

射血分数保留型心力衰竭的药物治疗进展

张侃迪 刘东升 张俊峰

【摘要】 射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)是心力衰竭的一种特殊类型,尚缺乏确切有效的特异性治疗药物或方法,目前主要采用经验性治疗。该文主要介绍 HFpEF 的药物治疗新进展。

【关键词】 心力衰竭;射血分数保留;射血分数减低

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.01.002

随着人口老龄化加剧、心肌梗死存活率上升以及心力衰竭(心衰)患者寿命的延长,我国心衰患者人数已达 450 万,且还在不断增长^[1]。流行病学调查显示,在所有心衰患者中射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)占比高达 50%,据估计目前全球大约有 1 300 万 HFpEF 患者^[2]。

1 HFpEF 的临床及流行病学特点

HFpEF 患者往往具有典型的心衰症状或体征,伴利钠肽水平的升高,超声心动图提示存在结构性心脏病(左室肥厚或左室扩大)或者舒张功能障碍,但无收缩功能障碍即左室射血分数(LVEF)≥50%。HFpEF 的住院率和死亡率与射血分数减低型心力衰竭(HFrEF)相近,但也有临床研究显示,HFpEF 患者的临床结局较 HFrEF 好,但更易发生非心源性死亡^[3]。HFpEF 的危险因素包括:年龄>70 岁、女性、高血压、脉压差增大、糖尿病、慢性肾功能不全、左室肥厚、心房颤动、吸烟、近期体质量增加等^[4]。对 HFpEF 患者进行心肌活检显示其心肌结构、功能和信号通路发生改变,这些改变包括心肌细胞肥大和间质纤维化,心肌僵硬度增加,环磷酸鸟苷蛋白激酶 G 水平下调。在心血管系统相关的病因学方面,HFrEF 常见于缺血性心肌病,而 HFpEF 则多与高血压或心脏瓣膜病相关。

2 HFpEF 的药物治疗

目前尚无明确有效的 HFpEF 治疗药物,临床常用的 HFrEF 药物包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)、β 受体

阻滞剂,经临床研究证实均未使 HFpEF 患者明显获益,醛固酮受体拮抗剂尚存争议。

2.1 磷酸二酯酶 V 抑制剂

HFpEF 常伴有肺动脉高压(PAH),且预后不良。83%的 HFpEF 患者合并 PAH,且肺动脉压力和右室功能障碍都是 HFpEF 患者死亡的独立预测因子^[5-6]。磷酸二酯酶 V 型抑制剂可抑制磷酸二酯酶-5 活性,减少环磷酸鸟苷(cGMP)的分解,松弛血管平滑肌,扩张血管,其代表药物包括西地那非、伐地那非和他达拉非,是临床治疗 PAH 的一线药物。RELAX 研究发现,西地那非连续治疗 24 周没有改善 HFpEF 患者的运动能力或临床状态^[7]。一项前瞻性欧洲注册研究纳入 421 例典型特发性 PAH 患者、139 例非典型特发性 PAH 患者和 226 例合并 PAH 的 HFpEF(PH-HFpEF)患者,结果显示,在启动针对 PAH 的治疗后,各组在基线至治疗 12 个月期间的运动能力和利钠肽水平均有改善,但 PH-HFpEF 患者的治疗效果较其他两组差^[8]。然而,由于缺乏足够临床证据,依照 PH-HFpEF 管理建议,目前的指南并不支持对 PH-HFpEF 患者常规使用 PAH 靶向药物治疗。

2.2 内皮素受体拮抗剂

内皮素-1 是由 21 个氨基酸组成的多肽,由心肌和血管平滑肌产生,具有强有力的正性肌力和收缩血管进而升压的作用,同时也可导致水钠滞留,激活对心脏有害的神经激素系统,促进心肌肥厚和重构,对心衰产生不利的生物学和病理生理学影响。既往有动物研究发现内皮素受体拮抗剂能够降低心肌肥厚和心肌功能障碍大鼠的左室肥厚程度,抑制其收缩功能的进行性损害,延长大鼠的生存期^[9]。但迄今为止,关于内皮素受体拮抗剂的临

