



[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)

例明显降低,需至急诊就诊的次数也明显减少^[6]。最近有研究发现,植入植入式心脏复律除颤器(ICD)和CRT-D的心衰人群使用该药后,室性心动过速(简称室速)/心室颤动(简称室颤)负荷减少,放电次数减少。基线时双室起搏低于90%的患者使用该药后,非持续性室速和室性早搏(简称室早)也明显减少,双室起搏比例明显升高。随访1年时,与基线比较,左心室重构改善(定义为LVEF升高至少5%)的比例显著增加,非持续性室速和室早的减少更为显著^[7]。上述结果提示沙库巴曲缬沙坦具有抑制室性心律失常和改善左室重构的作用。

2. 改善生活质量

PARADIGM-HF研究对纳入的HFrEF患者进行堪萨斯城心脏病患者生活质量量表(KCCQ)评分,结果显示,与依那普利比较,沙库巴曲缬沙坦组患者KCCQ评分改善程度显著优于依那普利组^[8]。最近美国心脏病学会(ACC)年会发布的PROVIDE-HF研究^[9]是一项基于HFrEF门诊患者的前瞻性研究,共纳入270例起始应用沙库巴曲缬沙坦或血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/ARB的HFrEF患者,结果发现,沙库巴曲缬沙坦治疗12周后患者的生活质量评分显著提高,与ACEI/ARB比较,生活质量评分大幅度改善(KCCQ-OS>20分)的患者比例显著增高。因此,沙库巴曲缬沙坦起始治疗有助于早期实现改善生活质量的管理目标。

3. 药物应用

随着越来越多临床研究结果的公布,对沙库巴曲缬沙坦的认识也不断深入,何时启用及如何滴定至目标剂量或靶剂量,近期公布的临床研究结果为其临床应用提供了新的依据。TITRATION研究比较了两种不同药物的滴定方法,即6周慢滴定至目标剂量(50 mg 每日两次3周→100 mg 每日两次3周→200 mg 每日两次)和3周快速滴定至目标剂量(50 mg 每日两次1周→100 mg 每日两次2周→200 mg 每日两次),结果发现,6周慢滴定策略3个月达到并维持靶剂量药物治疗的患者比例明显高于3周的快速滴定策略,基线血压水平对结果无明显影响,采用慢滴定策略的患者药物依从性更好^[10]。PIONEER-HF研究是首个将沙库巴曲缬沙坦用于急性失代偿心衰患者的研究,该研究纳入血液动力学稳定的急性心衰住院患者,结果显示,与依那普利组比较,沙库巴曲缬沙坦组患者NT-proBNP水平的降低更早且更显著,但不良反应无明显差异^[11]。最近的TRANSITION研究也在急性失代偿心衰患者中进行,该研究随访10周的结果显示,血流动力学稳定后的急性失代偿心衰住院患者院内早期开始沙库巴曲缬沙坦治疗的长期耐受性及安全性良好,其中超过半

数可滴定至200 mg 每日两次的目标剂量;沙库巴曲缬沙坦与指南推荐的心衰药物联用并逐渐滴定至目标剂量安全可行^[12]。这一结果为临床医生结合指南推荐尽早开始沙库巴曲缬沙坦治疗提供了有力的证据支持。最近ACC发布的CHAMP-HF研究探讨了真实世界心衰住院对HFrEF用药方案的影响,结果显示,指南推荐的心衰标准治疗药物的减量和停用与心衰住院事件风险密切相关,同时心衰住院患者中ACEI/ARB替换为沙库巴曲缬沙坦的比例明显增高^[13]。因此,对于因急性失代偿心衰住院的HFrEF患者,把握住院契机,优化心衰药物治疗方案是改善预后的关键。临床医生应抓住心衰住院的关键节点,对于住院患者应尽早使用沙库巴曲缬沙坦,以期为患者带来更大获益。

