

心力衰竭药物治疗进展

杨洁 张凤如 沈卫峰

【摘要】 尽管心力衰竭的管理和治疗策略取得了较大进展,但其发病率及死亡率仍较高。其中急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)更是临床上的危急重症,若不及时抢救,死亡率极高。近年来,有关 AHF 的药物治疗研究逐渐增多,在改善呼吸困难等症状及挽救终末器官功能上均有一定的疗效。

【关键词】 心力衰竭;心功能;治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.06.004

随着人口老龄化加速,冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压等发病率升高,以及心血管疾病患者生存时间的延长,心力衰竭(HF)患病率也逐年升高,因此,及时掌握 HF 的药物治疗进展十分重要。

1 血管活性药物

1.1 松弛素(Recombinant human relaxin-2)

1926 年由 Frederick 等首先发现,1930 年被分离并命名为松弛素。动物实验及临床研究均证实,松弛素作为一种肽类激素具有增加心输出量和肾灌注量及减低体循环阻力等作用^[1-3]。它主要通过与其家族肽类受体(RXFP1)结合,激活基质金属蛋白酶,使内皮素(ET)分解;同时,激活一氧化氮活酶(NOS),产生 NO 而发挥扩血管作用。对灌注过血管紧张素 II 后的大鼠再给予松弛素,能增加心输出量,降低体循环血管阻力,改善动脉顺应性。松弛素还能抑制血管紧张素 II 引起的胶原沉积及大鼠心肌纤维增生。临床研究发现,HF 患者动脉和心室内松弛素基因表达上调,血清松弛素代偿性增加。松弛素增高可抑制 ET-1 的活性,并调节血管紧张素 II 的作用,故给予 HF 患者外源性松弛素可能具有潜在的治疗作用。

Pre-RELAX-AHF 研究^[4]纳入 234 例发病 16 h 内住院的急性心力衰竭(AHF)患者,分别持续 48 h 静脉滴注松弛素 10、30、100、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或安慰剂,随访 180 d。结果显示:该药能显著改善 AHF 患者呼吸困难症状。试验组的低血压发生率比对照组

组高,但收缩压不低于 80 mmHg,且停用松弛素后血压即可恢复。该研究还提示,30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 松弛素疗效最佳。剂量用至 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,会出现肌酐升高和持续性肾功能受损的表现,原因可能是高浓度的松弛素使受体下调,从而激活了血管扩张的负反馈机制^[5]。RELAX-AHF 研究^[6]对来自 11 个国家 96 个中心的 1 161 例患者随机分组,给予持续 48 h 静脉滴注松弛素 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或等量安慰剂治疗。结果显示,松弛素可明显改善呼吸困难症状,且减少利尿剂使用和减轻外周水肿,缩短住院天数,但 60 d 内心源性死亡率及 HF 或肾功能不全再入院率无显著差异。然而,松弛素组 180 d 内全因死亡率显著下降。该结果说明,松弛素可以显著改善 AHF 患者的症状,减少 180 d 内总死亡率,且安全性较好。

综合分析 Pre-RELAX-AHF 研究和 RELAX-AHF 研究的数据发现,松弛素可显著改善 AHF 患者 180 d 预后,降低血清肌钙蛋白 T、N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)、肌酐、胱抑素 C、谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平,提示松弛素具有多器官功能保护作用^[7-8]。

1.2 奈西立肽(Nesiritide)

奈西立肽为重组的人 B 型利钠肽,能扩张血管,降低心脏前、后负荷,在增加心排量的同时不加快心率,同时还能拮抗神经内分泌过度激活及改善心肌重构^[9]。ASCEND-HF 试验纳入 7 141 例 AHF 患者,结果显示,在常规治疗基础上加用奈西立肽可明显改善呼吸困难的症状,且对肾功能无不良影响^[10]。

1.3 乌拉立肽(Ularitide)