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科

通信作者:张俊峰,E-mail:jfzhang_dr@163.com

床试验未观察到明显的临床获益,内皮素受体拮抗剂包括波生坦(Bosentan)、恩拉生坦(Enrasentan)和达卢生坦(Darusentan)在内的研究均提示内皮素受体拮抗剂未使心衰患者的死亡率及住院率有所改善,并可能导致早期体液潴留和心衰恶化^[10]。西他生坦(Sitaxsentan)虽然可提高 HFpEF 患者的运动耐受性,但是未使 HFpEF 患者左室质量和舒张功能改善^[11]。

2.3 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂

可溶性鸟苷酸环化酶是 NO-sGC-cGMP 信号通路上发挥关键作用的一种酶,在心血管系统发挥舒张血管、排钠利尿等作用。VICTORIA 临床 III 期试验结果提示鸟苷酸环化酶激动剂维利西呱(Vericiguat)可降低 HFrEF 患者心衰的住院风险和心血管疾病死亡风险^[12],随访 10.8 个月,主要终点事件减少了 4.2/100 人·年,降低了 HFrEF 患者短期内心衰加重的风险,且安全性和耐受性均较好^[13]。两个全球性随机、双盲、安慰剂对照试验 PATENT 及 CHEST 的结果均证明了鸟苷酸环化酶激动剂利奥西呱(Riociguat)在治疗 PAH 和慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)中的有效性。

SOCRATES-PRESERVED 研究显示经维利西呱治疗 12 周尽管未对 HFpEF 患者的 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平和左房容积产生显著影响,但使 HFpEF 患者的生活质量明显改善^[14]。因此,鸟苷酸环化酶激动剂可能对 HFpEF 患者有益,其疗效有待进一步研究。

2.4 单硝酸异山梨酯

小型随机交叉试验 NEAT-HFpEF 研究^[15]发现,与安慰剂组对比,单硝酸异山梨酯治疗并未改善 HFpEF 患者的 6 min 步行试验距离、NT-proBNP 水平或生活质量。相反,单硝酸异山梨酯组每日活动时间却显著减少,且随治疗剂量的增加而降低,这可能与 HFpEF 患者的心室收缩功能增强、自主神经功能障碍及压力感受器敏感性改变等因素有关。

2.5 伊伐布雷定

EDIFY 研究^[16]是评估伊伐布雷定减慢心率是否能改善 HFpEF 患者心功能的随机、双盲、安慰剂对照试验,共评估 171 例(伊伐布雷定组 87 例、安慰剂组 84 例)LVEF $\geq 45\%$ 的心衰患者的治疗效果,结果显示伊伐布雷定组的心率得到明显控制,但是伊伐布雷定组在研究的主要终点(舒张早期二尖瓣

血流速度与舒张早期二尖瓣环运动速度的比值、6 min 步行试验的距离和血浆 NT-proBNP 水平)未见改善,其他次要终点也没有观察到有意义的变化,该研究提示使用伊伐布雷定降低心率并不能改善 HFpEF 患者的预后。

2.6 螺内酯

TOPCAT 研究^[17]是观察螺内酯对 HFpEF 患者疗效的随机双盲试验,共有 3 445 例 LVEF $\geq 45\%$ 有症状的心衰患者接受螺内酯或安慰剂治疗。试验的主要终点是心血管原因死亡、心脏骤停后复苏和因心衰住院。平均随访 3.3 年后,螺内酯组 1 722 例患者中 320 例(18.6%)达到主要终点,安慰剂组 1 723 例中 351 例(20.4%)达到主要终点(RR=0.89,95%CI: 0.77~1.04, $P=0.14$)。螺内酯组单纯因心衰的住院率明显低于安慰剂组,而主要复合终点事件的发生率无明显差异,即从总体上来看螺内酯没有显著减少全因死亡率,也没有减少全因住院率。螺内酯组的血清肌酐水平升高,其高钾血症的发生率相对增加了 1 倍(18.7%对 9.1%)。该研究中美洲(包括北美与南美)受试者的主要事件发生率明显高于俄罗斯与格鲁吉亚受试者(11.5/100 人·年对 2.4/100 人·年),亚组分析结果显示,在美洲患者中,螺内酯组与安慰剂组相比,主要复合终点、心血管死亡率和因心衰住院率均显著下降,而螺内酯治疗对俄罗斯及格鲁吉亚患者预后无显著影响^[18]。同时,美洲患者的年龄、体质量指数(BMI)和 LVEF 均高于俄罗斯及格鲁吉亚患者,这提示部分 HFpEF 患者可以从螺内酯治疗中获益。

