

射血分数降低性心力衰竭的药物进展

王毅 余强

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

【摘要】 随着冠状动脉介入手术、药物治疗及起搏器等进展, 导致多种心血管疾病得以治疗, 患者的预后得以改善, 但心力衰竭的发病率及死亡率则逐年上升。近年来针对射血分数降低性心力衰竭出现了许多新的药物, 显著降低了该类患者的死亡率, 现针对射血分数降低性心力衰竭的药物治疗进行综述。

【关键词】 心血管疾病; 射血分数降低性心力衰竭; 药物治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.008

Advancement of Drug Therapy in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

WANG Yi, SHE Qiang

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Due to the development of percutaneous coronary intervention, drug therapy and pacemaker, many cardiovascular diseases can be cured and most patients have good prognosis. However, the morbidity and mortality of heart failure is rising gradually. There are some new drugs for heart failure with reduced ejection fraction, which obviously reduce the mortality of heart failure patients. This review presents these drugs for heart failure with reduced ejection fraction.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Heart failure with reduced ejection fraction; Drug therapy

心力衰竭(心衰)是各种心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能障碍, 心排血量不能满足机体组织代谢需要, 表现为肺循环或体循环淤血, 器官及组织血液灌注不足, 是许多心血管疾病发展的最终阶段, 但关于其病理生理机制的研究目前仍有许多未知领域, 随着近年来研究的进展, 目前心衰的药物治疗已从单纯的强心、利尿和扩血管进展为神经内分泌治疗, 新的观点也为射血分数降低性心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者带来了新的治疗方法, 近几年许多临床试验的结果发表为心衰治疗带来许多新的方向, 现就临床相关研究进行总结综述。

1 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)作为首个脑啡肽酶和血管紧张素受体联合抑制剂, 是沙库巴曲和缬沙坦按 1:1 结合形成的盐复合物, 具有利钠利尿、改善心脏重构以及降压等治疗作用。2014 年发表的 PARADIGM-HF 研究纳入 8 442 例

射血分数 <40% 的心衰患者, 随机接受诺欣妥或依那普利治疗, 随访 27 个月发现诺欣妥与依那普利相比显著原发终点事件(心血管死亡率或心衰住院率)显著降低($HR = 0.80$, 95% CI 0.73 ~ 0.87, $P < 0.001$), 患者全因死亡率($HR = 0.84$, 95% CI 0.76 ~ 0.93, $P < 0.001$)和心血管死亡率($HR = 0.80$, 95% CI 0.71 ~ 0.89, $P < 0.001$), 在依那普利基础上降低心衰入院风险 21% ($P < 0.001$); 在药物安全性方面, 诺欣妥更易出现低血压、轻度血管性水肿、更低的高钾血症及肾功能恶化^[1]。但需关注的是, 在随机化前所有患者需先使用两周依那普利无明显入组禁忌后, 再接受两周诺欣妥治疗, 除外不能耐受患者后进行随机化, 该过程会减少试验中出现相关不良反应的发生率, 与真实世界存在一定差别, 需关注在临床实践中患者出现不良反应的可能。Vardeny 等^[2]对 PARADIGM-HF 试验进行回顾性分析, 比较未达目标剂量的患者时发现, 低于目标剂量的诺欣妥与依那普利相比仍有显著获益($HR = 0.80$, 95% CI 0.70 ~ 0.93, $P < 0.001$), 与无剂量下降组相比获益相似($HR = 0.79$, 95% CI 0.71 ~

0.88, $P < 0.001$), 但试验中减少剂量组与未减少组相比原发终点结局风险更高 ($HR = 2.5$, 95% CI 2.2 ~ 2.7)。在一项纳入 151 个接受植入型心律转复除颤器或心脏再同步化治疗的 HFrEF 患者的回顾性研究中, 将患者原先使用的血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 替换为 ARNI 后, 患者的室性心动过速、心室颤动、室性期前收缩及非持续性室性心动过速的发作次数明显减少且存在统计学差异, 但房性心动过速及心房颤动的发作频率并无统计学差异^[3]。诺欣妥不仅可显著改善心衰患者的射血分数和死亡率, 亦可减少致死性心律失常的发生率, 目前相关指南已推荐诺欣妥替代 ACEI/ARB 成为 HFrEF 的优化药物治疗方案。

