

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.033

## 心力衰竭的药物治疗进展

依帕尔古丽·依明尼牙孜 综述,阿迪拉·阿扎提<sup>△</sup>审校  
(新疆医科大学第一附属医院心血管内科,乌鲁木齐 830011)

**[摘要]** 该文针对心力衰竭,选取了 6 种传统药物和 5 种新型药物,对各种药物的作用机制、毒副作用进行分析,介绍了治疗策略从短期血流动力学状态的恢复到改善衰竭心脏的生物学性质为目的的长期修复的转变。

**[关键词]** 心力衰竭;治疗理念;临床试验;并发症

**[中图分类号]** R541 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3562-04

### Progress of medication treatment in heart failure

Yipaerguli · Yimingniyazi, Adila · Azhati

(Department of Cardiovascular Medicine, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

**[Abstract]** Six traditional drugs and 5 new drugs aiming at heart failure are provided in this paper, their reaction mechanisms, toxic and side effects were analyzed. The treatment strategy transition from the recovery of short term hemodynamic state to the long term repairment with the improving the biological property of failure heart as the goal is introduced.

**[Key words]** heart failure; treatment idea; clinical trial; complications

心力衰竭是心脏疾病发展的终末阶段,有着极高的发病率,住院率及病死率<sup>[1]</sup>。全球有超过 2 600 万人患有心力衰竭,在发达国家,心力衰竭的发病率超过 1.5%。随着我国人口老龄化趋势的增加,35~74 岁年龄阶段,心力衰竭发病率为 1.3%,而 80 岁以上老年人心力衰竭发病率已超过 10%<sup>[2]</sup>。传统的心力衰竭治疗主要包括强心、利尿和扩血管 3 个方面。20 世纪 90 年代以后,心力衰竭的治疗理念转变为神经内分泌阻断及逆转心室重构<sup>[3]</sup>,而达到降低心力衰竭的住院率和病死率,改善患者的临床症状,提高患者生活质量的目的<sup>[4]</sup>。

### 1 传统药物治疗

**1.1 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)** ACEI 通过阻断血管紧张素转换酶的作用,使血液及组织(如心脏、血管、肾、脑等)中的血管紧张素 II(Ang II)的水平下降,从而可削弱 Ang II 所引起的心肌细胞的炎性反应、纤维化等效应,长期应用(治疗时间不少于 6 个月)能有效阻止和逆转心室重构,提高血管顺应性<sup>[5]</sup>。对于所有有症状的射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者,除非有禁忌证或是不能耐受,均应使用 Ang I 治疗(I A 类推荐)。

**1.2 Ang II 受体阻滞剂(ARB)** ARB 不影响缓激肽

途径,故不引起刺激性干咳和血管性水肿等不良反应。根据指南推荐,ARB 只能作为因严重毒副作用而不能耐受 ACEI 的一种替代治疗<sup>[6]</sup>。

**1.3 醛固酮受体拮抗剂(MRA)** MRA 通过阻滞醛固酮与受体的结合,可部分阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)的作用。根据指南推荐,对于已应用 ACEI 及  $\beta$  受体阻滞剂治疗后仍有临床症状的 HFrEF 患者,推荐使用 MRA 降低心力衰竭的住院率和病死率(I 类推荐)。

**1.4  $\beta$  受体阻滞剂**  $\beta$  受体阻滞剂主要通过抗交感神经及 RASS 而发挥保护作用。对于尽管用了一种 ACEI、且多数病例用了一种利尿剂治疗后仍有症状的 HFrEF 患者, $\beta$  受体阻滞剂可进一步降低病死率和发病率(I 类推荐)<sup>[7]</sup>。

**1.5 利尿剂** 利尿剂通过促进钠、水排泄,降低心脏前后负荷,减轻心功能不全症状,临床上常见的利尿剂有以下几类:袢利尿剂、噻嗪类、保钾利尿剂、碳酸酐酶抑制剂<sup>[8]</sup>。但是随着病情进展,易出现利尿剂拮抗,利尿作用减弱<sup>[9]</sup>。刘梅臣等<sup>[10]</sup>研究表明,新型利尿剂——抗利尿激素受体拮抗剂,代表药物为托伐普坦和利伐普坦,该类药物特别适于伴稀释性低钠血症的心力衰竭患者,使用后可增加尿量,升高血钠水平

和提高血浆渗透压。还有研究发现,慢性心力衰竭患者联合糖皮质激素,纠正心力衰竭患者糖皮质激素分泌异常可提高  $\beta$  受体敏感性,增强心肌收缩力及左心室输出量<sup>[11]</sup>。