沙库巴曲缬沙坦已成为心衰治疗领域近20年来最具突破性的创新药物,兼具改善症状、提高生活质量并改善预后的多重获益。2016年欧洲心脏病学会(ESC)急慢性心力衰竭诊治指南^[3]、2017年ACC/美国心脏协会(AHA)/美国心力衰竭学会(HFSA)心力衰竭管理指南^[2]及2018年我国心力衰竭诊断和治疗指南^[1]均对沙库巴曲缬沙坦在HFrEF中的应用作了I类推荐,对于有症状的NYHA心功能Ⅱ~Ⅲ级HFrEF患者,推荐沙库巴曲缬沙坦替代ACEI/ARB,以进一步降低心衰的发病率和死亡率。而在2019年ESC心力衰竭协会的最新专家共识^[14]中,沙库巴曲缬沙坦已被列为急性失代偿心衰住院患者院内起始治疗的一线推荐药物。

另外,在急性心肌梗死患者中,心衰是死亡的预测因子。急性心肌梗死后合并心衰较为常见。对急性心肌梗死后发生心衰的患者,沙库巴曲缬沙坦能否降低其病死率和病残率,正在进行的PARADISE-MI(NCT02924727)研究旨在回答这个问题。该研究对入组急性心肌梗死伴左心室功能不全的患者随机行沙库巴曲缬沙坦或雷米普利治疗,分别滴定至200 mg 每日两次或5 mg 每日两次,研究终点是复合心血管死亡、因心衰入院和门诊心衰发生。基于沙库巴曲缬沙坦独特的作用机制及前期HFrEF中的研究结果,这项研究很值得关注。

二、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂

SGLT2抑制剂是一类新型降糖药物,通过抑制肾脏近端小管SGLT2对葡萄糖的重吸收而降低血糖。

EMPA-REG OUTCOME研究^[15]首次证实恩格列净可降低2型糖尿病患者主要心血管事件的发生率(主要终点事件降低14%,心血管死亡降低38%,因心衰住院降低35%,全因死亡率降低32%)。这一研究

在糖尿病与心血管病领域均具有重要意义。基于上述发现,其他 SGLT2 抑制剂在糖尿病患者中应用的研究结果不断发布。CVD-REAL 研究^[16]是首个评估 2 型糖尿病患者接受新型降糖药物 SGLT2 抑制剂的心衰住院和全因死亡风险的大型真实世界研究,研究结果显示,在 2 型糖尿病患者中,与其他降糖药物比较,使用 SGLT2 抑制剂(达格列净、坎格列净及恩格列净)降低了心衰住院风险 39% 和全因死亡风险 51%,心衰住院和全因死亡的复合终点发生率降低 46%。CANVAS 研究^[17]共纳入来自 30 多个国家的糖尿病病程大于 14 年、具有心血管疾病高危因素、高血压、超重及多种合并症的 2 型糖尿病患者 1 万余例,结果显示,与安慰剂组比较,SGLT2 抑制剂坎格列净组心源性死亡及因心力衰竭再住院的风险降低 22%。此类药物在最新的欧洲糖尿病、糖尿病前期与心血管疾病指南中得到强力推荐,超越二甲双胍成为合并心血管病或伴随心血管危险因素 2 型糖尿病患者的一线用药。

DAPA-HF 试验^[18]是一项具有里程碑意义的临床试验,是首个在 HFrEF 患者中评估 SGLT2 抑制剂对心衰预后影响的研究,此项国际多中心、平行组、随机、双盲试验纳入了 4 744 例 LVEF \leq 40%、有症状的 HFrEF (NYHA 心功能 II ~ IV 级)的患者,其中包括 2 型糖尿病(45%)和无糖尿病(55%)患者,随机分配至达格列净组或安慰剂组,同时给予指南推荐的心衰标准治疗,主要终点包括心血管死亡、心衰住院或因心衰急诊就诊,随访 3 年结果显示,达格列净可显著降低 HFrEF 患者病情恶化或死亡的风险,且与是否患有糖尿病无关。本研究纳入的患者均接受了指南推荐的心衰标准药物治疗,其中 94% 的患者接受了 ACEI/ARB 或 ARNI 治疗,96% 的患者应用了 β 受体阻滞剂治疗,在这样的受试者中取得主要复合终点和全因死亡率的降低具有十分重要的意义。DAPA-HF 研究将 SGLT2 抑制剂由糖尿病患者拓展到心衰患者,达格列净也由降糖药物“跨界”成为治疗 HFrEF 的药物。DAPA-HF 研究取得阳性结果是 HFrEF 药物治疗的重大进展,为改善心衰患者预后提供了一项新选择。