为了明确螺内酯对于 HFpEF 的疗效,SPIRIT 研究(NCT02901184)和 SPIRIT-HF 研究(EudraCT2017-000697-11)正在进行中,拟重新评估螺内酯对 LVEF $\geq 40\%$ 的心衰患者的疗效。

2.7 沙库巴曲缬沙坦

沙库巴曲缬沙坦是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI),它在抑制脑啡肽酶的同时抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,起到排钠利尿、舒张血管等作用。PARAGON-HF 是全球范围内针对 HFpEF 患者规模最大的临床研究,结果提示,与缬沙坦相比,ARNI 未能降低 HFpEF 患者由心血管病死亡和心衰住院组成的复合终点的发生率,但亚组研究发现在接受 ARNI 治疗的 HFpEF 患者中,患者的 LVEF 越低,ARNI 治疗的获益越大^[19],

这可能为 ARNI 在射血分数中间值型心衰 (HFmEF) 中的应用提供了方向。女性 HFpEF 患者使用 ARNI 的获益比男性更大,主要是因心衰住院减少^[20]。此外,ARNI 组在纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级改善、堪萨斯城心肌病问卷 (KCCQ) 临床评分改善 >5 分等次要终点方面也明显优于缬沙坦组^[19]。

虽然在 LVEF $\geq 45\%$ 的心衰患者中,ARNI 相比缬沙坦没有显著降低心衰住院和心血管死亡的风险,但是在 LVEF $< 57\%$ 的患者和女性患者 2 个亚组中观察到了显著的临床获益,且这两部分人群占总体人数的近 70%。此外,相比缬沙坦,ARNI 可使 HFpEF 患者的 NT-proBNP 降低 19%,而女性以及 LVEF $< 57\%$ 的 HFpEF 患者在 NT-proBNP 的下降方面没有更大的临床获益^[21]。

PARAGON-HF 研究结果并没有完全否定 ARNI,而是提示 ARNI 对于 HFpEF 的疗效存在异质性,这可能与 HFpEF 疾病本身的异质性有关,未来需要进一步甄别 ARNI 在 HFpEF 中的最大获益人群。

2.8 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 是一种主要负责在近端肾小管中回收过滤葡萄糖的重要蛋白,而 SGLT-2 抑制剂的作用则是降低肾小管重吸收葡萄糖的能力,增加葡萄糖在尿液中的排泄,包括达格列净、恩格列净、卡格列净。CVD-REAL 研究是首个评估接受 SGLT-2 抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者心血管结局的大型真实世界研究^[22],该研究纳入超过 30 万例 2 型糖尿病患者,结果发现无论患者有无基础心血管病,相比其他降糖药物,SGLT-2 抑制剂均能降低由心衰住院和全因死亡构成的主要复合终点的发生率,其中心衰住院率降低 39%。DAPA-HF 研究观察达格列净对于非糖尿病的心衰患者预后的影响,随访 8 个月后发现,达格列净可使 HFrEF 患者心血管病死亡或因心衰恶化住院的复合终点发生率减少 26%,提示非糖尿病的 HFrEF 患者也可从中获益^[23],继续随访至 18 个月后发现,达格列净不仅可以减少首次事件的发生,还可以降低复发事件^[24]。

目前,评估 SGLT-2 抑制剂对于 HFrEF 治疗获益是否可以扩展到 HFpEF 患者的平行临床试验正在进行中 (NCT03057951 和 NCT03619213)。