Torrado 等^[4]在动物实验中发现诺欣妥可显著减少心肌梗死后的梗死面积, 保留心功能。一项纳入 200 例接受经皮冠状动脉介入治疗的急性前壁心肌梗死患者的研究, 通过比较在心肌梗死后使用诺欣妥与雷米普利, 随访 6 个月发现与雷米普利组相比, 使用诺欣妥组患者心衰住院率明显降低, 心脏彩超参数包括射血分数、左室舒张内径及收缩内径等存在统计学差异^[5], Zhang 等^[6]进行的单中心随机对照临床研究发现, 在 ST 段抬高型心肌梗死患者中, 早期使用诺欣妥与 ACEI 相比, 可减少经皮冠状动脉介入治疗后急性心衰的发病率, 随访 6 个月后发现使用诺欣妥组患者射血分数更高, 梗死面积更小, 再入院率更低。但上述研究随访样本量过小, 时间过短, 不能得出确切的结论。目前正在进行的 PARADISE-MI 研究是一项随机对照研究, 比较 ARNI 与 ACEI 在心肌梗死后预防心衰作用的优劣, 随着相应试验结果的发布, 或许可在心衰发生前早期介入以减少心衰的发病率。

2 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

EMPA-REG 研究纳入 7 020 例 2 型糖尿病患者, 随机分为恩格列净组 (10 mg、25 mg) 和安慰剂组, 随访患者原发终点事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死以及非致死性卒中) 和继发结局 (原发结局以及不稳定型心绞痛住院率)。随访 3.1 年 (中位时间) 发现, 在合并有 2 型糖尿病的高危心血管疾病患者中, 在标准治疗的基础上加用恩格列净可降低患者全因死亡率及原发终点事件的发生率。与安慰剂组相比, 恩格列净组心血管死亡率的 HR 为 0.62 (95% CI 0.49 ~ 0.77, $P < 0.001$), 全因死亡率的 HR 为 0.62 (95% CI 0.49 ~ 0.77, $P < 0.001$), 心衰住院率的 HR 为 0.65 (95% CI 0.50 ~ 0.85, $P = 0.002$)。但心肌梗死及卒中发生率无显著统计学差异, 且其减少原发终点事件发

生率与药物剂量无显著相关性。药物安全性方面, 恩格列净组与安慰剂组相比未明显增加相关严重不良反应的发生率, 最常见的是泌尿和生殖道感染^[7]。

EMPEROR-Reduced 研究纳入 3 730 例射血分数 $< 40\%$ 的心衰患者, 在标准治疗的基础上随机分为恩格列净组 (1 863 例) 和安慰剂组 (1 867 例), 随访心血管死亡、心衰恶化住院及肾功能恶化复合终点。随访 16 个月 (中位时间) 发现, 发生原发结局终点 (心衰住院和心血管死亡) 在恩格列净组有 361 例 (19.4%), 在安慰剂组有 462 例 (24.7%) ($HR = 0.75$, 95% CI 0.65 ~ 0.86, $P < 0.001$)。且与安慰剂组相比, 恩格列净组心血管死亡风险比为 0.92 (95% CI 0.75 ~ 1.12), 首次心衰住院风险比为 0.69 (95% CI 0.59 ~ 0.81), 且在预先设定的亚组分析中不论患者是否合并糖尿病, 其心血管获益并无差异。无论患者初始治疗是否包括沙库巴曲缬沙坦, 加用恩格列净均有获益。随访患者肾功能发现, 与安慰剂组相比肾功能恶化发生率更低^[8]。

DECLARE-TIMI 58 研究纳入 17 160 例 2 型糖尿病患者, 随机将其分为达格列净组和安慰剂组, 随访患者的心血管事件 (中位随访时间 4.2 年), 发现达格列净与安慰剂相比, 并未明显减少患者心血管不良事件 ($HR = 0.93$, 95% CI 0.84 ~ 1.03, $P = 0.17$), 但却显著减少了合并 2 型糖尿病患者的心血管死亡或心衰住院的风险 ($HR = 0.83$, 95% CI 0.73 ~ 0.95, $P = 0.005$)。进一步分析发现主要是由于心衰住院率的改善 ($HR = 0.73$, 95% CI 0.61 ~ 0.88), 而非心血管死亡率的下降 ($HR = 0.98$, 95% CI 0.82 ~ 1.17)^[9]。DAPA-HF 研究纳入 4 744 例 HFrEF 患者, 随机分为达格列净组和安慰剂组, 随访 18.2 个月 (中位时间) 发现, 达格列净相比安慰剂可显著减少患者心衰住院率、死亡率或心血管相关死亡率, 且未明显增加低血容量导致的相关不良反应及肾功能恶化^[10]。

