

慢性心力衰竭治疗进展

陈 晨 金惠根

【摘要】 慢性心力衰竭的治疗是心血管领域的难点,其经典治疗药物地高辛、伊伐布雷定、依普利酮已获得更多新证据支持其安全性和有效性。新型正性肌力药左西孟旦、血管加压素受体拮抗剂、多重神经内分泌阻滞剂、中医药、改善心肌代谢类药物可能为心力衰竭的治疗带来新希望。补铁治疗可以缓解合并贫血的心力衰竭患者的临床症状,并提高其生活质量。埋藏式心脏复律除颤器(ICD)、心脏再同步化治疗(CRT)需严格把握适应证,装置的优化和远程监测将使患者获益更多。射血分数保留的心力衰竭的治疗仍较困难,及时干预临床前舒张功能不全(PDD)极其重要。

【关键词】 慢性心力衰竭;治疗;进展

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.04.006

心力衰竭(心衰)是由于心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的临床综合征^[1-3],是各种心脏疾病的终末阶段,发病率高,患者的生活质量差,预后不良。本文就慢性心力衰竭(CHF)的药物及器械治疗新进展作一综述。

1 左室射血分数降低的心衰(HF-REF)

1.1 正性肌力药物

地高辛是最早应用于临床的正性肌力药物。DIG 试验证实,地高辛对心衰病死率的影响呈中性,使其逐渐退出一线药物行列。恶化的 CHF 即指经过标准的药物、器械治疗后仍有血流动力学紊乱和神经体液恶化而导致反复入院的 CHF。DIG 试验的回顾性分析表明,地高辛能够改善恶化的 CHF 患者的症状、体征以及心功能,降低全因住院率、心衰住院率^[4]。Bourge 等^[5]研究表明,地高辛可减少慢性收缩性心衰老年患者 30 d 全因入院率、心血管病及心衰入院率。故对于射血分数(EF)降低的高住院风险的患者,应予以地高辛治疗。静脉应用钙离子增敏剂左西孟旦治疗急性心衰是有效的,但重复使用左西孟旦治疗 CHF 的安全性及有效性尚需评估。基于现有的证据,专家共识认为,间歇或重复给予左西孟旦可用于维持晚期心衰患者病情的稳定^[6]。相关临床试验正在进行中。

1.2 利尿剂

血管加压素受体拮抗剂是一种新型利尿剂。稀释性低钠血症试验(DILIPO)证实,沙他伐坦(satavaptan)对 CHF 校正患者血钠和减轻体质量长期有效^[7]。Goldsmith 等^[8]发现,心衰患者在使用呋塞米的基础上加用托伐普坦是可以耐受且有效的,能更好地减轻容量负荷,使血钠水平上升^[9]。这提示在心衰常规利尿治疗无效的情况下,血管紧张素受体拮抗剂可能是有价值的。

1.3 神经内分泌阻滞剂

基于神经内分泌系统过度激活的理论, β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)以及醛固酮受体拮抗剂三药联用,即所谓的“金三角”,是目前 CHF 的基本治疗方案。Zannad 等^[10]证实了新型醛固酮受体拮抗剂依普利酮能减少轻度心衰患者的死亡率,且能减少螺内酯引起的男性乳房增大及不适等不良反应。在该研究的亚组分析中,高风险组的分组标准为:年龄 ≥ 75 岁、患糖尿病、肾小球滤过率估计值(eGFR) < 60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)、中位收缩压 < 123 mmHg。结果显示,所有高风险组患者经依普利酮治疗后血钾 > 5.5 mmol/L 的风险增加,但血钾 > 6.0 mmol/L 的风险以及因高钾血症住院或因不良事件停药的风险均未增加。依普利酮在所有亚组中都能有效减少主要复合终点,这进一步肯定了依普利酮的安全性及有效性^[11]。

