【应用评价】 · 综 述 ·

慢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：近年慢性心力衰竭（CHF）的药物治疗策略已从强心剂、利尿剂和扩血管药物等治疗方式转变为以神经激素抑制疗法为核心的治疗策略，临床治疗目标已不仅仅局限于改善患者的症状与提高患者生活质量，更关注针对心肌重构机制，以防止和延缓心肌重构的发展，有效降低 CHF 患者的住院率和死亡率。本综述回顾相关研究，系统评价各类药物的临床应用。

关键词：慢性心力衰竭（CHF）；肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）抑制剂；β 受体阻断剂
中图分类号：R541.6；R972+.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)05-0354-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.05.014

Clinical research progress of drug therapy for chronic heart failure

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

Abstract: In recent years, the drug therapy strategy of chronic heart failure（CHF） has been changed from the cardiac stimulator, diuretic and vasodilator into the core of neurohormonal therapy. The CHF treatment objective is not only to improve the symptoms and life quality of patients, but also to reconfigurate the myocardial function. In order to prevent and delay the development of myocardial remodeling, and reduce the hosptitalization rate and mortality of CHF patients effectively. This review describes the relevant studies of cardiovascular drugs and their clinical application.

Key words: chronic heart failure（CHF）; renin angiotensin aldosterone system（RAAS）inhibitor; β-receptor blocking agent

近年来慢性心力衰竭（CHF）一直采用以神经激素抑制疗法为核心的治疗策略，即在利尿剂治疗基础上，充分应用 β 受体阻断剂与肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统（RAAS）抑制剂治疗。随着研究的不断深入，新型治疗药物的不断问世，进一步丰富了 CHF 的药物治疗对策，未来 CHF 的治疗目标不仅仅局限于改善患者症状、提高患者生活质量，更重要的是针对心肌重构的机制，防止和延缓心肌重构的发展，从而降低 CHF 患者的住院率和死亡率。本文综述近期相关临床研究评价。

1 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统抑制剂

射血分数降低心力衰竭（HFrEF）患者的治疗药物包括血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗剂（ARB）、β 受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂（MRA）和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）。Burnett 等[1]进行的一项荟萃分析旨在评价这些药物及其联合治疗方案对 HFrEF 患者全因死亡率的影响，该研究选取 1987 年至 2015 年期间发表的 57 项随机对照研究，结果显示，与安慰剂

收稿日期：2017-09-08；**修回日期：**2018-03-07
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。

组相比，ACEI ＋ β 受体阻断剂＋ MRA 联合治疗组全因死亡率降低 56%(RR ＝ 0.44)，ARNI ＋ β 受体阻断剂＋ MRA 联合治疗组可最大限度地降低患者的全因死亡率 (RR ＝ 0.37)；此外，ARNI 单药治疗可能比 ACEI 或 ARB 单药治疗更为有效。ACEI 或 ARB 可降低 CHF 和 HFrEF 患者的死亡率，但 ACEI 和 ARB 的使用剂量与 HFrEF 患者结局的相关性尚未明确。Khan 等 [2] 研究 ACEI 和 ARB 使用剂量与 HF 患者结局的相关性，共纳入 6 项研究（低剂量组 4 841 例，高剂量组 4 330 例）的分析显示，与低剂量组相比，高剂量组可中等程度地降低患者全因死亡率 (RR ＝ 0.94) 和 HF 相关住院率与全因死亡率的复合风险 (RR ＝ 0.93)；在住院率 (RR ＝ 0.94) 和全因住院率 (RR ＝ 0.97) 上，两组差异无统计学意义 (RR ＝ 0.67)；停药率组间差异也无统计学意义 (OR ＝ 1.13；P ＝ 0.25)。该研究提示，与低剂量相比，高剂量 ACEI 和 ARB 改善患者全因死亡率或 HF 相关住院率疗效更为显著，且不会增加停药率。

