

射血分数降低的心力衰竭药物治疗进展

李旭 赵兴胜

【摘要】 射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF) 严重影响患者生活质量与生存率。目前血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂、正性肌力药物 Omecamtiv mecarbil、铁剂及盐酸曲恩汀等药物在 HFrEF 的治疗中发挥重要作用, 其中部分药物已广泛应用, 部分尚处于研究阶段。随着研究深入, HFrEF 的药物治疗方案有望不断优化, 为改善患者的预后和生活质量带来更多可能。

【关键词】 射血分数降低的心力衰竭; 药物治疗; 心力衰竭

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.004

心力衰竭 (心衰) 是各种心脏疾病的严重表现及终末阶段, 随着人口平均寿命的延长, 以及心血管慢性疾病诊疗水平的提高, 心衰患病率不断增加。中国心衰的疾病经济负担将愈发沉重, 1 项中国相关流行病学调查数据显示, ≥ 35 岁的成年人群中, 心衰的患病率为 1.3%, 其中射血分数保留的心衰 (HFpEF)、射血分数轻度降低的心衰 (HFmrEF) 和射血分数降低的心衰 (HFrEF) 的患病率分别为 0.3%、0.3% 和 0.7%, HFrEF 人群庞大^[1]。

1 HFrEF 的临床及流行病学特点

HFrEF 的临床表现与其他类型心衰非常相似, 但其主要病因有所不同。HFpEF 主要病因为心脏瓣膜病、高血压, 而 HFrEF 为缺血性心肌病。在欧洲心衰登记 (EHFS) 中, HFrEF 比 HFmrEF、HFpEF 更易发生心源性死亡; 在前瞻性、多中心的中国心衰登记中, HFrEF 住院死亡率明显高于 HFpEF。已有研究指出 HFrEF 患者的 5 年生存率低于混合型心衰患者 (包括 HFrEF、HFmrEF、HFpEF 和无射血分数评估的心衰患者)^[2]。中国心衰中心联盟心力衰竭医疗质量报告 (2022 年) 指出, HFrEF 患者院外随访期间改善预后的药物使用率随出院时间的延长呈下降趋势, 改善预后的药物使用达标率近年有所提高, 但仍与指南要求存在一定差距^[3]。因此确保所有 HFrEF 患者在诊断后进行规律的随访管理和规范的治疗至关重要。

2 药物治疗探索

HFrEF 由于射血分数和每搏输出量的减少, 心脏为代偿会出现结构异常, 激活神经体液、细胞和分子机制后, 进一步引发心脏容量过载、交感神经活性增加、心肌重构及炎症反应, 使心功能愈加恶化, 最终导致预后不良。临床相关药物及非药物治疗目的均在于阻止或中断上述恶性循环。目前 HFrEF 的药物治疗已有较为明确的策略, 且不断涌现出新型药物, 预后得到显著改善。

2.1 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

沙库巴曲缬沙坦是全球首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (ARNI) 类药物, 抑制血管紧张素的同时, 通过对脑啡肽酶的抑制, 加强内源性利尿肽的血管舒张作用, 从而实现多途径的抗心衰作用。PARADIGM-HF 研究^[4]发现, 与依那普利组相比, ARNI 组 HFrEF 患者心衰住院风险降低 21%, 全因死亡风险降低 16%, 生存质量显著改善, 安全性良好。随后的 PIONEER-HF 研究^[5]补充证实了 ARNI 在急性失代偿心衰患者中的安全性及有效性, 但该研究以氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 作为替代终点, 还需以临床事件为终点的更大规模试验来加以验证。PARADISE-MI 研究^[6]结果虽然显示急性心肌梗死患者早期进行 ARNI 治疗, 并未比血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类药物有更显著的临床获益, 但随着随访期的延长, 2 组累积主要事件发生率的生存曲线分离明显, 从而体现了 ARNI 类药物的渐进性改善作用, 治疗时间越长, 获益越多。

作者单位: 014060 包头医学院 (李旭); 010010 呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院心内科 (赵兴胜)
通信作者: 赵兴胜, E-mail: zhaoxs1121@163.com