Gheorghiade 等^[12]研究证实,在标准治疗基础

上加用直接肾素抑制剂阿利吉仑并不能降低心衰患者出院后 6 个月或 12 个月的心血管死亡率或心衰再住院率。

心衰新药 LCZ696 是血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制剂(ARNI)。脑啡肽酶可降解包括肾上腺髓质素、缓激肽和利钠肽等内源性血管活性肽,脑啡肽酶抑制剂可增加上述活性肽的血液浓度,从而对抗神经激素的过度激活效应。PARADIGM-HF 研究比较了 LCZ696 与依那普利治疗 CHF 的疗效,研究纳入 8 442 例 $EF \leq 40\%$ 的症状性 CHF 患者,并随机分为 LCZ696 组和依那普利组,中位随访时间为 27 个月。结果表明,LCZ696 组的复合主要终点(心血管死亡或心衰入院)较依那普利组显著降低(风险比 0.8, 95% CI: 0.73 ~ 0.87, $P < 0.001$),全因死亡率降低(风险比 0.84, 95% CI: 0.76 ~ 0.93, $P < 0.001$),心血管死亡率降低(风险比 0.80, 95% CI: 0.71 ~ 0.89, $P < 0.001$)。与依那普利相比,LCZ696 组患者的心衰再住院率降低、症状减轻、运动限制减少^[13]。

1.4 伊伐布雷定

Bui 等^[14]研究显示,在窦性心律和心房颤动的心衰患者中,快心室率与预后不良均独立相关。住院死亡率与心室率间呈 J 型曲线关系,最低死亡率出现在心室率 70 ~ 75 次/min。控制心率已成为 CHF 治疗的新靶标。伊伐布雷定是一种超极化激活的环核苷门控通道选择性抑制剂,能直接抑制窦房结冲动,减慢心率。Swedberg 等^[15]证实了伊伐布雷定可降低收缩性心衰患者的死亡率及再住院率,还可改善其左室功能和生活质量。该试验的后续分析表明,对于 $EF < 20\%$ 、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅳ级的严重心衰患者,以及 $EF > 20\%$ 、NYHA 分级为Ⅱ ~ Ⅲ级的普通心衰患者,使用伊伐布雷定后相对风险降低方面无明显差异^[16]。伊伐布雷定对于严重心衰患者同样有效,且与 β 受体阻滞剂联用的获益独立于 β 受体阻滞剂剂量的影响^[17]。

1.5 中医药

2014 中国心衰指南特别提及了中医药治疗心衰的价值^[3]。一项大型临床试验表明,在标准和优化治疗心衰的基础上联用芪苈强心胶囊,可显著降低 CHF 患者 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平^[18]。参附注射液^[19]、参麦注射液^[20]等中成药的系统评价也表明,中医药治疗可改善患者的临床

症状,增加活动耐量,改善血流动力学状态,甚至抑制心肌重构。中医药具有多靶点、多途径综合干预、毒副作用小等优点,但中医治疗心衰的辨证分型及标准尚未统一,且目前缺乏以病死率为主要终点的大规模临床试验。

1.6 改善心肌代谢类药物

心肌细胞的能量代谢障碍在心衰的发生、发展中可能起一定作用。氧化供能的底物由脂肪酸转变为葡萄糖后,产生每单位三磷酸腺苷(ATP)所需的耗氧量减少,代谢效率提高。曲美他嗪、辅酶 Q10 的荟萃分析显示,此类药物可使心衰患者显著获益^[21-23]。然而,目前尚缺少大样本前瞻性随机对照研究的证据。

