณะได้ศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะซีดและการเกิดผลลัพธ์หลักในกลุ่มผู้ป่วยในการศึกษา VICTORIA พบว่าค่าฮีโมโกลบินที่ลดลงจะเกิดมากที่สุดและคงที่ในช่วง 16 สัปดาห์ โดยลดลงจาก 13.34 g/dL เป็น 13.02 g/dL

ในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat ซึ่งมีการลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก คิดเป็น 0.237 g/dL อย่างไรก็ตาม การลดลงของฮีโมโกลบินดังกล่าวไม่มีผลต่อการรักษา ดังนั้นในผู้ป่วย HFpEF ที่มีภาวะซีดจึงสามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัย⁽²⁷⁾

การศึกษาในผู้ป่วย HFpEF

SOCRATES-PRESERVED⁽²⁸⁾ โดย Pieske และคณะในปี ค.ศ. 2017 เป็นการศึกษาการทนต่อยา และหาขนาดยา vericiguat ที่เหมาะสมในผู้ป่วย HFpEF (LVEF \geq 45%) NYHA class II-IV โดยคัดผู้ป่วยที่มีอาการคงที่หลังเกิดอาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มการศึกษา และได้รับการรักษาตามมาตรฐาน แบ่งผู้ป่วยเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ยา vericiguat ขนาด 1.25 มิลลิกรัม หรือ 2.5 มิลลิกรัมในขนาดคงที่ ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัมโดยการเพิ่มขนาดยาจาก 2.5 มิลลิกรัม ติดตามผลลัพธ์หลักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ NT-proBNP และปริมาตรของหัวใจห้องบนซ้าย (left atrial volume, LAV) ที่ 12 สัปดาห์ ผลลัพธ์รองศึกษาคะแนน Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ซึ่งเป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว มีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 477 คน ผลพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ NT-proBNP และ LAV ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี การใช้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัมไม่มีผลต่อความดันโลหิต สำหรับผลต่อคะแนน KCCQ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีคะแนนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($P = 0.0017$)

ในปี ค.ศ. 2020 Armstrong และคณะ จึงได้ทำการศึกษาต่อใน phase 2b ชื่อว่า VITALITY-HFpEF⁽²⁹⁾ ดูประสิทธิภาพของยา vericiguat ต่อคะแนน KCCQ ในส่วนของข้อจำกัดทางกายภาพ (physical limitation score, PLS) โดยคัดผู้ป่วย HFpEF (LVEF \geq 45%) NYHA class II-III ที่มีอาการคงที่หลังเกิดอาการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว ภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเริ่มการศึกษา และได้รับการรักษาตามมาตรฐานจำนวน 789 คน แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ยา vericiguat ขนาด 15 มิลลิกรัม หรือ 10 มิลลิกรัมโดยการเพิ่มขนาดยาจาก 2.5 มิลลิกรัม ติดตามผลลัพธ์หลักที่ 24 สัปดาห์ และศึกษาผลลัพธ์รองโดยประเมินจากระยะทางที่ผู้ป่วยสามารถเดินได้ภายในระยะเวลา 6 นาที (6-minutes walking distance, 6MWD) ผลการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนแปลงของคะแนน KCCQ และ 6MWD ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

บทบาทของยา vericiguat ในภาวะหัวใจล้มเหลว^(4,9)

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่กล่าวมาข้างต้น แนวทางการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังของประเทศสหรัฐอเมริกา (ACC/AHA/HFSA ปี ค.ศ. 2022) และยุโรป (ESC ปี ค.ศ. 2021) มีคำแนะนำว่าอาจใช้ยา vericiguat รักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังที่มี LVEF $<$ 45% (NYHA class II-IV) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาตามแนวทางการรักษา ได้แก่ ยากลุ่ม ARNI หรือ ACEIs หรือ ARBs ยากลุ่ม beta-blockers และยากลุ่ม MRAs แล้วแต่ยังคงแสดงอาการของภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือลดการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว โดยให้คำแนะนำในระดับ IIb, level of evidence class B สำหรับการใช้ในผู้ป่วยที่มี LVEF \geq 45% ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาผลลัพธ์ต่อเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในประเทศไทย ยา vericiguat ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ให้มีข้อบ่งใช้ในการลดอัตราการ

เสียชีวิตและอัตราการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะหัวใจล้มเหลวหลังเกิดเหตุการณ์การทรุดลงของภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือผู้ป่วยนอกที่ต้องใช้ยาขับปัสสาวะชนิดให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรังเดิมและมีค่าประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจ (LVEF) น้อยกว่าร้อยละ 45⁽¹⁶⁾