乌拉立肽具有利尿、排钠、减轻心脏负荷的作用。SIRIUS II 研究纳入 221 例失代偿 HF 患者,结果显示,在常规治疗基础上加用乌拉立肽,能显著降低肺毛细血管楔压(PCWP)、改善患者呼吸困难症状。同时,高剂量组乌拉立肽还可降低循环血管阻力、增加心输出量。不良反应主要是剂量依赖性低血压。SIRIUS II 研究还发现,连续 24 h 静脉滴注乌拉立肽 15 ng/(kg·min)还可显著降低 AHF 患者血清尿素氮,对肾脏功能有保护作用^[11]。

1.4 卡培立肽(Carperitide)

卡培立肽是重组人 A 型利钠肽。已有研究证明,其对慢性 HF 患者有显著疗效。COMPASS 研究^[12]纳入 1 832 例收缩压 ≥ 120 mmHg 的 AHF 患者。静脉滴注卡培立肽单药治疗后,83.2%患者症状改善,且安全性较好,不良反应主要为低血压。临床研究显示,卡培立肽降低 PCWP、增加心输出量等方面均优于尼可地尔^[13]。因此,卡培立肽有望成为治疗不伴有低血压的 AHF 患者的一线药物。

1.5 Cinaciguat

Cinaciguat 是一种新型的可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,具有潜在的血管扩张作用,且不影响肾小球滤过率。最近的一项包括 139 例 AHF 患者的随机、双盲、对照、II 期临床研究结果显示,Cinaciguat 较安慰剂能显著降低 PCWP,增加心输出量^[14-15],但因该药有较严重的不良反应,限制了其临床应用。

2 正性肌力药

2.1 左西孟旦(Levosimendan)

左西孟旦为钙增敏剂,在增加心肌收缩力的同时并不增加心肌耗氧,较少诱发心律失常。与多巴酚丁胺相比,左西孟旦能更好地改善血流动力学^[16-17],目前临床上应用已较为普遍。

2.2 Omecamtivmecarbil(OM)

OM 是一种选择性心肌细胞肌球蛋白激动剂,其通过延长心室射血时间而增加心排量,故不引起心肌耗氧增加^[18-20]。包括 613 例 AHF 患者的 ATOMIC-AHF II 期临床试验显示,高剂量 OM 较安慰剂显著改善呼吸困难,且其延长射血时间和增加收缩压的作用呈明显的剂量依赖性,两组不良事件无显著差别。该药可以提高心脏的工作效率,而不影响钙离子的稳定和总的心肌耗氧量^[21]。但是,

延长心脏收缩期会缩短心脏的舒张期,如患者有心肌缺血,则可能产生不良反应。另外,OM 的最佳剂量、治疗持续时间以及适宜目标人群仍有待进一步研究。

2.3 Istaroxime

Istaroxime 通过刺激肌浆网钙离子释放,抑制心肌细胞的钠钾泵而增加收缩作用^[22]。包括 120 例 AHF 患者的 HORIZON-HF 研究结果显示,Istaroxime 连续静脉滴注 6 h 能快速降低 PCWP,增加心输出量^[23]。后期数据分析发现,它还能降低心脏舒张期室壁僵硬度,改善心脏舒张功能^[24]。

3 其他

3.1 LCZ696

LCZ696 为首个血管紧张素受体-内啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor blocker-neprilysin inhibitor, ARNI),其化学结构包含内啡肽酶抑制剂 (NEPI) AHU377 及血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 缬沙坦,两者通过反应连接在一起共同发挥药理作用。缬沙坦可舒张血管,抑制心脏重构;AHU377 则可通过抑制内源性利钠肽的降解而发挥扩张血管、减轻心脏前负荷的作用。