1.7 补铁

心衰患者中缺铁的发生率约为 30% ~ 50%。心脏和外周肌肉功能障碍会导致患者预后不良,增加死亡风险。多项安慰剂对照、随机试验表明,给予心衰合并缺铁患者静脉补铁,对其运动能力、心功能分级、左室射血分数、肾功能以及生活质量均能产生有利影响^[24]。CONFIRM-HF 研究纳入 304 例铁蛋白 < 100 ng/mL 或铁蛋白 100 ~ 300 ng/mL 而转铁蛋白饱和度 $< 20\%$ 、且 B 型利钠肽(BNP)升高、 $EF \leq 45\%$ 的收缩性 CHF 患者,并随机分为静脉注射羧基麦芽糖铁(FCM)组和安慰剂组,随访时间为 52 周。结果显示,治疗 24 周后,FCM 组 6 min 步行距离比安慰剂组增加(33 ± 11) m, NYHA 心功能分级、生活质量、疲劳指数均有所改善,且与基线血红蛋白水平无关,治疗效果持续至 52 周。FCM 组因心衰恶化入院者显著减少,两组死亡和不良事件的发生无显著差异。这提示补铁可能缓解 CHF 患者的临床症状,并降低再住院率,提高生活质量^[25]。

1.8 非药物治疗

Tang 等^[26]研究证实了轻至中度心衰患者同样能从心脏再同步化治疗(CRT)中获益。各大心衰指南^[1-3]将 CRT 的适应证扩大到 NYHA 心功能分级Ⅱ ~ Ⅳ级。针对 CRT 治疗窄 QRS 波心衰的 EchoCRT 试验入选了 NYHA 心功能分级Ⅲ ~ Ⅳ级、 $EF < 35\%$ 、QRS 波 < 0.13 s 且心超证实左室不同步的患者。所有患者均置入 CRT,其中 404 例打开(CRT 组),405 例关闭(控制组)。终点事件为全因死亡和因心衰恶化入院。结果两组的终点事件发生率无显著差异,而 CRT 组与控制组的死亡率

有显著差异(11.1%对6.4%, $P=0.02$)^[27]。故对于窄 QRS 的患者,即使出现机械不同步收缩,也不建议置入 CRT。约有 30% 的患者接受 CRT 治疗后效果不明显。最佳房室、室间间期随时间而改变,重新编程这些时间间隔可能增加 CRT 有效性。SonR 算法能优化房室和室间传导时间间隔,已证实其有助于患者血流动力学的改善。RESPOND CRT 随机、双盲试验^[28]将评估 SonR 优化系统在安装 CRT 并置入心脏复律除颤器(CRTD)的心衰患者中的有效性和安全性。该试验将患者分为 SonR 优化组和通过心超优化组,随访至少 24 个月,为非劣效性评估。主要有效性终点为 NYHA 心功能分级和堪萨斯州生活质量评分的改善。IN-TIME 试验^[29]将近期置入埋藏式心脏复律除颤器(ICD)和 CRTD 的患者随机分为远程监测组和基础治疗组,主要观察指标是包括全因死亡、因心衰住院、NYHA 心功能分级以及患者自我评估综合评分。结果表明,远程监测组恶化综合评分较基础治疗组显著减少。

多项研究初步表明,肾动脉去交感神经术通过抑制交感神经过度激活,可改善心衰患者的临床症状及心肌形态和功能,是治疗心衰安全、有效的方法之一^[30]。

2 左室射血分数保留的心衰(HF-PEF)

HF-PEF 曾称为舒张性心衰,临床上有较多患者并存心室舒张及收缩功能障碍,故射血分数保留的心衰定义更为准确。遗憾的是,对 HF-REF 治疗有效的药物如 ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂均未能证实可以改善 HF-PEF 患者的预后和降低死亡率。Pitt 等^[31]研究证实,安体舒通治疗 HF-PEF 无明显获益。临床前舒张功能不全(pre-clinical diastolic dysfunction, PDD)定义为收缩功能正常伴舒张期功能障碍的无症状心衰^[32]。应合理应用心超和心脏磁共振(CMR)评估舒张功能,控制危险因素(冠状动脉疾病、高脂血症、代谢综合征、外周血管疾病和糖尿病等),以防止 PDD 进展为 HF-PEF。对于已经存在的 HF-PEF,目前的治疗主要是控制心衰症状(适度利尿)、控制已知对心室舒张功能有影响的病理生理因素,如降压、心房颤动复律、减轻心肌缺血(冠状动脉血运重建)等。通过环磷鸟苷(cGMP)上调,增加一氧化氮产生,以及使用利钠肽治疗 HF-PEF 可能是今后的研究方向。新药雷诺嗪(ranolazine)是一种晚钠电流抑制剂,它能增加钠钙