การให้ยา vericiguat ร่วมกับยา sacubitril/valsartan ตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคาดว่าจะมีประโยชน์ในแง่ของการเพิ่มระดับ cGMP แต่เนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดมีผลข้างเคียงในการเกิดความดันโลหิตต่ำ ทำให้การใช้ยาดังกล่าวร่วมกันเป็นไปได้ยากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีความดันโลหิตต่ำ⁽³⁰⁾ อย่างไรก็ตามจากการศึกษา VICTORIA พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา ARNI ประมาณร้อยละ 14.5 ต่อมาในปี ค.ศ. 2022 Senni และคณะ⁽³¹⁾ ได้ทำการศึกษากลุ่มย่อยของผู้ป่วยจากการศึกษา VICTORIA ที่ได้รับยา sacubitril/valsartan จำนวน 731 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา sacubitril/valsartan เพื่อดูผลลัพธ์ทางคลินิกหลัก คือ ผลลัพธ์รวมของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ หรือการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจล้มเหลว และความปลอดภัย ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ การทำงานของไตที่ผิดปกติ และการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อมีการให้ร่วมกับยา vericiguat พบว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่แตกต่างกัน สำหรับการให้ยา vericiguat ร่วมกับยากลุ่ม SGLT2 inhibitors ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่แน่ชัดในปัจจุบัน

ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้ประโยชน์จากการให้ยา vericiguat อ้างอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ ควรมีลักษณะดังนี้ 1. ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 45 2. มีค่า NT-proBNP ไม่เกิน 8000 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี NT-proBNP น้อยกว่า 4000 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร และ 3. ผู้ป่วยที่มีระยะเวลานับจากการนอนโรงพยาบาลครั้งสุดท้ายก่อนข้างนาน (3-6 เดือน) มีแนวโน้มได้รับประโยชน์มากกว่าผู้ป่วยที่เพิ่งมีประวัตินอนรักษาตัวในโรงพยาบาล (ภายใน 3 เดือน)⁽¹³⁾

รูปแบบและขนาดยาที่แนะนำ^(15, 25, 30)

ยา vericiguat เป็นยาเม็ดเคลือบฟิล์ม (film-coated tablet) มี 3 ความแรง ได้แก่ 2.5 มิลลิกรัม, 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม

ก่อนเริ่มยา vericiguat หลังจากเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวกำเริบ ผู้ป่วยควรมีปริมาณน้ำในร่างกายที่เหมาะสม และได้รับยาขับปัสสาวะในขนาดที่เหมาะสม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี ค่า NT-proBNP ก่อนข้างสูง และไม่ควรมีเริ่มยาในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิต systolic น้อยกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำ ได้แก่ 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหาร และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น 2 เท่า ทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาดเป้าหมายคือ 10 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ โดยพิจารณาจากความดันโลหิต หากผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำร่วมกับมีอาการแสดง หรือมีความดันโลหิต systolic น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท อาจลดขนาดยาหรือหยุดยา

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (Child-Pugh A หรือ B) และไตบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (estimate glomerular filtration rate, eGFR \geq 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร) สามารถใช้ยาในขนาดปกติ โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา อย่างไรก็ตามไม่ควรเริ่มยากรณีที่ผู้ป่วยมี eGFR < 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือมีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh C) เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก แต่กำลังมีการศึกษาที่ชื่อว่า VALOR เป็นการศึกษา phase 2/3 เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 28 วันจนถึง 18 ปี ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ และติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่า NT-proBNP ที่ 16 สัปดาห์หลังการรักษา⁽¹⁵⁾

การออกฤทธิ์ของยา vericiguat ไม่ขึ้นกับอายุ เพศ เชื้อชาติ และน้ำหนักตัว และไม่จำเป็นต้องมีปรับขนาดยาตามอายุ น้ำหนัก และระดับ NT-proBNP

ข้อห้ามใช้ และข้อควรระวังในการใช้ยา⁽¹²⁾

1. หญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากมีข้อมูลการเกิดพิษต่อตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง ดังนั้นจึงมีคำแนะนำให้ตรวจยืนยันการตั้งครรภ์ก่อนเริ่มยา และหากมีการใช้ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรมีการแนะนำให้คุมกำเนิดร่วมด้วยในระหว่างใช้ยา และหลังจากหยุดยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยา riociguat เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ อย่างไรก็ตามดังกล่าวไม่มีใช้ในประเทศไทย ส่วนการใช้ยาร่วมกับกลุ่ม nitrates ได้แก่ยา isosorbide mononitrate ไม่พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³²⁾ แต่หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรระมัดระวังในการใช้
3. ไม่แนะนำการใช้ร่วมกับยากลุ่ม phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE-5 inhibitors) ได้แก่ยา tadalafil, vardenafil, และ sildenafil เนื่องจากเพิ่มผลข้างเคียงในการลดระดับฮีโมโกลบิน และลดความดันโลหิต
4. ไม่แนะนำการใช้ในหญิงให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระดับยาในน้ำนม