Martens 等^[7]对因 I 类适应证接受沙库巴曲缬沙坦治疗,且配备有远程遥测功能植入式心律转复除颤器(ICD)或心脏再同步化治疗(CRT)的 HFrEF 患者进行回顾性分析,发现使用沙库巴曲缬沙坦治疗与较低程度的室性心律失常相关,可能与心脏逆向重构有关。

中国心力衰竭诊断及治疗指南 2024 强调对纽约心脏病协会(NYHA)心功能 II、III 级的 HFrEF 患者,推荐使用 ARNI 降低心衰的发病率及死亡率(I 类推荐, A 级证据)。对 NYHA 心功能 II、III 级,接受 ACEI/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)治疗仍有症状的 HFrEF 患者,推荐使用 ARNI 替代 ACEI/ARB,以进一步降低心衰发病率及死亡率(I 类推荐, B 级证据)^[8]。

2.2 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是新型的口服降糖药物,通过抑制钠依赖的葡萄糖转运体 SGLT2 的表达,阻止肾脏对葡萄糖的重吸收,使过量的葡萄糖从尿液中排出,从而达到降糖目的^[9]。

EMPA-REG OUTCOM 研究^[10]证实了在标准治疗的基础上, SGLT2 抑制剂恩格列净可为 2 型糖尿病合并心血管疾病患者带来心血管获益,恩格列净组较安慰剂组显著降低主要复合心血管终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中)的发生及因心衰住院的风险。CVD-REAL 研究^[11]将新使用 SGLT2 抑制剂的患者与新使用其他降糖药物的患者倾向评分匹配后发现,使用 SGLT2 抑制剂的患者因心衰住院的风险降低 39%,心血管死亡风险降低 51%,全因死亡风险降低 51%。该研究为 SGLT2 抑制剂在临床实践中的心血管获益提供了真实世界证据。随后相继发布的 CANVAS 研究^[12]及 DECLARE TIMI 58 研究^[13]补充证实了其他 SGLT2 抑制剂(卡格列净及达格列净)在 2 型糖尿病患者心血管保护方面的作用。

与以上研究不同的是, DAPA-HF 研究^[14]将非糖尿病患者纳入试验人群,发现在心衰标准治疗基础上,加用达格列净可显著降低心衰人群心血管死亡以及心衰恶化风险,且治疗越久,获益越大,且获益程度与糖尿病患者一致。DAPA-HF 研究证实,无论是否合并糖尿病,达格列净均能够改善 HFrEF 患者的主要复合终点,包括降低心血管死亡、因心衰住院和因心衰急诊就医的风险。这一研究结果将 SGLT2 抑制剂的应用从降糖领域拓

展至心衰领域,为 HFrEF 患者的治疗提供了新的选择和策略。2020 年 EMPEROR-Reduced 研究^[15]进一步证实了恩格列净在 HFrEF 患者中的显著疗效。最近公布的 EMPACT-MI 试验^[16]结果提示恩格列净可能对急性心肌梗死后的心衰患者有益,为这一患者群体的治疗提供了一定的参考。

2022 年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏学会(AHA)的心衰管理指南中推荐 SGLT2 抑制剂用于心衰风险期(A 期)患者,是唯一可在此阶段使用的药物(IA 类推荐),可全程应用于心衰治疗的所有阶段。对于 HFrEF 患者, SGLT2 抑制剂适用于所有慢性症状者,无论是否合并糖尿病(IA 类推荐);对于 HFmrEF 和 HFpEF 患者, SGLT2 抑制剂均为推荐的治疗药物(2a 类推荐)^[17]。

2.3 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂

维立西呱是首个上市的用于心衰治疗的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂,是一氧化氮(NO)-sGC-环鸟苷酸(cGMP)信号通路上的关键酶,有改善血管内皮功能、减轻心肌重构、改善心脏功能等作用。

VICTORIA 研究^[18]证实了维立西呱显著降低 HFrEF 患者心血管死亡或因心衰住院的复合终点事件的发生风险。该研究为慢性心衰恶化事件高风险的 HFrEF 患者提供了新的治疗选择,为开发用于 sGC 靶点的其他药物提供了参考,特别是在 NO 信号通路及 sGC 相关方面,为未来心衰的基础研究提供了新思路。

