



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.003

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.003

· 综述与讲座 ·

射血分数保留的心力衰竭治疗进展

吴迪珊 陈牧雷

[关键词] 射血分数保留的心力衰竭; 治疗进展; 药物应用

射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)定义为左心室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$ 的心力衰竭(简称心衰)^[1]。由于预期寿命延长和人口老龄化、合并心房颤动(简称房颤)、糖尿病、肥胖、代谢综合征等多种合并症及临床对 HFpEF 的认识增加等因素,其患病率正逐年增加。GWTG-HF 研究^[2]结果显示,到目前为止, HFpEF 在心衰患者中所占比例可达 50%。在中国 ≥ 35 岁的成年人中约有 1370 万心衰患者,其中 2.7% 存在中重度左心室舒张功能障碍^[3]。HFpEF 即将成为心衰的主要类型,但其治疗仍是临床一大挑战,现有临床试验尚未证实改善射血分数减低的心力衰竭(HFrEF)患者预后的药物可使 HFpEF 患者明显获益。鉴于 HFpEF 本身也存在病因及病理生理方面的异质性,很难制定一个统一有效的治疗策略。目前指南对于该类患者强烈推荐的治疗方案仅限于利尿剂缓解容量超负荷(I, C)和控制收缩期、舒张期高血压,防止并发症(I, B)^[4]。本文现从目前主要药物应用和其他对 HFpEF 的治疗措施进展进行综述。

一、药物治疗

1. 盐皮质激素受体拮抗剂

TOPCAT 试验^[5]纳入 3 445 例有症状且 LVEF $\geq 45\%$ 的心衰患者,随机分组接受螺内酯和安慰剂治疗,平均随访 3.3 年,结果显示,螺内酯显著降低心衰住院风险,但并未显著降低心血管死亡、心跳骤停或因心衰住院主要复合终点的发生率。目前指南^[4]推荐,对于 LVEF $\geq 45\%$ 、利钠肽水平升高或 1 年内入院、估算的肾小球滤过率 > 30 ml/min、肌酐 < 2.5 mg/dl、血钾 < 5.0 mmol/L 的患者,建议在密切监测血钾和肾功能变化的前提下加入螺内酯治疗,以降低心血管死亡和住院风险(IIb, B-R)。

2. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂(ARNI)

ARNI 是一类作用于血管紧张素-肾素-醛固酮系统(RAAS)和中性内肽酶系统的新型心衰治疗药物。PARADIGM-HF 研究结果已证实 ARNI 较血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)进一步降低 HFrEF 患者心血管死亡和心衰住院风险。PARAMOUNT-HF 研究^[6]证明 ARNI 可明显降低 HFpEF 患者的氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平后;PARAGON-HF 研究^[7]纳入 4 822 例 LVEF $\geq 45\%$ 、利钠肽水平升高、纽约心脏病学会(NYHA)心功能 II ~ IV 级的心衰患者,比较 ARNI 与单独使用缬沙坦的临床结局,中位随访 35 个月,试验组患者较对照组心衰总住院和心血管死亡主要复合终点降低 13%,但差异无统计学意义($P = 0.059$)。亚组分析结果提示,ARNI 可改善 LVEF $\leq 57\%$ 患者和女性患者的主要终点。该研究预设试验组较对照组主要终点减低 19% ~ 22%,但实际只降低 13%,推测若增加样本量或延长随访时间,有可能获得阳性结果。中国 2020 年公布的《舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识》^[8]建议, HFpEF 治疗重点是改善其主要病理生理变化,可给予 HFrEF 合并心室舒张功能障碍的患者 ARNI 治疗以减少心衰住院率和心血管死亡风险。

3. ACEI 和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)

ACEI 和 ARB 通过逆转左心室肥厚改善心室舒张功能,使 HFrEF 患者明显获益,然而 PEP-CHF 研究^[9]、CHARM-Preserved 研究^[10]、I-PRESERVE 研究^[11]三项大型随机对照试验均未证实 ACEI、ARB 能有效改善 HFpEF 患者的预后或降低其死亡风险。HFpEF 患者共存疾病较多,ACEI 和 ARB 在高血压、冠心病、糖尿病、慢性肾病治疗中仍发挥着重要的治疗作用,因此 2017 美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)/美国心衰学会(HFSA)指南建议,可使用 β 受体阻滞剂、ACEI 和 ARB 控制 HFpEF 患者的血压(IIa, C),可考虑使用 ARB 来降低 HFpEF 患者的住院率(IIb, B)。