อาการไม่พึงประสงค์^(12, 21)

จากการศึกษา VICTORIA ซึ่งมีการใช้ยาเฉลี่ยประมาณ 1 ปี และมีผู้ป่วยใช้ยานานที่สุดเป็นระยะเวลา 2.6 ปี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ 1. ภาวะความดันโลหิตต่ำ (ร้อยละ 15.4) ในกลุ่มควบคุมเกิดร้อยละ 14.1 โดยค่าความดันเฉลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา vericiguat ลดลงประมาณ 1-2 มิลลิเมตรปรอทเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับมีอาการแสดง (symptomatic hypertension) คิดเป็นร้อยละ 9.1 และ 7.9 ในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกตามลำดับ และเกิดภาวะวูบร้อยละ 4.0 และร้อยละ 3.5 ตามลำดับ 2. ภาวะซีด (ร้อยละ 7.6) ในกลุ่มควบคุมเกิดร้อยละ 5.7 โดยจำแนกเป็นประเภทที่มีอาการรุนแรงร้อยละ 1.6 และร้อยละ 0.9 ในกลุ่มที่ได้รับยา vericiguat และยาหลอกตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากอาการข้างเคียงดังกล่าว

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบ ได้แก่ อาการท้องเสีย (ร้อยละ 5.2) อาการคลื่นไส้อาเจียน (ร้อยละ 2-4) และไม่มีรายงานการเกิดสมดุลงเลือดแร้ผิดปกติจากการใช้ยา vericiguat

ไม่มีรายงานการเกิดพิษจากการได้รับยาเกินขนาด โดยในการศึกษาผู้ป่วย HFpEF มีการใช้ขนาดยาถึง 15 มิลลิกรัมจำนวนหลายขนาน พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ อย่างไรก็ตามคาดว่า การได้รับยาเกินขนาดอาจทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ และควรได้รับการรักษาตามอาการ เนื่องจากยา มีความสามารถจับกับโปรตีนในเลือดสูง ทำให้ยาถูกกำจัดออกโดยการฟอกไตได้น้อยมาก

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา^(15, 33)

เนื่องจากยามีคุณสมบัติเป็นเบส ทำให้ละลายได้ในสภาวะที่เป็นกรด ดังนั้นการได้รับร่วมกับยาลดกรด antacids หรือยากลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) มีผลให้ AUC ลดลงร้อยละ 32 และ Cmax ลดลงร้อยละ 49 ในสภาวะอดอาหาร อย่างไรก็ตามพบว่าการให้ร่วมกับยาเหล่านี้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวโดยได้รับประทานพร้อมอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา

เนื่องจากยามีกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพยาผ่านการทำงานของ CYP ค่อนข้างน้อย จึงไม่เกิดอันตรกิริยากับที่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งการทำงานของ CYP โดยมีการศึกษาพบว่า การให้ร่วมกับยาฆ่าเชื้อรา ketoconazole มีผลเพิ่มระดับยา vericiguat เล็กน้อยเพียงร้อยละ 13 การให้ร่วมกับยา rifampicin มีผลลดระดับ AUC และ Cmax คิดเป็นร้อยละ 29 และร้อยละ 9 ตามลำดับ การให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ UGT1A9 ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาหลักของยา vericiguat ได้แก่ ยาแก้ปวด mefenamic acid พบว่ามีผลเพิ่ม AUC ร้อยละ 20 โดยไม่มีผลทางคลินิก และการให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง UGT1A1 ได้แก่ atazanavir พบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงทางคลินิก นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญเมื่อใช้ร่วมกับยา midazolam, ยา digoxin, ยา warfarin ยา sildenafil หรือยากลุ่ม ARNI ได้แก่ยา sacubitril/valsartan

ยา vericiguat เป็นยาที่เกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างน้อย จึงอาจเป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม อย่างไรก็ตามการใช้ร่วมกับยากลุ่ม PDF-5 inhibitors หรือยาในกลุ่ม GC stimulators ตัวอื่น อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ภาวะความดันโลหิตต่ำรุนแรงได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาดังกล่าว