3 展望

HFpEF 患者的病因不尽相同,随着病程的进

展,HFpEF、HFmEF 及 HFrEF 之间也可互相转化。一项前瞻性、多中心队列研究显示,约有 9.6% 的 HFpEF 患者在 1 年内转为 HFmEF 或 HFrEF,其余的患者没有发生类似转化,前者 4 年内的死亡风险较后者增加了 2 倍,而利钠肽水平是该转化的独立预测因子 (OR = 3.20, 95% CI: 1.42~7.25, $P = 0.005$),提示利钠肽水平相对较高的 HFpEF 患者,短期内由 HFpEF 向 HFmEF 或 HFrEF 进展的可能性更大,且预后更差^[25]。通过对这部分人群的随访和研究,也许有助于进一步了解 HFpEF 的病理生理机制,制定相应的治疗策略。

迄今为止,还没有抗心衰药物能够改变 HFpEF 的自然病程,很多新型抗心衰药物针对 HFpEF 患者的临床试验也没有得到满意的结果。临床病因和病理生理机制的异质性,HFpEF 可向 HFmEF 及 HFrEF 转化等因素,都提示 HFpEF 的复杂性。对此,葛均波院士提出将 HFpEF 依据表型分为血管疾病相关 HFpEF、心肌病相关 HFpEF、右心和肺动脉疾病相关 HFpEF、瓣膜病和心律失常相关 HFpEF、心脏外疾病相关 HFpEF 等 5 大类^[26],并在不同表型的 HFpEF 患者中进行针对性的治疗和研究。深入理解 HFpEF 的病理生理机制,依照不同病因对 HFpEF 进行分类入组开展新的临床试验,将为 HFpEF 的治疗带来希望。

参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220
- [2] Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure[J]. Card Fail Rev, 2017, 3(1):7-11
- [3] Poppe KK, Squire IB, Whalley GA, et al. Known and missing left ventricular ejection fraction and survival in patients with heart failure: a magnetic meta-analysis report[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(11):1220-1227.
- [4] Singh A, Mehta Y. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): implications for the anesthesiologists[J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2018, 34(2):161-165.
- [5] Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(2):284-286.
- [6] Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2014, 35(48):3452-3462.
- [7] 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.
- [8] Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(4):368-378.
- [9] Willette RN, Anderson KM, Nelson AH, et al. Enrasentan improves survival, limits left ventricular remodeling, and preserves myocardial performance in hypertensive cardiac hypertrophy and dysfunction[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 38(4):606-617.
- [10] Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-term effect of endothelin receptor antagonism with bosentan on the morbidity and mortality of patients with severe chronic heart failure: primary results of the enable trials[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(5):317-326.
- [11] Zile MR, Bourge RC, Redfield MM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of sitaxsentan to improve impaired exercise tolerance in patients with heart failure and a preserved ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2014, 2(2):123-130.
- [12] Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. Baseline features of the victoria (vericiguat global study in subjects with heart failure with reduced ejection fraction) trial[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(12):1596-1604.
- [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] 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 patients with preserved ef (socrates-preserved) study[J]. Eur Heart J, 2017, 38(15): 1119-1127.
- [15] Ambrosio G, Carluccio E, Ferratini M. The neat-hfpef study [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2017, 18(2):87-91.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (topcat) trial[J]. Circulation, 2015, 131(1): 34-42.
- [19] Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2019, 381(17):1609-1620.
- [20] McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from paragon-hf [J]. Circulation, 2020, 141(5):338-351.
- [21] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in heart failure with preserved ejection fraction[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(5):372-381.
- [22] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with sglt-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the cvd-real 2 study[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(23):2628-2639.
- [23] McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (dapa-hf)[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(5):665-675.
- [24] Vieira JL, Mehra MR. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med, 2020, 382(10):972-973.
- [25] Park JJ, Park CS, Mebazaa A, et al. Characteristics and outcomes of hfpef with declining ejection fraction[J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(2):225-234.
- [26] 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:2020-02-21 修回 2020-08-04)

(本文编辑:丁媛媛)