交换,增加细胞内钙清除,增强心肌舒张功能,有望成为 HF-PEF 的治疗药物。

3 展望

多重内分泌抑制剂获得了令人鼓舞的临床疗效。置入器械的使用和优化将增加患者获益。骨髓干细胞治疗心衰的疗效尚存在争议。基因治疗如 S1PR1 基因、AAV1/SERCA2a 基因、微小 RNA 等的研究有望开启心衰治疗新篇章。中医药潜在的临床价值及具体作用机制尚待发掘。

参 考 文 献

- [1] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(16): e147-e239.
- [2] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14(8): 803-869.
- [3] 中华医学会心血管病分会, 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 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [4] Ambrosy AP, Butler J, Ahmed A, et al. The use of digoxin in patients with worsening chronic heart failure: reconsidering an old drug to reduce hospital admissions[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(18): 1823-1832.
- [5] Bourge RC, Fleg JL, Fonarow GC, et al. Digoxin reduces 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic systolic heart failure[J]. Am J Med, 2013, 126(8): 701-708.
- [6] Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives; an expert panel consensus[J]. Int J Cardiol, 2014, 174(2): 360-367.
- [7] Aronson D, Verbalis JG, Mueller M, et al. Short- and long-term treatment of dilutional hyponatraemia with satavaptan, a selective arginine vasopressin V2-receptor antagonist: the DILIPO study[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(3): 327-336.
- [8] Goldsmith SR, Gilbertson DT, Mackedanz SA, et al. Renal effects of conivaptan, furosemide, and the combination in patients with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2011, 17(12): 982-989.
- [9] Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with

- heart failure and systolic dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2011, 17 (12): 973-981.
- [10] 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.
- [11] Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(17): 1585-1593.
- [12] Gheorghiad M, Böhm M, Greene SJ, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(11): 1125-1135.
- [13] 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.
- [14] Bui AL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, et al. Admission heart rate and in-hospital outcomes in patients hospitalized for heart failure in sinus rhythm and in atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(4): 567-574. e6.
- [15] 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.
- [16] Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study)[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113 (3): 497-503.
- [17] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(22): 1938-1945.
- [18] Li X, Zhang J, Huang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(12): 1065-1072.
- [19] 侯雅竹, 毛静远, 王贤良, 等. 参附注射液治疗心力衰竭的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(3): 292-299.
- [20] 侯雅竹, 毛静远, 王贤良, 等. 参麦注射液治疗心力衰竭疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2010, 10(8): 939-945.
- [21] Zhang L, Lu Y, Jiang H, et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(10): 913-922.
- [22] Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 268-275.
- [23] Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. *Heart*, 2011, 97(4): 278-286.
- [24] Cohen-Solal A, Leclercq C, Deray G, et al. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure[J]. *Heart*, 2014, 100(18): 1414-1420.
- [25] Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(11): 657-668.
- [26] Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(25): 2385-2395.
- [27] Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15): 1395-1405.
- [28] Brugada J, Brachmann J, Delnoy PP, et al. Automatic optimization of cardiac resynchronization therapy using SonR-rationale and design of the clinical trial of the SonRtip lead and automatic AV-VV optimization algorithm in the paradigm RF SonR CRT-D (RESPOND CRT) trial[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(4): 429-436.
- [29] Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 583-590.
- [30] 王真, 张瑞岩. 经导管去肾交感神经治疗慢性心力衰竭[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(4): 239-242.
- [31] 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.
- [32] Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(5): 407-416.

(收稿: 2015-02-03 修回: 2015-05-27)

(本文编辑: 孙雯)