·综 述·

急性心力衰竭药物治疗临床研究新进展

郑 刚
（天津市第三中心医院分院心内科，天津 300250）

摘要：急性心力衰竭（AHF）是心脏慢性疾病的急性发作，其发病率、死亡率均较高，严重影响患者的生活质量，增加经济负担。本文主要综述 AHF 治疗药物研究进展以及射血分数降低心力衰竭（HFrEF）的药物治疗，以期为临床治疗提供新的依据。

关键词：急性心力衰竭（AHF）；药物；临床治疗
中图分类号：R541.6^{+}1；R972^{+}.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）04-0276-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.04.011

New progress on the drug therapy of acute heart failure

ZHENG Gang
（*Department of Cardiology, Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, China*）

Abstract: Acute heart failure（AHF） is an acute attack of chronic heart disease, which has high morbidity and mortality, the quality of life is seriously affected and the economic burden of patients is increased. This review summarizes the research progress of AHF therapeutic drugs and treatment drugs for HFrEF, in order to provide a new basis for clinical reference.

Key words: acute heart failure（AHF）; drug; treatment

心力衰竭（HF）是由于心脏的收缩功能和/（或）舒张功能发生障碍，不能将静脉回心血量充分排出心脏，导致静脉血液淤积，动脉血液灌注不足，从而引起心脏循环障碍症候群，此种障碍症候群集中表现为肺部淤血、腔静脉淤血。急性心力衰竭（AHF）是指心脏慢性疾病的急性发作，绝大多数患者表现为突然出现急性呼吸困难，50% 患者的原发疾病是慢性 HF；另外 50% 可能患有未确诊并持续存在的心脏疾病[1]。AHF 的发病率、死亡率都非常高，严重影响患者的生活质量。不断开展相关的临床研究，积累循证医学的证据，有助于提高临床诊治水平。本文回顾相关研究资料，综述 AHF 药物治疗最新临床研究。

1 治疗药物应用评价

收稿日期：2017-08-31；修回日期：2018-01-05
作者简介：郑 刚，科主任，主任医师，教授，研究方向：心力衰竭及高血压的诊断和治疗。

与短效呋塞米（速尿）相比，长效袢利尿剂阿佐塞米可以显著改善慢性 HF 患者心脏交感神经活性（CSNA），但对死亡率的影响尚不清楚。Kasama 等[2]研究纳入 108 例患者，通过采用倾向评分匹配法比较阿佐塞米和呋塞米的疗效，多变量 Cox 回归分析（调整了年龄、非 β 受体阻断剂治疗、受损的 CSNA）结果显示，呋塞米治疗是心源性死亡事件的独立预测因子［风险比（HR）= 2.624，P = 0.034］；生存曲线（Kaplan Meier）分析显示，应用阿佐塞米的患者非心源性死亡率显著高于呋塞米组（P < 0.05），提示，在降低死亡率方面，阿佐塞米比呋塞米更佳。

一项前瞻性、多中心、观察性队列研究评估了急诊 AHF 患者的袢利尿剂治疗时间和临床结局之间的关系，记录患者从就诊到呋塞米给药（D2F）时间即从患者去急诊科就诊到首次静脉注射呋塞米的时间，其中 D2F 时间< 60 min 的患者被定义为早期治

疗组，结果显示，1 291 例 AHF 患者在 24 h 内接受了呋塞米静脉注射治疗，D2F 中位时间为 90 min，481 例患者（37.3%）为早期治疗组。与非早期治疗组相比，早期治疗组的住院死亡率明显降低（P = 0.002）；多元分析也显示，早期治疗与较低的住院死亡率具有相关性［比值比（OR）= 0.39，P = 0.006］。该研究结果提示，对急诊科就诊的 AHF 患者，采用早期静脉注射袢利尿剂治疗可以显著降低住院死亡率 [3]。ATHENA-HF 研究旨在评价高剂量螺内酯在 AHF 患者中的安全性及有效性 [4]，该研究共纳入来自 22 家中心的 360 例患者并进行随机分组，所有患者年龄均≥ 21 岁，且至少存在一种淤血迹象或症状，患者均为基线期未接受或仅接受低剂量螺内酯治疗者。结果显示，高剂量螺内酯治疗并未改善 AHF 患者的主要及次要终点，可能由于给药剂量不合适、入选标准不恰当等所致。这提示，对 AHF 患者，尤其是存在利尿剂不能耐受的患者，高剂量螺内酯的疗效仍需进一步研究明确。