บทสรุป

ปัจจุบันมีการศึกษาสำหรับรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวจำนวนมาก เนื่องจากแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาตามแนวทางการรักษาซึ่งมีหลักฐานเชิงประจักษ์รับรองประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตในช่วง 5 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยยังสูงถึงร้อยละ 50 ยา vericiguat มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น sGC stimulator เพิ่มการสร้าง cGMP ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและการเกิด cardiac remodeling ส่งผลดีต่อภาวะหัวใจล้มเหลว มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าการให้ร่วมกับยาตามแนวทางการรักษา มีประสิทธิภาพลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือลดการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มี LVEF น้อยกว่าร้อยละ 45 ที่เคยมีประวัติการกำเริบของภาวะหัวใจล้มเหลว โดยให้ยาในขนาดเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง พร้อมอาหาร และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น 2 เท่า ทุก 2 สัปดาห์ จนถึงขนาดเป้าหมายคือ 10 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง หากผู้ป่วยทนต่อยาได้ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่องในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง ผู้ป่วยที่มี eGFR < 15 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต อาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องติดตาม ได้แก่ ความดันโลหิต และภาวะซีด การเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบผลการศึกษาที่แน่ชัดในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ได้รับยากลุ่ม SGLT-2 inhibitor ร่วมด้วย ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการคงที่ และในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งกำลังทำการศึกษาวินิจฉัยอยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913.
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87.
3. Schwinger RH. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 2021;11(1):263.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, 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;145(18):e895-e1032.
5. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020;12(8):373-408.
6. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GYH. Pathophysiology. *BMJ*. 2000;320(7228):167-70.
7. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363-82.
8. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2021;227:107863.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726.
10. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):996-1004.
11. Butler J, Yang M, Manzi MA, Hess GP, Patel MJ, Rhodes T, et al. Clinical Course of Patients With Worsening Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):935-44.
12. Chiles R, Al-Horani RA. Vericiguat: A New Hope for Heart Failure Patients. *Cardiovascular Therapeutics*. 2022;2022:1554875.

13. Vannuccini F, Campora A, Barilli M, Palazzuoli A. Vericiguat in Heart Failure: Characteristics, Scientific Evidence and Potential Clinical Applications. *Biomedicines*. 2022;10(10).
14. Kassis-George H, Verlinden NJ, Fu S, Kanwar M. Vericiguat in heart failure with a reduced ejection fraction: patient selection and special considerations. *Therapeutics and clinical risk management*. 2022;315-22.
15. Trujillo ME, Ayalasmayajula S, Blaustein RO, Gheyas F. Vericiguat, a novel sGC stimulator: Mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci*. 2023;16(12):2458-66.
16. Vericiguat. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข, 4 July 2566, [cited 2024 July 17]. Available from: https://pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/pop-up_drug.aspx?Newcode_U=U1DR1C1012650001111C
17. Xia J, Hui N, Tian L, Liang C, Zhang J, Liu J, et al. Development of vericiguat: The first soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator launched for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;149:112894.
18. Liu R, Kang Y, Chen L. Activation mechanism of human soluble guanylate cyclase by stimulators and activators. *Nature Communications*. 2021;12(1):5492.
19. Kang Y, Liu R, Wu J-X, Chen L. Structural insights into the mechanism of human soluble guanylate cyclase. *Nature*. 2019;574(7777):206-10.
20. Rao VN, Diez J, Gustafsson F, Mentz RJ, Senni M, Jankowska EA, et al. Practical Patient Care Considerations With Use of Vericiguat After Worsening Heart Failure Events. *J Card Fail*. 2023;29(3):389-402.
21. Markham A, Duggan S. Vericiguat: First Approval. *Drugs*. 2021;81(6):721-6.
22. Follmann M, Ackerstaff J, Redlich G, Wunder F, Lang D, Kern A, et al. Discovery of the Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Vericiguat (BAY 1021189) for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Med Chem*. 2017;60(12):5146-61.
23. Boettcher M, Thomas D, Mueck W, Loewen S, Arens E, Yoshikawa K, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):527-37.
24. Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, et al. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *Jama*. 2015;314(21):2251-62.
25. González-Juanatey JR, Anguita-Sánchez M, Bayes-Genís A, Comín-Colet J, García-Quintana A, Recio-Mayoral A, et al. Vericiguat in heart failure: From scientific evidence to clinical practice. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(6):359-69.

26. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1883-93.
27. Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, Melenovský V, Escobedo J, Butler J, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation*. 2021;144(18):1489-99.
28. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, Pieske-Kraigher E, Filippatos G, Butler J, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-27.
29. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, 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;324(15):1512-21.
30. Hulot J-S, Trochu J-N, Donal E, Galinier M, Logeart D, De Groote P, et al. 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):1847-55.
31. Senni M, Alemayehu WG, Sim D, Edelmann F, Butler J, Ezekowitz J, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1614-22.
32. Boettcher M, Mikus G, Trenk D, Dungen HD, Donath F, Werner N, et al. Vericiguat in combination with isosorbide mononitrate in patients with chronic coronary syndromes: The randomized, phase Ib, VISOR study. *Clin Transl Sci*. 2022;15(5):1204-14.
33. Boettcher M, Gerisch M, Lobmeyer M, Besche N, Thomas D, Gerrits 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. *Clinical pharmacokinetics*. 2020;59:1407-18.