在 2022 年 AHA/ACC/美国心力衰竭协会(HFSA)心力衰竭管理指南中,对于 NYHA 心功能 II~IV 级、有症状的慢性 HFrEF 患者,在接受了指南指导的药物治疗(GDMT)后仍有症状,且发生心衰恶化事件风险高(即近期因心衰住院或 B 型利尿钠肽水平升高)者,推荐使用维立西呱以降低心血管死亡和因心衰住院的风险^[17]。

2.4 正性肌力药物

Omecamtiv mecarbil 是新型的心肌肌球蛋白激活剂,其通过选择性激活心肌肌球蛋白,增加心肌收缩力,从而改善心脏功能。GALACTIC-HF 研究^[19]显示, Omecamtiv mecarbil 组主要复合终点事件(心血管死亡或首次心衰事件)发生率为 31.1%,安慰剂组为 35.5%。在心血管死亡方面,2 组差异无统计学意义。但 Omecamtiv mecarbil 降低了因心衰住院或急诊就医的风险。这些结果表明

Omecamtiv mecarbil 在一定程度上改善了 HFrEF 患者的预后。既往那些用于增强心肌收缩功能的药物,不但未能改善心衰患者的预后,反而导致其死亡率上升。HFrEF 的根本问题在于心肌收缩功能的减弱。Omecamtiv mecarbil 独特之处在于其仅延长了心衰患者收缩期的射血时间,而未改变频率,并且增加了肌球蛋白与肌动蛋白头部的结合数量。理论上,Omecamtiv mecarbil 与其他正性肌力药物有所不同,不会导致心肌耗氧量的增加以及心律失常事件的发生,在心衰患者中使用具有安全性,而且与当前心衰患者的标准治疗不存在冲突。期待后续更多相关临床研究数据公布。

2.5 铁剂

铁缺乏在心衰患者中是极为常见的合并症,高达 50% 的门诊患者受其影响。铁缺乏与运动能力下降、身体健康状况不佳以及生活质量降低有关^[20]。2022 年 IRONMAN 研究^[21]表明静脉铁剂治疗心衰的长期获益及安全性,该研究主要终点为因心衰住院及心血管死亡的复合事件。结果显示异麦芽糖酐铁组和常规治疗组之间在主要研究终点发生风险上的差异无统计学意义,在安全性方面,长期静注铁剂,也未增加感染风险。该研究为了减少新型冠状病毒感染(COVID-19)的影响,对 COVID-19 流行前 6 个月的随访分析显示,异麦芽糖酐铁组首要终点发生率明显低于常规治疗组,异麦芽糖酐铁组较常规治疗组再住院及死亡的风险下降 24%。IRONMAN 研究表明对缺铁的 HFrEF 和 HFmrEF 患者静注铁剂可降低因心衰入院率,改善生活质量,该研究随访时间较长,同时证实了静脉铁剂治疗的长期安全性。但未来尚需进一步研究探究,这些获益是否适用于全部心衰患者,包括 HFpEF 或无症状左心室功能障碍患者。截至目前,口服铁剂是否具有类似获益尚未明确,且当前静脉铁剂治疗仅能平衡来源不明的体内铁的丢失。探究导致心衰患者出现铁缺乏的病理生理机制具有重要意义,一旦确定了具体机制,便可以针对性地应用特定疗法进行干预,从而对抗铁缺乏的病理过程,阻止疾病进展。

最新公布的 HEART-FID 研究^[22]是全球迄今为止最大的 1 项关于 HFrHF 合并缺铁患者的临床研究,该研究结果显示,与接受安慰剂治疗的患者相比,接受静脉注射羧基麦芽糖铁(FCM)的患者在复合终点[12 个月全因死亡率、12 个月因心衰