最近,加拿大心脏学会 (CCS) 与加拿大心衰学会 (CHFS) 对 2017 年加拿大心力衰竭指南进行了部分更新^[19],其中对于 SGLT2 抑制剂的推荐建议是最值得关注的要点之一。更新后的指南对于 SGLT2 抑制剂在心衰患者中的应用作出如下推荐建议:对于不合并糖尿病、LVEF \leq 40% 的轻中度心衰患者,推荐应用 SGLT2 抑制剂(如达格列净)以缓解心衰症状、改善生活质量并降低住院及心血管死亡风险(有条件推荐,高质量证据)。

三、鸟苷酸环化酶激活剂

维利西呱 (Vericiguat) 是一种口服的可溶性鸟苷酸环化酶激活剂。鸟苷酸环化酶主要存在于细胞膜和细胞质中。生物信使一氧化氮 (NO) 可激活可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC)-环鸟苷磷酸 (cGMP) 信号通路。在心血管系统中,NO-sGC-cGMP 信号通路在舒张血管、抗血管平滑肌细胞增生、抗血小板聚集等方面具有重要作用。维利西呱能在 NO 相对或绝对不足时直接和选择性地刺激 sGC-cGMP 信号通路,从而增加 cGMP 生成、减轻心脏重构、改善血管功能等。

最近发布的 VICTORIA 3 期试验^[20]纳入 5 050 例接受目前指南推荐心衰标准治疗且近期出现心衰恶化的 HFrEF 患者,随机接受目标剂量每日 10 mg 的维利西呱或安慰剂,结果显示,在中位随访时间的 10.8 个月内,维利西呱组 35.5% 的患者发生了主要终点事件,而安慰剂组为 38.5% ($HR = 0.90$, 95% CI 0.82 ~ 0.98, $P = 0.02$);绝对事件减少率为 4.2 个/100 个患者年;在维利西呱组和安慰剂组中,心衰住院的发生率分别为 27.4%、29.6%,心血管死亡发生率分别为 16.4%、17.5%,死亡或心衰住院的复合终点发生率分别为 37.9%、40.9%。维利西呱滴定至 10 mg 的安全性和耐受性良好,随访 12 个月时,维利西呱组中 89.2% 的患者达到了目标剂量。维利西呱通过增强循环 GMP 途径治疗心衰。此外,这种每日 1 次的药物易于滴定,且安全性和耐受性良好。该研究中纳入的是高危 HFrEF 患者,其结果为高危患者带来新的药物治疗希望。

Cenderitide 是一种新型双重鸟苷酸环化酶 (pGC-A/pGC-B) 激活剂,可使心衰患者的内源性心脏利钠肽增加。最近发布的一项 I 期临床试验^[21]在接受左心室辅助装置、病情稳定的心衰患者中比较单次皮下注射安慰剂、低剂量 (5 μ g/kg, $n = 8$) 或高剂量 (10 μ g/kg, $n = 8$) 的 Cenderitide,用药前后 24 h 内测定血浆 A 型利钠肽 (ANP)、B 型利钠肽 (BNP)、C 型利钠肽 (CNP) 和 cGMP 水平,结果发现,在皮下注射 Cenderitide 后 2 h,血浆 CNP 水平升高,且高剂量组较低剂量组升高持续时间更长、幅度更大;高剂量组和低剂量组血浆 ANP、BNP 均明显升高,高剂量组升高持续时间延长 4 h;皮下注射后 4 h,两组患者血浆 cGMP (pGC-A 和 pGC-B 的第二信使) 均升高,cGMP 与 ANP 及 BNP 的升高一致。Cenderitide 不仅直接激活 pGC-A 和 pGC-B,还可增加循环内源性 ANP 和 BNP,并促进 cGMP 的升高。Cenderitide 是新型作用靶点的心衰治疗药物,值得进一步关注。