PARADIM-HF 研究收集 3 778 例 HFrEF 且同时诊断为糖尿病或糖化血红蛋白 (HbA1c) ≥ 6.5% 的患者资料，系统分析 3 年随访的患者 HbA1c 水平，统计患者接受口服降糖药或胰岛素治疗的比例，对比沙库必曲 / 缬沙坦（治疗组）和依那普利（对照组）对患者血糖控制的影响 [3]。随访第 1 年的结果显示，治疗组和对照组患者 HbA1c 分别平均下降 0.26% 和 0.16%(P ＝ 0.002 3)；随访 3 年的结果显示，治疗组患者 HbA1c 水平持续降低，与对照组相比下降了 0.14%(P ＝ 0.005 5)。治疗组和对照组接受胰岛素治疗的患者比例分别为 7% 和 10%；治疗组接受口服降糖药治疗的患者比例也低于对照组 (HR ＝ 0.77)。此外，与接受依那普利治疗相比，接受沙库必曲 / 缬沙坦治疗更有助于患者的血糖控制。

RAAS 抑制剂可能导致肾功能恶化 (WRF)。一项荟萃分析评价了接受 RAAS 抑制剂治疗的 HFrEF 和射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 两种类型 HF 患者 WRF 的发生和死亡率之间的相关性 [4]。该荟萃分析共纳入 8 项研究（6 项 HFrEF 和 2 项 HFpEF 研究，包括 28 961 例患者），结果显示，对于 HFrEF 和 HFpEF 患者，与安慰剂组相比，RAAS 抑制剂治疗组 WRF 发生更为频繁；HFrEF 患者中，与安慰剂组 (RR ＝ 1.48，P ＜ 0.001) 相比，RAAS 抑制剂治疗组 WRF 与死亡率增加相关性较低 (RR ＝ 1.19，P ＜ 0.001)；而 HFpEF 患者中，与安慰剂组 (RR ＝ 1.25，P ＝ 0.21) 相比，RAAS 抑制剂组 WRF 与死亡率增加相关性更高 (RR ＝ 1.78, P ＜ 0.001)。提示，对于 HFrEF 和 HFpEF 患者，RAAS 抑制剂有可能导致药物相关性肾功能不全；无论是否出现 WRF，RAAS 抑制剂均可显著改善 HFrEF 患者预后；但 RAAS 抑制剂引起的 WRF 会增加 HFpEF 患者死亡风险。

2　β 受体阻断剂

β 受体阻断剂可减缓心率，并具有负性肌力作用，能够减轻心肌耗氧，大量的临床循证医学证据显示，β 受体阻断剂能明显改善 CHF 患者的预后。Kotecha 等 [5] 进行的一项荟萃分析旨在探讨 β 受体阻断剂和安慰剂对 HF 患者预后的影响，研究纳入 11 项双盲随机对照研究的患者临床资料，其主要终点事件是全因死亡率。该分析结果表明，对于窦性心率的 HF 患者，基线心率快与全因死亡率高存在相关性 (n ＝ 14 166，调整后 HR ＝ 1.11，P ＜ 0.000 1)，但对于伴有房颤的 HF 患者，两者无相关性 (n ＝ 3 034，HR ＝ 1.03，P ＝ 0.38)；β 受体阻断剂可使 HF 患者的心率每分钟降低 12 次，窦性心率的 HF 患者接受 β 受体阻断剂治疗有助于降低患者全因死亡率

（HR ＝ 0.73，P ＜ 0.001），而对伴有房颤的 HF 患者，β 受体阻断剂并无类似作用（HR ＝ 0.96，P ＝ 0.58）；窦性心率的 HF 患者保持较低的静息心率对患者预后有益（HR ＝ 1.16，P ＜ 0.000 1）。该研究提示，无论治疗前的心率如何，β 受体阻断剂可以降低窦性心率的 HF 患者的全因死亡率。

AF-CHF 亚组研究[6]入选了 1 376 例 CHF 患者，意向性分析显示，中位随访 37 个月期间，β 受体阻断剂的应用可显著降低患者全因死亡率（HR ＝ 0.721，P ＝ 0.018 0），但对住院率无影响（HR ＝ 0.886，P ＝ 0.223 2）；将 β 受体阻断剂应用状态作为时间依赖性变量行敏感性分析，也可获得类似结果。进一步分析显示，不论房颤模式（持续性和阵发性）如何，对于伴有房颤的 HFrEF 患者。β 受体阻断剂均可显著降低其全因死亡率，但对住院率无影响。提示，不论是否伴有房颤，HFrEF 患者均可应用 β 受体阻断剂。