入院次数及从基线到 6 个月的 6 min 步行距离试验(6MWD)的变化]的各个指标上都呈现一定程度的改善,但未能明确显示 FCM 的显著优势。

目前 2023 欧洲心脏病学会(ESC)的心衰指南中已经指出对于合并铁缺乏的 HFrEF 患者静脉铁剂治疗可以改善症状和提高生活质量(ⅠA 类推荐),且可能降低因心衰住院风险(Ⅱa 类推荐, A 级证据)^[23]。这提示在临床实践中,临床医师应定期检测心衰患者的缺铁情况,从改善症状、生活质量和减少因心衰住院的角度,评估获益与风险后,可考虑给予铁剂治疗。但在改善心血管死亡方面,既往研究未能带来明确的临床获益,期待未来有更多的研究进一步揭示静脉铁剂治疗在 HFrEF 患者中的作用和价值。

2.6 盐酸曲恩汀

心脏重构是心衰的关键病理机制,低氧诱导因子-1(HIF-1)调控的下游基因能通过多种机制改善缺血,再生心肌细胞。HIF-1 的表达依赖细胞内铜离子水平,盐酸曲恩汀(INL-1)在低剂量下作为铜伴侣可恢复细胞内铜离子水平,激活 HIF-1 下游基因的表达。临床前研究表明,在 HFrEF 动物模型中,低剂量 INL-1 具有逆转心肌纤维化、再生心肌细胞、逆转心脏重构及改善心脏功能的作用^[24]。

TRACER-HF 研究^[25](NCT03875183)是 1 项关于 INL-1 的Ⅱa 期临床研究,该研究主要指标为 INL-1 组较安慰剂组 NT-proBNP 从基线到第 12 周的变化;次要指标为 INL-1 组较安慰剂组心脏重构指标、6MWD、堪萨斯城心肌病患者生活质量汇总评分(KCCQ-OSS)从基线到第 12 周的变化。与安慰剂组相比,治疗第 4 周,300 mg 组 NT-proBNP 显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。INL-1 各剂量组心脏重构指标、6MWD 和 KCCQ-OSS 评分均呈现持续改善趋势,在重度心衰患者(基线左室射血分数 $\leq 30\%$)中,从 INL-1 治疗中的获益更加显著,且 INL-1 对血压和心率的影响无统计学意义,不良反应发生率低,治疗耐受性良好。该研究为 INL-1 的Ⅲ期临床研究提供了良好的基础。目前临床上现有心衰药物对血压及心率的不良反应限制了其在临床中的应用,若 INL-1 疗效在Ⅲ期临床研究中得到进一步证实,射血分数降低以及重度降低的心衰患者可从中获益。

3 小结

近年来, HFrEF 的治疗取得了显著的进展,新

型药物如 ARNI、SGLT2 抑制剂显著改善了患者的预后,一定程度上降低了心血管死亡和因心衰住院的风险,但疗效仍然有限。如今,全球正在研究的心衰药物,其靶点丰富多样,药物类型更是日益多元化,基因疗法、细胞疗法等也逐步涉足心衰领域,期待随着药物研究的进展及对心衰病理机制的更深入理解,心衰的治疗能够早日实现更大的突破。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3272-3287.
- [3] 心血管健康联盟, 中国老年医学学会心电与心功能分会, 心衰中心联盟专家委员会. 中国心衰中心联盟心力衰竭医疗质量报告(2022年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(6):557-568.
- [4] McMurray JJV, 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] Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(6):539-548.
- [6] Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(6):1040-1048.
- [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] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3):235-275.
- [9] 付祥雯, 孙慧. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂在射血分数保留的心力衰竭治疗中的应用[J]. *国际心血管病杂志*, 2024, 51(3):156-159.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [16] Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(16):1455-1466.
- [17] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.
- [18] 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.
- [19] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):105-116.
- [20] von Haehling S, Ebner N, Evertz R, et al. Iron deficiency in heart failure: an overview[J]. *JACC Heart Fail*, 2019, 7(1):36-46.
- [21] Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10369):2199-2209.
- [22] Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(11):975-986.
- [23] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3627-3639.
- [24] Lu J, Pontré B, Pickup S, et al. Treatment with a copper-selective chelator causes substantive improvement in cardiac function of diabetic rats with left-ventricular impairment[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:28.
- [25] Crystal P. Copper-boosting agent promising for low ejection fraction heart failure—early-phase study analysis suggests potential for remodeling[N]. *Med Page Today*, 2023-10-10.

(收稿:2024-07-25 修回:2024-11-29)

(本文编辑:洪玮)