4. β 受体阻滞剂

虽然多项临床研究均未证实 β 受体阻滞剂与降低 HFpEF 患者心血管死亡率或因心衰住院率之间显著相关^[12-13],但仍需进行前瞻性的大规模随机试验。根据现有证据不推荐使用 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF,但在控制高血压(IIa,C)或治疗房颤方面除外。

5. 伊伐布雷定

伊伐布雷定通过选择性抑制窦房结的 I_f 电流,从而起到减慢心率的作用。SHIFT 随机对照试验证明了伊伐布雷定在降低 HFrEF 患者心血管死亡或心衰住院复合终点方面的有效性^[14]。随后的 EDIFY 研究^[15]评估了伊伐布雷定是否可改善 HFpEF 患者的心功能,包括 3 项主要终点指标:超声多普勒 E/e'、6 min 步行距离(6MWD)及血浆 NT-proBNP 浓度,结果显示,3 项终点指标较对照组均无显著差异。但对于运动时有症状的 HFpEF 患者,使用伊伐布雷定治疗可改善异常的血流动力学状态^[16]。目前无明确证据支持伊伐布雷定可改善 HFpEF 患者的预后。

6. 他汀类药物

他汀类药物有利于维持血管内皮的氧化还原平衡,恢复 NO 的生物利用度,调节代谢,可以看作是一种靶向治疗全身炎症反应从而改善 HFpEF 的措施。Alehagen 等^[17]在瑞典登记处 3 427 例接受他汀类药物治疗的患者中,选取 2 074 例根据年龄和倾向评分与未接受他汀治疗的 HFpEF 患者进行 1:1 匹配,结果发现,他汀治疗组患者的 1 年生存率明显高于对照组(85.1% 比 80.9%),且与降低心血管死亡率、全因死亡率或因心血管疾病住院率有关,但缺乏随机对照临床试验数据。目前中国的《舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识》推荐合并高胆固醇血症的 HFpEF 患者可积极应用他汀类药物治疗。

7. 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂

Vericiguat 可不依赖于 NO 而激活可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)治疗心血管疾病,其有望成为 HFpEF 新的治疗靶点。SOCRATES-PRESERVED 研究^[18]发现,Vericiguat 治疗 12 周时 HFpEF 患者的 NT-proBNP 和左心房容积未发生变化,但患者生活质量得到改善。未来需更大剂量、长时间的随访及额外的终点进一步验证 Vericiguat 对 HFpEF 临床结局的潜在影响。

8. 部分腺苷 A1 受体激动剂

奈利腺苷(Nelenoson)是一种部分腺苷 A1 受体激动剂,可改善线粒体功能,优化能量底物利用,逆转心室重构,具有抗缺血和心脏保护作用。一项纳入 305 例 NYHA 心功能 II ~ III 级、伴利钠肽水平升高的 HFpEF 患者的多中心随机临床试验^[19]结果显示,Nelenoson 与安慰剂比较,主要终点(20 周时 6MWD)无显著改

善;堪萨斯城心肌调查问卷(KCCQ)总分、体力活动水平或心脏生物标志物等次要终点亦无明显改善。该无效结果可能与参与者中冠状动脉疾病患病率较低有关, β 受体阻滞剂的广泛使用也可能削弱了该药的作用。应继续寻找新的替代方法研究该类药物在 HFpEF 中的作用。

9. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)

改善心外膜脂肪(EAT)的促炎特性是 HFpEF 治疗干预的重要靶点。部分降糖药物在减少炎症和心外膜脂肪组织同时会引起钠潴留和神经激素激活的不良反应,而二甲双胍、SGLT2i 抑制剂可减轻 EAT 异常、减轻水钠潴留、降低 HFpEF 合并房颤等风险。

EMPA-REG OUTCOME 研究^[20]证实了在 2 型糖尿病合并心血管疾病患者中,恩格列净可降低全因死亡、心血管死亡和心衰住院率;DAPA-HF 研究^[21]证实了在 LVEF < 40%、NYHA 心功能 II ~ IV 级患者中,达格列净较安慰剂显著降低心血管死亡率和心衰恶化住院率;CANVAS 研究^[22]纳入了 10 142 例患有 2 型糖尿病和高心血管风险的受试者,结果显示,卡格列净较安慰剂显著降低心血管死亡、非致命性心肌梗死或非致命性脑卒中这一主要联合终点的发生率,且在 HFrEF 和 HFpEF 患者中无明显差异。EMPEROR-Preserved 研究正在进行中,该研究旨在评价恩格列净对于伴或不伴 2 型糖尿病、LVEF > 40% 的心力衰竭受试者在心血管死亡、全因死亡、肾功能和再住院等事件的影响。目前,达格列净已获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于 NYHA 心功能 II ~ IV 级成人 HFrEF 治疗,对于 HFpEF 的疗效仍有待验证。