Kotecha 等[7]进行了一项前瞻性荟萃分析，纳入者为基线窦性心律、年龄 40 ～ 85 岁、左室射血分数＜ 0.45，该研究共涉及 11 项研究的 13 833 例 CHF 患者，平均年龄为 64 岁，其中 24% 为女性。研究结果显示，与安慰剂相比，β 受体阻断剂可降低各年龄段患者的死亡率。各年龄段死亡风险比：年龄分布第一四分位（平均年龄 50 岁）的风险比为 0.66；第二四分位（平均年龄 60 岁）风险比为 0.71；第三四分位（平均年龄 68 岁）风险比为 0.65；第四四分位（平均年龄 75 岁）风险比为 0.77。β 受体阻断剂可显著减少 CHF 相关入院率，但该作用在高龄患者中、有所减弱。各年龄段治疗效果和性别之间未显示存在关联；此外，β 受体阻断剂组和安慰剂组的停药率为 14.4% 和 15.6%，提示，不论年龄或性别，均建议窦性心律的 HFrEF 患者接受 β 受体阻断剂治疗以降低死亡率和入院风险。

一项针对 HFpEF 患者药物治疗的随机对照试验（RCT）的荟萃分析，涉及 25 项 RCT 数据，包括 18 101 例患者的资料[8]。分析结果显示，与安慰剂相比，接受 β 受体阻断剂治疗的患者全因死亡率降低（RR ＝ 0.78，P ＝ 0.008），但与 ACEI、ARB 和 MRA 等其他药物治疗相比差异均无统计学意义；心血管疾病死亡率分析也可观察到类似结果；与安慰剂相比，单药治疗未能减少 HF 相关住院率。提示，对 HFpEF 患者，β 受体阻断剂对全因死亡率和心血管疾病死亡率的降低均有一定作用。

3 铁补充剂

IRONOUTHF 研究纳入 225 例缺铁的 HFrEF 患者（平均年龄 63 岁，36% 为女性，平均左室射血分数为 25%）并评估口服铁多糖对最大摄氧量（VO_2）的改善作用，结果显示，口服铁剂与安慰剂组的主要终点事件和次要终点事件发生率差异并无统计学意义，两组患者不良事件、严重不良事件、停药、死亡或心血管再住院率等均相似[9]。

EFFECT-HF 研究评估静脉注射铁多糖或标准治疗对 174 例 CHF 患者（平均年龄 63 岁；25% 女性；平均左射血分数 32%）的疗效，主要终点是基线至 24 周时校正体重后的 VO_2 变化，次要终点包括基线至 12 周时 VO_2 峰值的变化等。结果发现，静脉注射铁多糖组的 VO_2 变化大于标准治疗组，两组不良事件发生率相似[10]。该研究证实并拓展了以往研究的结论，即铁多糖治疗能够改善 CHF 患者的运动能力和症状，且患者对铁多糖的耐受性良好。

4 其他

相比于接受药物治疗，行冠状动脉旁路移植术（CABG）或经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的血管重建术对 HFrEF 患者的获益与风险，目前尚无明确评

估结果。Wolff 等[11]进行的一项荟萃分析中，对比不同血运重建方法（PCI 或 CABG）或药物治疗对伴冠状动脉疾病的 HFrEF 患者的疗效，研究共纳入 21 项临床研究、涉及 16 191 例患者，结果显示，与接受药物治疗相比，接受 CABG（RR ＝ 0.66，P ＜ 0.001）和 PCI（RR ＝ 0.73，P ＜ 0.001）可以显著降低患者的死亡率；而接受 CABG 和 PCI 的组间比较显示，与接受 PCI 的患者相比，接受 CABG 者生存获益更为显著（RR ＝ 0.82，P ＜ 0.001）。提示，对改善缺血性心脏病和左室射血分数降低者的生存率，血运重建策略优于药物治疗；对于上述患者，两种血运重建策略比较，CABG 似乎比 PCI 更为有益。