Zelniker 等^[11]进行的 meta 分析纳入了 34 322 例患者, 发现钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 可减少 11% 的心血管事件 ($HR = 0.89$, 95% CI 0.83 ~ 0.96, $P = 0.0014$), 降低心衰住院率 31% ($HR = 0.69$, 95% CI 0.61 ~ 0.79, $P < 0.0001$), 进一步奠定了 SGLT2i 在心衰患者中的治疗作用。SGLT2i 类药物在 HFrEF 患者中表现出令人惊喜的结果, 且相关的大型临床研究中除增加了泌尿系统感染和生殖道感染的风险外, 未明显增加其余不良事件的发生率, 较沙库巴曲缬沙坦安全性更佳, Yan 等^[12]近期发表的 meta 分析发现, 在心衰患者中诺欣妥联合 SGLT2i 与诺欣妥单药相比患者心血管获益更佳。但目前其机制仍不十分明确, 值得进一步深入探

讨,其是否单纯依赖于降低容量负荷以及减少患者心衰住院率也值得进一步探讨,慢性肾脏病 4~5 期患者是否依然具有相似的作用亦需进一步的相关研究验证。

3 鸟苷酸环化酶激活剂

细胞内代谢药物维立西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶激活剂,主要通过影响细胞内代谢的一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷途径改善心肌能量代谢,VICTORIA III 期研究纳入 5 050 例患者,在标准治疗的基础上随机分为维立西呱组和安慰剂组,随访患者心血管死亡和心衰住院率,随访 10.8 个月(中位时间)发现,维立西呱组与安慰剂组相比总的事件发生率降低($HR=0.90, 95\% CI 0.82 \sim 0.98, P=0.02$),心衰住院率也较安慰剂组降低($HR=0.90, 95\% CI 0.81 \sim 1.00$)^[13]。心肌能量代谢的障碍在心衰的发生和发展中一直被认为存在十分重要的地位,但临床却无药物证实改善心肌代谢能显著改善患者的预后,该研究获得的阳性结果为未来的研究提供了新的方向,支持能量代谢障碍在心衰发病中的作用,且目前神经内分泌相关的药物研究在射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)中皆为中性结果,该类药物在这其中的作用或许值得进一步研究。

4 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂

既往研究^[14-15]证实甾体类盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯和依普利酮可减少 HFrEF 患者的死亡率和住院率,且是目前指南推荐 HFrEF 患者的治疗用药,但由于高钾血症等相关并发症的发生,使其临床使用明显受限。非奈利酮(finerenone)是一种非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,与螺内酯相比具有更高的组织选择性,与依普利酮相比具有更高的受体亲和性^[16]。ARTS 研究^[17]证实在合并轻度慢性肾脏病的 HFrEF 患者中,5~10 mg 的非奈利酮与 25~50 mg 醛固酮相比具有相似的有效性,但高钾血症及肾功能恶化风险更低。ARTS 2b 期临床试验证实了非奈利酮在糖尿病肾病患者中的安全性^[18]。ARTS-HF 研究是一项多中心随机对照试验,纳入 1 286 例恶化的 HFrEF 合并糖尿病伴有或不伴有慢性肾脏病患者,随机分为非奈利酮组(2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg 和 15 mg,在 30 d 时滴定剂量至 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg 和 20 mg)和依普利酮组(25 mg 隔天 1 次,30 d 时 25 mg 每天 1 次,至 60 d 时 50 mg 每天 1 次),随访至 90 d 发现非奈利酮 10~20 mg 组复合终点事件发生率与依普利酮组存在显著统计学差异($HR=0.56, 95\% CI 0.35 \sim 0.90, P=0.02$),且全因死亡率、心血管住院率及心衰恶化导致急诊就诊率均较依普利酮组下降,但未明显增加

高钾血症等相关不良反应的风险^[19]。非奈利酮与传统甾体类盐皮质激素受体拮抗剂在肾功能不全的患者中可能会带来更大的获益,减少该类药物引发的高钾血症等相关不良反应导致的恶性心律失常的发生,仍需进一步大型临床研究验证。