10. 二肽基肽酶-4(DPP-IV)抑制剂

DPP-IV 抑制剂已被广泛用于治疗 2 型糖尿病,该类药物可通过防止心肌细胞肥大和血管周围纤维化及改善内皮功能降低心血管事件。TOPEL 研究^[23]为一项多中心随机平行对照试验,将左心室舒张功能正常($E/e' < 8$)或左心室舒张功能受损($E/e' \geq 8$)两个亚组的 2 型糖尿病患者随机分配到利格列汀或标准治疗组,治疗 2 年后随访 E/e' 变化,证实了 DPP-IV 抑制剂对左心室舒张功能障碍的有效性。

二、其他治疗

1. 运动与减重

运动不耐受和肥胖在 HFpEF 患者中较常见,现有的证据表明运动训练和减重可作为改善 HFpEF 患者运动耐量和生活质量的策略,能否降低长期不良事件的风险及不同运动方式与其相关性仍有待进一步研究^[24]。

2. 射频消融治疗房颤

HFpEF 合并房颤 (HFpEF-AF) 是一种发病机制相互交织的复杂临床表型。Machino-Ohtsuka 等^[25]首次证明房颤消融在 HFpEF-AF 中的安全性和有效性,并改善了舒张功能。Fukui 等^[26]对 85 例连续接受导管消融或抗心律失常药物的 HFpEF-AF 患者进行了单中心回顾性分析,多因素分析结果显示,房颤消融是心衰再住院的唯一预防因素。但仍需考虑到消融成功率的不确定性和潜在手术并发症的风险。

3. 其他侵入性治疗

研究表明植入式血流动力学检测装置^[27]、经导管心房间分流装置 (IASD)^[28]对 HFrEF 患者的治疗有一定效果,但对于 HFpEF 患者仍需进行更大规模的试验来评估其对临床症状、生活质量、运动耐量、心衰住院等结局的影响。

三、不建议应用的治疗

目前无证据表明地高辛^[29]、磷酸二酯酶-5 抑制剂 (PDE-5)^[30]、硝酸酯类药物^[31]对 HFpEF 患者治疗有效,因此现有指南不建议使用这些药物治疗 HFpEF 患者,但硝酸酯类药物可用于合并冠心病的 HFpEF 患者缓解症状。

综上所述,大多数 HFpEF 治疗方面的临床试验均借鉴了 HFrEF 成功的治疗理念,其结果进一步反映了 HFpEF 在病因学和病理生理学机制方面的异质性,从而无单一疗法可循。目前根据 LVEF 对心衰进行分类的方法已成为国际争论的焦点,近期葛均波^[32]提出将 HFpEF 的危险因素、病因、病理生理学和临床特点进一步结构化,进行同质的亚组研究更有助于指导靶向治疗。未来更具针对性的表型分类及更深入地了解疾病机制、潜在的治疗靶点,将更好地推动 HFpEF 这一特殊心衰群体治疗方面的发展。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975.
- [2] Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes [J]. Circulation, 2012, 126(1):65-75.
- [3] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China; the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11):1329-1337.
- [4] 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.
- [5] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2014, 370(15):1383-1392.
- [6] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380(9851):1387-1395.
- [7] Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1609-1620.
- [8] 廖玉华, 杨杰孚, 张健, 等. 舒张性心力衰竭诊断和治疗专家共识 [J]. 临床心血管病杂志 2020, 36(1):1-10.
- [9] Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly patients with chronic heart failure (PEP-CHF) study [J]. Eur Heart J, 2006, 27(19):2338-2345.
- [10] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction; the CHARM-Preserved Trial [J]. Lancet, 2003, 362(9386):777-7781.
- [11] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2008, 359(23):2456-2467.
- [12] Bavishi C, Chatterjee S, Athar S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(2):193-201.
- [13] Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials [J]. Eur Heart J, 2018, 39(1):26-35.
- [14] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [J]. Lancet, 2010, 376(9744):875-885.
- [15] Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction; the EDIFY randomized placebo-controlled trial [J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(11):1495-1503.
- [16] Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15):1330-1338.
- [17] Alehagen U, Benson L, Edner M, et al. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of $\geq 50\%$ [J]. Circ Heart Fail, 2015, 8(5):862-870.
- [18] Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure (SOLVD) study [J]. Eur Heart J, 2017, 38(15):1119-1127.
- [19] Shah SJ, Voors AA, McMurray JJV, et al. Effect of Neladenoson Bialanate on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2019, 321(21):2101-2112.
- [20] Fitchett D, Inzucchi SE, Cannon CP, et al. Empagliflozin Reduced Mortality and Hospitalization for Heart Failure Across the Spectrum of Cardiovascular Risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial [J]. Circulation, 2019, 139(11):1384-1395.
- [21] 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.
- [22] Figtree GA, Rådholm K, Barrett TD, et al. Effects of Canagliflozin on Heart Failure Outcomes Associated With Preserved and Reduced Ejection Fraction in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Circulation, 2019, 139(22):2591-2593.
- [23] Imazu M, Nakano A, Ito S, et al. Effects of Teneclisaptin on the Progressive Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Open-Label, Marker-Stratified Randomized, Parallel-Group Comparison, Standard Treatment-Controlled Multicenter Trial (TOPELVE Study): Rationale and Study Design [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(3):363-370.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.004