体外实验发现,LCZ696 较缬沙坦具有更强的剂量依赖性抗纤维化及心肌肥厚的作用^[25]。此外,给心功能不全大鼠补充外源性 LCZ696 后,心室肥厚明显改善^[26]。Hegde 等^[27]比较了 LCZ696 与 NEPI、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 联合制剂 omapatrilat 对高血压模型大鼠的作用,发现两者的降压效能相似,但 LCZ696 组血管性水肿发生率明显降低。ACEI 可减少缓激肽降解,导致体内缓激肽堆积引起血管性水肿。LCZ696 则可有效地避免血管源性水肿的发生。I 期和 II 期临床试验结果显示,LCZ696 引起的血压降低完全可以耐受,且可减少心肌耗氧,提示其具有潜在的心肌保护作用。Solomon 等^[28]将 LCZ696 应用于射血分数保留的 HF (HFpEF) 患者,发现口服 LCZ696 (200 mg、2 次/d),随访 36 周,LCZ696 较缬沙坦更显著降低 NT-proBNP 水平,且血压和左房容量显著减低。

PARADIGM-HF 试验^[29]入选 8 442 例射血分数降低的 HF (HFrEF) 患者,随机给予 LCZ696 (200 mg、2 次/d)或依那普利 (10 mg、2 次/d),平均随访 3.5 年。结果显示,LCZ696 组较依那普利组

降低 HF 死亡或再住院率 20% 及降低全因死亡率 16%, 有显著统计学差异。尽管 LCZ696 组低血压的发生率要高于依那普利组, 但高血钾、肾功能不全、干咳等不良事件发生率均更低^[30]。有学者指出, 即使是正接受最佳疗法的患者, 也可以考虑使用。为了进一步证实 LCZ696 在 HF 治疗中的作用, 正在进行的 PARAGON-HF 试验拟将 LCZ696 应用于 HFpEF 患者。

3.2 阿利吉仑(Aiskiren)

阿利吉仑是肾素抑制剂, 早期的研究显示其对部分高血压患者的降压效果优于安慰剂组。ASTRONAUT 是一项多中心、随机、双盲、对照试验, 入选 1 615 例住院治疗的 HF 患者, 结果显示阿利吉仑组 NT-proBNP 水平显著下降, 但 6 个月和 12 个月心源性死亡率及 HF 再入院率无明显降低^[31]。不良事件例如高血钾、低血压及肾功能损害, 阿利吉仑组高于安慰剂组。然而, 在最近发表的 ASTRONAUT 试验数据再分析中, 发现阿利吉仑能使不伴有糖尿病的 HF 患者有明显获益, 12 个月内心源性死亡、再入院率、全因死亡率明显减少^[32]。阿利吉仑能否在不伴有糖尿病的 HF 患者治疗中占有一席之地, 还有待更多的临床试验证实。

3.3 TRV027

在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)的下游是两条信号通路: G 蛋白信号通路和 β -arrestin 细胞信号通路。 β -arrestin 使 AT1R 与 G 蛋白解偶联, 抑制血管紧张素 II 的作用。TRV027 位于 AT1R 的 β -arrestin 结合域肽段, 有抑制 RAAS 活性的作用。早期犬 HF 模型表明, TRV027 可逆性降低血压且不影响肾功能^[33]。I 期临床试验显示其具有良好的安全性和耐受性^[34], 目前 II 期临床试验正在进行。TVR027 这一作用于 AHF 病理生理核心机制的药物能否在将来大放异彩, 让我们拭目以待。

参 考 文 献

[1] Jeyabalan A, Shroff SG, Novak J, et al. The vascular actions of relaxin[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 612: 65-87.
[2] Conrad KP. Maternal vasodilation in pregnancy: the emerging role of relaxin [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301(2): 267-275.
[3] Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, et al. Intravenous

recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability and pharmacodynamic trial [J]. *J Card Fail*, 2009, 15(3): 182-190.
[4] Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase II b study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9673): 1429-1439.
[5] Svendsen AM, Zalesko A, Konig J, et al. Negative cooperativity in H2 relaxin binding to a dimeric relaxin family peptidoreceptor 1 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 296(1-2): 10-17.
[6] Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9860): 29-39.
[7] Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2): 196-206.
[8] Cotter G, Milo O, Davison BA. Increased mortality after an acute heart failure episode: new pathophysiological insights from the RELAX-AHF study and beyond [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(1): 19-30.
[9] 王 君, 郑兴. 心力衰竭新药的临床研究 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(2): 72-74.
[10] O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(1): 32-43.
[11] Lüss H, Mitrovic V, Seferovic PM, et al. Renal effects of ularitide in patients with decompensated heart failure [J]. *Am Heart J*, 2008, 155(6): 1012. e1-e8.
[12] Nomura F, Kurobe N, Mori Y, et al. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide as a first-line drug for acute heart failure syndrome with preserved blood pressure: COMPASS: Carperitide Effects Observed Through Monitoring Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure Study [J]. *Circ J*, 2008, 72(11): 1777-1786.
[13] Hattori H, Minami Y, Mizuno M, et al. Differences in hemodynamic responses between intravenous carperitide and nicorandil in patients with acute heart failure syndromes [J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(3): 345-351.
[14] Erdmann E, Semigran MJ, Nieminen MS, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(1): 57-67.
[15] Gheorghiade M, Greene SJ, Filippatos G, et al. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator: results from the randomized, controlled, phase IIb COMPOSE programme in acute heart failure syndromes [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14

- (9);1056-1066.
- [16] Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Int J Cardiol*, 2010,138(3):281-289.
- [17] 边长勇,尹宗宪,李 涛,等. 左西孟旦治疗射血分数正常充血性心力衰竭患者的短期疗效[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(3):192-194.
- [18] Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure[J]. *Science*, 2011,331(6023):1439-1443.
- [19] Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtivmecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2011,378(9792):676-683.
- [20] Teerlink JR, Clarke CP, SaikaliKG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtivmecarbil: a first-in-man study[J]. *Lancet*, 2011,378(9792):667-675.
- [21] Valentova M, von Haehling S. An overview of recent developments in the treatment of heart failure: update from the ESC Congress 2013 [J]. *Expert OpinInvestig Drugs*, 2014,23(4):573-578.
- [22] 张凤如. 急性心力衰竭内科治疗现状与展望[J]. *国际心血管病杂志*, 2011,38(6):339-341.
- [23] Gheorghiade M, Blair JE, Filippatos GS, et al. Hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(23):2276-2285.
- [24] Shah SJ, Blair JE, Filippatos GS et al. Effects of istaroxime on diastolic stiffness in acute heart failure syndromes: results from the hemodynamic, echocardiographic, and neurohormonal effects of istaroxime, a novel intravenous inotropic and lusitropic agent: a randomized controlled trial in patients hospitalized with heart failure (HORIZON-HF) trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(6):1035-1041.
- [25] Von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: novel therapeutic concepts to combat heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013,6(3):594-605.
- [26] Pham AQ, Patel Y, Gallagher B, et al. LCZ696 (angiotensin-neprilysin inhibition): the new kid on the heart failure block? [J]. *J Pharm Pract*, 2015,28(2):137-145.
- [27] Hedge LG, Yu C, Renner T, et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011,57(4):495-504.
- [28] 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 randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9851): 1387-1395.
- [29] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16 (7): 817-825.
- [30] Filippatos G, Farmakis D, Parissis J, et al. Drug therapy for patients with systolic heart failure after the PARADIGM-HF trial: in need of a new paradigm of LCZ696 implementation in clinical practice[J]. *BMC Med*, 2015,13:35.
- [31] Gheorghiade M, Bohm 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.
- [32] Maggioni AP, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Effect of aliskiren on post-discharge outcomes among diabetic and non-diabetic patients hospitalized for heart failure: insights from the ASTRONAUT trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (40): 3117-3127.
- [33] Boerrigter G, Soergel DG, Violin JD, et al. TRV120027, a novel β -arrestin biased ligand at the angiotensin II type I receptor, unloads the heart and maintains renal function when added to furosemide in experimental heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2012,5(5):627-634.
- [34] Soergel DG, Subach RA, Cowan CL, et al. First clinical experience with TRV027: pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013,53(9):892-899.

(收稿:2015-04-07 修回:2015-07-15)

(本文编辑:丁媛媛)