重组人松弛素 -2 是一种血管扩张药物，临床上常用于 HF 患者呼吸困难，降低 HF 恶化死亡率，但临床疗效仍不确定。RELAX-AHF-2 研究共涉及 34 个国家 6 600 例 AHF 患者，研究分为安慰剂组与干预组，分别在标准治疗基础上接受为期 48 h 的安慰剂或重组人松弛素（一日 30 g/kg）治疗 [5]，结果显示，两组患者的主要终点事件（180 d 出现心血管病死亡及干预 5 d 内出现 HF 加重）的发生率并无显著差异（分别为 8.7% 对 8.9%，6.9% 对 7.7%，P = 0.97）；次要终点事件（心血管病死亡及因 HF 或肾衰竭再住院的复合终点及全因死亡）的发生率也无差异；与安慰剂相比，早期静脉应用血管扩张剂重组人松弛素并不能改善 AHF 患者的临床结局。提示，对于 AHF 的本质及其最合适的治疗方法有必要进行重新思考。

多巴酚丁胺与米力农是临床常用的正性肌力药物，用于治疗 AHF 具有一定疗效。为了评估多巴酚丁胺与米力农治疗 AHF 患者对短期出院后死亡率的影响，King 等 [6] 进行了一项倾向评分加权回顾性队列研究，该研究共纳入 500 例有 HF 病史且因 AHF 住院接受多巴酚丁胺或米力农治疗的成年患者，结果显示，多巴酚丁胺治疗组及米力农治疗组分别有 55 例（18%）和 23 例（12%）患者在随访期间死亡［相对危险度（RR）= 1.27，P = 0.360］，多巴酚丁胺组心血管病死亡的 RR 为 1.49（P = 0.214），HF 恶化死亡的 RR 为 2.55（P = 0.035）；研究观察至出院 15 d，各种原因导致的死亡率分析显示存在一定差异（P < 0.10）。提示，接受多巴酚丁胺与米力农治疗的 AHF 患者中，多巴酚丁胺短期死亡率较高。

在 AHF 患者中，早期使用静脉血管扩张剂，可以缓解心脏壁压力，减少潜在的心肌损伤，从而有利于患者的预后。乌拉立肽作为一种新型血管扩张剂，是存在于血浆及尿液中的内源性利钠肽家族成员之一 [7]。TRUE-AHF 研究共纳入 2 157 例 AHF 患者随机接受乌拉立肽或安慰剂治疗，结果显示，乌拉立肽组 236 例（21.7%）患者出现心血管病死亡，安慰剂组 225 例（21.0%）患者出现心血管病死亡，两组差异无统计学意义（P = 0.75）；但乌拉立肽组收缩压和 N- 末端 B 型钠尿肽前体（NT-proBNP）水平较安慰剂组下降更为显著（P < 0.001），然而，两组患者输液过程中心肌肌钙蛋白 T 水平的变化无明显差异，提示，对于 AHF 患者，使用乌拉立肽可产生良好的生理效应，但短期治疗并不会影响临床复合终点或降低长期心血管病死亡率 [8]。

心肌 H_2 受体（H_2R）活化可促进心脏纤维化和凋亡，使用组胺 H_2 受体阻断剂（H_2RA）可缓解 HF 症状；然而，H_2RA 的使用与 HF 的发生及左心室形态学纵向变化之间的关系尚未明确。Leary 等 [9] 对来自动脉粥样硬化种群研究（MESA）的 6 378 例患者进行了一项多中心前瞻性观察研究，结果显示，在平均 11.2 年的随访过程中，236 例患者发生了 HF，基线使用 H_2RA 与不使用的患者相比，HF 事件风险降低了 62%（P = 0.02）；H_2RA 的使用与每搏输出量相关（P < 0.05），但和左心室射血分数之间没有关联，提示，H_2RA 的使用可减少 HF 事件风险，且随着时间的推移，H_2RA 使用者中左心室较少出现年龄相关性形态学变化。