• 综述与讲座 •

射血分数减低的心力衰竭的药物治疗进展

李莹莹 王华 杨杰孚

[关键词] 射血分数减低的心力衰竭; 药物; 治疗

心力衰竭(简称心衰)是一种复杂的临床综合征,其患病率、死亡率和再住院率居高不下,严重危害人类健康。目前最新的国内外心衰指南均提出根据左心室射血分数(LVEF)对心衰进行分型^[1-3]。近半个多世纪以来,射血分数减低的心衰(HFrEF)的药物治疗,从“强心、利尿、扩血管”的血液动力学治疗策略,已经转变为神经内分泌拮抗策略。近年来,随着新型药物的不断研发,新研究结果的不断揭晓,疾病的治疗理念也在不断更新,新型药物为心衰的治疗带来了新的希望,我们现对近期 HFrEF 药物治疗研究进展进行综述。

一、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

沙库巴曲缬沙坦是血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)的代表药物,是血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂(NEPI)沙库巴曲两种成分以 1:1 摩尔比例结合而成的盐复合物,可同时抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,具有利钠利尿、舒张血管及预防和逆转心肌重构的作用。该药已经成为心

衰治疗的新基石,目前对沙库巴曲缬沙坦的研究仍在不断深入。

1. 改善预后

PARADIGM-HF 研究^[4]是沙库巴曲缬沙坦治疗心衰的里程碑式研究,共纳入 8 442 例纽约心脏病学会(NYHA)心功能 II ~ IV 级 HFrEF 患者(LVEF ≤ 40%,后期变更为 ≤ 35%),随机接受沙库巴曲缬沙坦 200 mg 每日两次或依那普利 10 mg 每日两次进行治疗,随访 27 个月后发现,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦进一步降低心衰患者 20% 的心血管死亡或心衰住院风险,同时不良反应发生率也较低。进一步对心血管死亡原因进行分析,结果显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦组心源性猝死的发生率减少 20%,Kaplan-Meier 生存分析曲线显示,用药初期二者的差异就已经显现;因心衰恶化死亡的 Kaplan-Meier 生存分析曲线则发现用药 1 年后,二者才显示差异,且这种差异持续存在^[5]。PARADIGM-HF 的后续研究结果也不断公布。与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦能使心衰患者首次心血管原因住院和全因住院的风险均下降 12%。沙库巴曲缬沙坦能够显著降低患者氨基末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)水平,且从用药第 4 周 ~ 8 个月持续存在。沙库巴曲缬沙坦组患者出现心功能恶化的比

作者单位:100730 北京,北京医院心血管内科 国家老年医学中心
中国医学科学院老年医学研究院

通讯作者:杨杰孚, E-mail: yangjiefu2011@126.com

- [24] Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (17): 1780-1791.
- [25] Machino-Ohtsuka T, Seo Y, Ishizu T, et al. Efficacy, safety, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (20): 1857-1865.
- [26] Fukui A, Tanino T, Yamaguchi T, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation reduces heart failure rehospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31 (3): 682-688.
- [27] Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial [J]. Lancet, 2016, 387 (10017): 453-461.
- [28] Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in

- Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial [J]. Circulation, 2018, 137 (4): 364-375.
- [29] Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial [J]. Circulation, 2006, 114 (5): 397-403.
- [30] Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 309 (12): 1268-1277.
- [31] Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (24): 2314-2324.
- [32] Ge J. Coding proposal on phenotyping heart failure with preserved ejection fraction: A practical tool for facilitating etiology-oriented therapy [J]. Cardiol J, 2020, 27 (1): 97-98.

(收稿日期: 2020-06-01)

(本文编辑: 周三凤)