5 铁剂

心衰患者常伴随有铁元素缺乏,且是心衰患者死亡和住院的独立因素^[20-21],FAIR-HF 试验将纳入的 459 例 HFrEF 的缺铁患者按 2:1 的比例随机分为静脉补充铁剂组和安慰剂组,随访 24 周发现静脉补充铁剂组患者的自我整体评价($OR=2.51, 95\% CI 1.75 \sim 3.61$)和心功能改善 1 级的发生率($OR=2.40, 95\% CI 1.55 \sim 3.71$)均较安慰剂组高,但两组患者死亡率和不良反应发生率相似^[22]。AFFIRM-AHF 研究将纳入的 1 110 例射血分数<50%的铁缺乏患者随机分为静脉补充铁剂组和安慰剂组,治疗 24 周,随访至随机化后 52 周发现,与安慰剂组相比,静脉补充铁剂组的患者心衰总住院率和心血管死亡率较低($RR=0.79, 95\% CI 0.62 \sim 1.01, P=0.059$),心血管住院率及死亡率较安慰剂组低($RR=0.80, 95\% CI 0.64 \sim 1.00, P=0.050$),两组间心血管死亡率无显著差异,但静脉补充铁剂组总的心衰住院率降低($RR=0.74, 95\% CI 0.58 \sim 0.94, P=0.013$),且该组的首次心衰住院发生率和死亡率均减低,住院时间较安慰剂组短^[23]。上述研究的发现需进一步在临床实践中验证,临床医师是否需将血清铁测定常规纳入心衰患者筛查,不论患者是否贫血,都可考虑适当补充铁剂以减少心衰患者的住院事件及住院率,进一步提高心衰患者的生活质量,且在 HFpEF 患者中是否存在同样作用也是需关注的重点,FAIR-HFpEF 研究(NCT03074591)是一项正在进行的评估铁剂是否可改善 HFpEF 患者症状的临床研究。

6 选择性肌球蛋白激动剂

传统的正性肌力药物可改善心肌收缩力,但同时也增加了心肌缺血和恶性心律失常的风险,并不能改善患者预后。omecantiv mecarbil 是一种新的选择性的肌球蛋白激动剂。COSMIC-HF 是一项评估 omecantiv mecarbil 药代动力学的 II 期随机安慰剂研究,共纳入 448 例患者,随访 20 周发现,在标准治疗的基础上,加用 omecantiv mecarbil 可延长收缩时间并增加每搏输出量,降低左室舒张内径和收缩内径,但并不增加死亡率及不良反应的发生率^[24]。GALACTIC-HF 研究^[25]将纳入的 8 256 例患者随机分为安慰剂组和 omecantiv mecarbil 组(25 mg、37.5 mg 和 50 mg,每日 2 次),随访 21.8 个月(中位时间)发现,与安慰剂

组相比,减少了心衰住院及死亡率,但并未改善堪萨斯城心肌病患者生存质量表评分,且两组间心肌缺血及心律失常的发生率并无显著差异。选择性肌球蛋白激动剂在减少心衰住院及心血管死亡的同时并未显著增加心律失常的发生率,但仅有一项研究或许无法完全评估临床实际应用情况,或许在将来真实世界的应用中需关注该类药物是否会增加心肌缺血和恶性心律失常风险,若真实世界的研究依然与临床研究结局获得一样的结果,该类药物或将取代传统正性肌力药物,成为优化基本药物治疗后心衰症状明显的 HFrEF 患者的新选择,但其安全性仍需进一步验证。

综上所述,心衰的相关治疗近年正在不断进展,成为新的研究热点,许多新的机制、靶点及相关药物正在不断研发,也取得了许多令人振奋的结果,但仍需针对心衰发生和发展的病理生理机制进行进一步研究,尤其是 HFpEF 目前仍无相应的药物可显著改善患者预后,沙库巴曲缬沙坦虽获批 HFpEF 的药物适应证,但仍值得进一步探讨。目前各种新药单独治疗均取得了获益,将明显获益的新药联合是否可取得协同的效果,也是未来研究的热点。

参考文献

- [1] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [2] Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction; the PARADIGM-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(10):1228-1234.
- [3] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10):1074-1082.
- [4] Torrado J, Cain C, Mauro AG, et al. Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2342-2356.
- [5] Rezaq A, Saad M, El Nozahi M. Comparison of the efficacy and safety of sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 143:7-13.
- [6] Zhang Y, Wu Y, Zhang K, et al. Benefits of early administration of sacubitril/valsartan in patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5):427-431.
- [7] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [8] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [9] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
- [10] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [11] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166):31-39.
- [12] Yan Y, Liu B, Du J, et al. SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction; a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3):2210-2219.
- [13] 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.
- [14] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1):11-21.
- [15] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10):709-717.
- [16] Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, et al. Finerenone; third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(8):1123-1135.
- [17] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease; a randomized, double-blind trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31):2453-2463.
- [18] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy; a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(9):884-894.
- [19] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2105-2114.
- [20] Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(12):2485-2489.
- [21] Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(21):2232-2237.
- [22] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2436-2448.
- [23] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure; a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10266):1895-1904.
- [24] Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF); a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10062):2895-2903.
- [25] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):105-116.

收稿日期:2021-06-21