抗癌小分子药物 JQ1 是一种治疗 HF 的有效药物，而 JQ1 的作用靶点是一种癌症治疗新靶点溴结构域蛋白 4（BRD4）。BRD4 在心肌细胞肥厚发病过

程中介导了病理基因反式激活并发挥了关键性作用，提示，该蛋白也可能在HF中具有重要作用。Priti等[10]研究首先通过小鼠模型试验证实JQ1对高血压持续状态以及心肌梗死之后出现的HF具有一定疗效[9]。为进一步证明该药对人HF的潜在治疗作用，Duan等[11]利用人诱导性多功能干细胞（iPSCs）产生的心肌细胞（iPSCs-CM）进行研究，结果显示，JQ1可以阻断内皮素-1（ET-1）诱导所致的心肌细胞肥厚，且具有剂量依赖性。提示，JQ1有望用于人类HF患者治疗。此外，该研究还发现，JQ1通过抑制BRD4从而阻断常见的病理基因反式激活，其中涉及与心肌炎症以及纤维化相关的核转录因子-κB和转化生长因子-β信号转导。提示，使用JQ1抑制BRD4的同时还可阻止心肌炎症和纤维化，从而有效治疗HF。

HF患者常需联合降压药物和利尿剂共同治疗，但对于植入除颤器或起搏器的HF患者，即使接受多种治疗方案，患者死亡率仍然非常高。新药cimaglermin可作为心脏的生长因子发挥作用，其能通过与心肌表面的人表皮生长因子受体（HER）2和HER4结合，帮助心肌进行损伤后自我修复。Parry等[12]进行的一项研究纳入40例HF患者并随机分为cimaglermin组或安慰剂组，结果显示，与安慰剂组相比，cimaglermin组患者心脏泵血的能力持续增强，且心脏功能于治疗28 d达到最大增幅，疗效可持续90 d，最常见的不良反应为头痛和恶心。提示，cimaglermin可能为HF的潜在治疗药物。

关于AHF中吗啡的应用，临床也应引起警惕。一项纳入6 516例患者的研究确定了短期死亡率与急诊确诊AHF患者静脉应用吗啡之间的关系，患者根据急诊留观期间吗啡的使用情况被分为静脉注射吗啡治疗组（n = 416）和未静脉注射吗啡治疗组（n = 6 100），该研究的主要终点为30 d全因死亡率，次要终点为不同中间时间点的死亡率、住院死亡率和住院时间（LOS），结果显示，与未静脉注射吗啡治疗组比较，静脉注射吗啡治疗组患者30 d全因死亡率更高（20%对12.7%，P = 0.017）；虽每一个中间时间点的死亡率两组均有所增加，但静脉注射吗啡治疗组3 d内死亡率较高（8%对2.5%，P = 0.014），然而两组住院死亡率和住院时间组间差异无统计学意义。提示，AHF患者静脉注射吗啡可增加30 d全因死亡率[13]。

2 射血分数降低心力衰竭（HFrEF）的药物治疗

目前推荐使用的血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体阻断剂（ARB）和/（或）β受体阻断剂可有效治疗HFrEF，并能显著降低患者的猝死风险。一项来自于欧洲11个国家69个中心涉及2 516例HF患者的研究调查分析了ACEI、ARB和/（或）β受体阻断剂的使用剂量及其与疗效的关系[14]。结果显示，2 100例HFrEF患者中，应用剂量低于药物推荐剂量（ACEI/ARB和β受体阻断剂）50%者，可能导致死亡风险及因HF住院率增加；使用剂量达到或超过推荐剂量的患者，与使用剂量达到推荐剂量50%～99%的患者相比，死亡风险和/（或）因HF住院率相当。提示，与使用剂量达到或超过推荐剂量的HFrEF患者相比，应用剂量低于药物推荐剂量50%的患者，死亡和/（或）因HF住院的风险更大。

Shen等[15]对1995至—2014年期间进行的12项临床研究中收集的40 195例HFrEF患者资料进行分析，结果显示，研究期间发生3 583起猝死事件，大部分为高龄以及女性患者，多数伴有缺血性HF并且心脏功能较差。经ACEI、ARB和/（或）β受体阻断剂的干预后，患者的猝死率下降了44%（P = 0.03），其中患者的90 d累积猝死发生率也由2.4%降至1%；此外，新诊断的HF患者猝死率与长期HF患者相当。提示，HFrEF患者接受药物干预后，患者猝死率显著下降，为证实药物治疗对改善HF累积死亡率的益处提供了证据。

根据HFrEF患者具体情况调节血管活性药物的个性化治疗方案，可以更好地对动脉后负荷进行控制。Wohlfahrt等[16]对HFrEF患者进行了血管活性药物用于HF治疗的滴定研究，该研究通过采用脉搏波、波分离以及动脉储备模型评估中央主动脉波形，采用6 min步行距离评估疗效。结果显示，研究初期，与经治疗未获得改善的患者相比，经治疗获得改善的患者主动脉压力波搏动较高（P < 0.05）；治疗后，功能改善的受试者主动脉压力搏动明显下降，而功能没有获得改善的受试者中并未观察到类似的显著