四、正性肌力药物

Omecamtiv mecarbil (OM) 是一种新型选择性心肌肌球蛋白激活剂,通过与心肌肌球蛋白 ATP 酶催化区结合,可在不影响心肌细胞内钙浓度或心肌耗氧量的情况下增加心肌收缩力。Ⅱ期临床试验 COSMIC-HF 研究^[22]结果显示,与安慰剂比较,OM 可增加心脏的收缩时间和每搏输出量、降低心率、NT-proBNP 及左心室容积,且安全性和耐受性良好。正在进行的 GALACTIC-HF 研究^[23]是一项为随机、双盲、安慰剂对照的国际性多中心临床Ⅲ期研究,旨在评估指南推荐心衰标准治疗联合 OM 是否能降低 HFrEF 患者的心衰事件(心衰住院治疗和其他心衰紧急治疗)及心血管死亡风险,该研究纳入住院或 1 年内住院或急诊治疗的 HFrEF (LVEF ≤ 35%, NYHA 心功能Ⅱ~Ⅳ级)且均已接受指南推荐心衰标准治疗患者共 8 256 例,随机接受 OM 或安慰剂治疗,并逐渐滴定剂量,该研究拟在今年年底结束。GALACTIC-HF 研究是迄今为止在心衰治疗领域开展的最大规模Ⅲ期全球性心血管预后研究之一,结果值得期待。

综上所述,心衰是心血管领域快速崛起的研究热点。近年来,HFrEF 的药物治疗进展迅速,取得令人瞩目的成绩。随着心衰领域研究的不断进展和新型药物不断问世,慢性心衰的药物治疗逐渐向多靶点、多种作用机制迈进,心衰治疗将更加多元化、个体化,新型药物为改善患者预后带来新的希望。未来仍需深入探讨疾病的病理生理机制,探索更多更有针对性的药物治疗方法,从而改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients[J]. Eur Heart J, 2015, 36(30): 1990-1997.
- [6] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. Circulation, 2015, 131(1): 4-61.
- [7] 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.
- [8] Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(8): e003430.
- [9] Mentz RJ, Xu H, O'Brien EC, et al. PROVIDE-HF STUDY RESULTS: PATIENT-REPORTED OUTCOMES INVESTIGATION FOLLOWING INITIATION OF DRUG THERAPY WITH ENTRESTO (SACUBITRIL/VALSARTAN) IN HEART FAILURE[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11): 810.
- [10] Senni M, McMurray JJ, Wachter R, et al. Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(9): 1193-1202.
- [11] PIONEER-HF Investigators, Velazquez EJ, Morrow DA, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure[J]. N Engl J Med, 2019, 380(11): 1090.
- [12] Wachter R, Senni M, Belohlavek KJ, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study [J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(8): 998-1007.
- [13] Srivastava P, DeVore A, Hellkamp A, et al. IMPACT OF HEART FAILURE HOSPITALIZATION ON GUIDELINE-DIRECTED MEDICAL THERAPY PRESCRIBING PATTERNS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: AN ANALYSIS FROM CHAMP-HF[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11): 975.
- [14] Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(10): 1169-1186.
- [15] 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.
- [16] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)[J]. Circulation, 2017, 136(3): 249-259.
- [17] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7): 644-657.
- [18] 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.
- [19] O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFrEF, and Tafamidis in Amyloidosis[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(2): 159-169.
- [20] 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.
- [21] Ichiki T, Schirger J, Wanek JR, et al. CENDERITIDE: A NOVEL THERAPEUTIC TO INCREASE ENDOGENOUS CARDIAC NATRIURETIC PEPTIDES IN HEART FAILURE[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(11): 788.
- [22] 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.
- [23] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Omecamtiv Mecarbil in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of GALACTIC-HF[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(4): 329-340.

(收稿日期:2020-06-04)

(本文编辑:周三凤)