为探讨 CHF 成年患者用药依从性差的原因，Riegel 等[12]对评估 CHF 患者自我管理情况的 4 项研究进行二次分析。该研究纳入 112 例受试者用药依从性的定性数据［63% 男性，58% 白种人，平均年龄（59±15）岁］，根据依从性情况将受试者分为很少不依从组（n ＝ 25）、经常不依从组（n ＝ 57）、有意不依从组（n ＝ 21）及无意不依从组（n ＝ 9）。分析结果显示，无意不依从组的受试者 60% 因健忘所致，还有因药物漏服而不知如何管理服药剂量者；受试者有意不依从主要与其很多错误的认知有关，其中主要包括不愿意服药、担心药物不良反应、认为药物治疗不能获益以及认为 CHF 不是一种会威胁生命的疾病；另外，27% 有意不依从的受试者因未坚持用药出现不良事件而提高了用药依从性。就改善患者用药依从性而言，患者教育（涉及 CHF 症状、药物治疗获益及药物漏服后的处理等内容）具有重要意义；评估药物不依从的频率及其原因有助于对患者进行有针对性的教育，从而提高其用药依从性。

CVD-REAL 研究涉及 6 个国家共 309 056 例患者，分析钠 - 葡萄糖转运蛋白 -2（SGLT-2）抑制剂与其他口服降糖药对合并糖尿病的 HF 患者死亡率的影响[13]。结果显示，与口服降糖药相比，SGLT-2 抑制剂与 HF 相关住院率（HR ＝ 0.61，P ＜ 0.001）、死亡率（HR ＝ 0.49，P ＜ 0.001）的降低相关，研究涉及几个国家，结果之间没有显著的异质性。该研究提示，与口服降糖药相比，SGLT-2 抑制剂适用于合并 2 型糖尿病的动脉粥样硬化性心血管疾病患者。

VINDICATE 研究入选了 163 例平均年龄为 70 岁的老年 CHF 患者，所有患者均接受 β 受体阻断剂和 ACEI 等药物治疗，并随机分为观察组（服用维生素 D_3，一日 100 mg）和对照组（安慰剂），治疗 1 年，随访 7 年，检测受试者的左室射血分数以评估其心脏功能（健康成年人的左室射血分数为 60% ～ 70%，参与该研究的患者平均左室射血分数为 26%），结果显示，观察组患者心脏功能得以改善，左室射血分数由 26% 增加到 34%；对照组患者心功能无明显改善[14]。该研究结果提示，维生素 D_3 可改善心肌力量，从而改善 CHF 患者的心功能。

在 β 受体阻断剂出现之前，地高辛一直为 HF 基础治疗药物。GWTG-HF 研究对 250 000 例 HF 患者分析发现，至 2014 年，HFrEF 患者中地高辛的处方率从 2005 年的 33.1% 降至 2014 年的 10.7%（P ＜ 0.001）；同期 HFpEF 患者中其应用率从 16.0% 降至 5.7%（P ＜ 0.001）；该研究还发现，植入除颤器或起搏器者、左室射血分数降低以及发生房颤、慢性阻塞性肺疾病和糖尿病且肾功能正常者地高辛的应用率高，而老年、吸烟、肾功能异常、高血压、缺血性心脏病及贫血患者则较少应用地高辛，提示，临床实践中应谨慎应用地高辛，避免在地高辛毒性较为易感的患者人群中应用，对于能从地高辛治疗获益的患者应推荐使用地高辛[15]。