改变（$P < 0.05$）；传统的肱动脉袖带压力评估显示，基线期和治疗时动脉负荷的差异并不明显。提示，主动脉压力波搏动增加以及治疗后的搏动显著减少与接受血管扩张剂滴定的 HFrEF 患者功能改善有关。中央主动脉波形分析有助于 HFrEF 患者更好地接受个性化的血管活性药物治疗。

3 结语

综上可知，高剂量螺内酯治疗并未能改善 AHF 患者的主要及次要终点；早期静脉应用血管扩张剂重组人松弛素并不能改善 AHF 患者的临床结局。在降低 HF 患者死亡率方面，阿佐塞米比呋塞米更有效。与米力农相比，多巴酚丁胺与较高的短期出院死亡率相关。在急诊科就诊的 AHF 患者，采用早期静脉注射袢利尿剂治疗可以显著降低住院死亡率；静脉注射吗啡可增加 30 d 全因死亡率。使用乌拉立肽可产生良好的生理效应，但短期治疗并不会影响临床复合终点或降低长期心血管病死亡率。此外，针对 HFrEF 患者的治疗，有临床证据显示，与应用剂量达到或超过推荐剂量的 HFrEF 患者相比，给药剂量低于推荐剂量（ACEI/ARB 和 β 受体阻断剂）50% 的患者，死亡和 /（或）HF 住院的风险似乎更大。HFrEF 患者接受药物干预后在猝死率显著下降，这一发现为证实药物治疗对改善 HF 累积死亡率的益处提供了依据。而中央主动脉波形分析，有助于 HFrEF 患者更好地接受个性化的血管活性药物治疗。未来，H_2RA、cimaglermin 和 JQ1 有望成为 AHF 的潜在治疗药物，具有一定前景。

参考文献：

[1] Wang GG, Wang SJ, Qin J, *et al*. Characteristics, management, and outcomes of acute heart failure in the emergency department: a multicenter registry study with 1-year follow-up in a Chinese cohort in Beijing[J]. Chin Med J（Engl）, 2017, 130(16): 1894-1901.

[2] Kasama S, Toyama T, Kurabayashi M. Comparative effects of long and short-acting loop diuretics on mortality in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2017, 244(10): 242-244.

[3] Matsue Y, Damman K, Voors AA, *et al*. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(25): 3042-3051.

[4] Butler J, Anstrom KJ, Felker GM, *et al*. Efficacy and safety of spironolactone in acute heart failure: the ATHENA-HF randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Cardiol, 2017, 2(9): 950-958.

[5] Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, *et al*. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(6): 800-809.

[6] King JB, Shah RU, Sainski-Nguyen A, *et al*. Effect of inpatient dobutamine versus milrinone on out-of-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(6): 662-672.

[7] 郑刚. 治疗心力衰竭新的药物和希望[J]. 世界临床药物, 2016, 37(9): 643-648.

[8] Packer M, O'Connor C, John JV, *et al*. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure[J]. N Engl J Med, 2017, 376(20): 1956-1964.

[9] Leary PJ, Tedford RJ, Bluemke DA, *et al*. Histamine H_2 receptor antagonists, left ventricular morphology, and heart failure risk: the MESA study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(13): 1544-1552.

[10] Priti A, Jonathan DB, Charles YL, *et al*. BET bromodomains mediate transcriptional pause release in heart failure[J]. Cell, 2013, 154(3): 569-582.

[11] Duan Q, McMahon S, Anand P, *et al*. BET bromodomain inhibition suppresses innate inflammatory and profibrotic transcriptional networks in heart failure[J]. Sci Transl Med, 2017, doi: 10.1126/scitranslmed.aah5084.

[12] Parry TJ, Ganguly A, Troy EL, *et al*. Effects of neuregulin GGF2（cimaglermin alfa）dose and treatment frequency on left ventricular function in rats following myocardial infarction[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 796(2): 76-89.

[13] Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, *et al*. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry[J]. Chest, 2017, 152(4): 821-832.

[14] Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, *et al*. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study[J]. Eur Heart J, 2017, 38(24): 1883-1890.

[15] Shen L, Jhund PS, Petrie MC, *et al*. Declining risk of sudden death in heart failure[J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 41-51.

[16] Wohlfahrt P, Melenovsky V, Redfield MM, *et al*. Aortic waveform analysis to individualize treatment in heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(2): e003516.

（责任编辑：雷　玲）