5 结语

ACEI、ARB、β受体阻断剂、MRA、ARNI及各药联合治疗方案有效降低CHF患者的全因死亡率，其中联合ARNI＋β受体阻断剂＋MRA可以最大程度地降低CHF患者死亡率。与低剂量相比，高剂量的ACEI和ARB可显著改善HF患者全因死亡率或HF相关住院率，且不增加患者停药率。与依那普利治疗相比，合并HFrEF和糖尿病的患者接受沙库必曲/缬沙坦治疗有助于血糖控制。无论治疗前的心率如何，β受体阻断剂可以降低窦性心率的HF患者的全因死亡率，较低的静息心率对HF患者的预后有益；不论房颤模式如何，β受体阻断剂均可显著降低伴有房颤的HFrEF患者的全因死亡率。不同治疗方案对HFpEF患者的治疗效果不同，β受体阻断剂可显著降低全因死亡率和心血管死亡率。对于HFrEF和HFpEF，RAAS抑制剂都可能诱发肾功能不全。然而，与HFrEF患者不同，HFpEF患者使用RAAS抑制剂诱发的WRF会增加患者的死亡风险，且使用RAAS抑制剂并不能改善患者预后。此外，铁多糖治疗能够改善患者的运动能力和症状。血运重建策略对改善缺血性心脏病和降低左室射血分数的患者的生存率都优于药物治疗。与口服降糖药相比，SGLT-2抑制剂可降低HF相关住院率和死亡风险。维生素D_3可改善心肌功能，从而改善HF患者的心脏功能。临床实践中地高辛作为HF基础治疗药物应谨慎使用，避免用于对其毒性较为易感的患者人群。

参考文献：

[1] Burnett H, Earley A, Voors AA, *et al.* Thirty years of evidence on the efficacy of drug treatments for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(1): e003529.

[2] Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, *et al.* Dose of angiot ensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and outcomes in heart failure：a meta-analysis[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(8): e003956.

[3] Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, *et al.* Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(5): 333-340.

[4] Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, *et al.* Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(2): e003588.

[5] Kotecha D, Flather MD, Altman DG, *et al.* Beta-blockers in heart failure collaborative group. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(24): 2885-2896.

[6] Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, *et al.* Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy[J]. JACC Heart Fail, 2017, 5(2): 99-106.

[7] Kotecha D, Manzano L, Krum H, *et al.* Beta-blockers in heart failure collaborative group. Effect of age and sex on efficacy and tolerability of β blockers in patients with heart failure with reduced ejection fraction: individual patient data meta-analysis[J]. Br Med J, 2016, 353: i1855.

[8] Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, *et al.* Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis[J]. Heart, 2017. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311652.

[9] Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, *et al.* NHLBI heart failure clinical research network effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2017, 317(19): 1958-1966.

[10] van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, *et al.* Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency[J]. Circulation, 2017, 136(15): 1374-1383.

[11] Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, *et al.* Survival benefits of invasive versus conservative strategies in heart failure in patients with reduced ejection fraction and coronary artery disease: a meta-analysis[J]. Circ Heart Fail, 2017, 10(1): e003255.

[12] Riegel B, Dickson VV. A qualitative secondary data analysis of intentional and unintentional medication nonadherence in adults with chronic heart failure[J]. Heart Lung, 2016, 45(6): 468-474.

[13] 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.

[14] Witte KK, Byrom R, Gierula J, *et al.* Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(22): 2593-2603.

[15] Patel DB, Shah RM, Bhatt DL, *et al.* Guideline-appropriate care and in-hospital outcomes in patients with heart failure in teaching and nonteaching hospitals: findings from get with the guidelines-heart failure[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2016, 9(6): 757-766.

（责任编辑：雷　玲）

（上接第 328 页）

[15] 冯冬梅. 聚甲酚磺醛溶液联合微波治疗宫颈糜烂的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2015, 2(12): 15-16.

[16] 梁丽仪, 张秀群, 杨玮琳, 等. 探讨壳聚糖宫颈抗菌膜联合聚甲酚磺醛溶液对宫颈 HPV 感染的治疗效果[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(3): 324-325, 326.

[17] 黄春惠, 王海霞, 钟丽明. 聚甲酚磺醛溶液治疗宫颈人乳头瘤病毒感染疗效观察[J]. 北方药学, 2017, 14(4): 76-77.

[18] 庄琼. 聚甲酚磺醛溶液联合保妇康栓治疗宫颈糜烂 80 例的疗效分析[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(7): 1231-1233.

[19] 陈蔚琳, 金力, 卢丹, 等. 重组人干扰素 α2b 阴道泡腾片治疗宫颈 HPV 感染的随机双盲对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3709-3711.

[20] Mittal S, Basu P, Muwonge R, *et al*. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study[J]. Int J Cancer, 2017, 140(8): 1850-1859.

（责任编辑：雷　玲）