**1.6 强心苷类** 强心苷类为历史悠久的具有强心作用的苷类化合物,代表药物有洋地黄类。洋地黄类药物是治疗充血性心力衰竭的首选药物,能直接增加心肌收缩力、减慢心率、减慢房室传导及利尿效应。其药理作用与毒性类似,治疗量与中毒量十分相近,若患者出现洋地黄中毒的心脏表现,常提示其心肌损害严重<sup>[12]</sup>。钙增敏剂(代表药物为左西孟旦),可提高肌钙蛋白 C 对细胞内钙的敏感性,提高肌动蛋白与肌球蛋白横桥的结合效率,还可使血管平滑肌细胞上腺苷三磷酸(ATP)依赖的钾通道开放,导致外周血管扩张,从而降低心脏后负荷。左西孟旦不增加心肌耗氧,也不增加环磷酸腺苷(cAMP)和细胞内钙离子的浓度,可避免心律失常的发生,用于各种急性心力衰竭的治疗,但其对病死率的远期积极影响仍存在争议<sup>[13]</sup>。

## 2 新型药物

### 2.1 脑啡肽酶和 Ang II 受体双重抑制剂(ARNI)

2016 年 5 月,欧洲和美国分别更新了心力衰竭指南,均将新型 RASS 阻断剂 ARNI 作为射血分数降低型心力衰竭的 I 类推荐。ARNI 是脑啡肽酶和 Ang II 受体的双重抑制剂,目前临床应用最多的是缬沙坦/沙库巴曲、血管紧张素受体中性溶酶抑制剂沙库巴曲缬沙坦(sacubitril/valsartan, LCZ696)。PARADIGM-HF 研究是近年心力衰竭治疗领域的里程碑式研究,其结果提示 LCZ696 与目前的标准治疗 ACEI 相比,可进一步降低 HFrEF 患者心血管死亡风险(20%)、心力衰竭住院风险(21%)及全因死亡风险(16%)<sup>[14-15]</sup>。

LCZ696 可阻断 Ang II 与受体的结合,抑制 Ang II 所引起的血管收缩效应,部分阻断 RASS 的作用<sup>[16]</sup>;另一方面,ARNI 可抑制脑啡肽酶的作用<sup>[1]</sup>,而增加利钠肽、缓激肽、内皮素和肾上腺髓质素等血管活性肽的水平<sup>[17]</sup>,增强其血管扩张的效应,促进尿钠排除,增强利尿<sup>[18]</sup>。通过上述干预作用,ARNI 可发挥降血压,降低交感神经张力和醛固酮水平的功效,长期应用可产生抗心肌重构的效应<sup>[19]</sup>。动物实验模型研究证实了 LCZ696 和缬沙坦都改善左心室结构和功能,而 LCZ696 可以获得更好的心血管益处<sup>[20]</sup>。

ARNI 不良反应方面,相关研究也提出了,LCZ696 潜在的心律失常风险<sup>[21]</sup>。低血压发作大多发生在首次用药后 3~5 h<sup>[22]</sup>。为避免血管性水肿的

发生,在启动 LCZ696 治疗前,应停用 ACEI 至少 36 h<sup>[23]</sup>。另外,有报道患者接受每日 2 次 24/26 mg 的沙丙胺/缬沙坦治疗心力衰竭,在 26 d 后出现肌肉和皮肤疼痛。调查显示肌酸激酶和肝功能检查升高,诊断为氨基转移酶升高的横纹肌溶解症<sup>[24]</sup>。中性溶酶抑制剂应谨慎应用于晚期慢性肾脏病(CKD)患者<sup>[25]</sup>。

**2.2 重组人脑利钠肽(recombinant human brain natriuretic peptid, rhBNP)** rhBNP 是一种通过 DNA 重组技术用大肠埃希菌制成的无菌冻干制剂,与心室肌产生的内源性脑利钠肽(brain natriuretic peptid, BNP)具有相同的氨基酸排序、空间立体结构及生物活性<sup>[26]</sup>。rhBNP 为非洋地黄类抗心力衰竭类药物,具有舒张血管平滑肌、利尿、利钠、抑制交感神经兴奋、拮抗 RASS、保护缺血心肌细胞等作用<sup>[27]</sup>。rhBNP 可有效改善急性心肌梗死、扩张型心肌病所导致的心力衰竭患者心功能水平<sup>[28]</sup>。

**2.3 依伐布雷定(ivabradine)** 依伐布雷定可特异性地抑制窦房结起搏电流(IF),使起搏细胞动作电位舒张期自动去极化斜率降低,从而减慢心率<sup>[29]</sup>。有研究提示,伊伐布雷定可降低终点(因心力衰竭而住院及死亡)发生率达 18%,而且提高心力衰竭患者的心功能及生活质量<sup>[30]</sup>。

**2.4 新型的心肌特异性肌球蛋白激活剂 Omecamtiv mecarbil** 通过增加肌球蛋白 ATP 酶比率,选择性激活心肌肌球蛋白,使肌细胞收缩性增加,而增加左心室射血分数和每搏量,也不增加心脏的氧耗,不影响 cAMP 和钙离子浓度。二期临床试验表明,对于急性收缩性心力衰竭的患者心肌特异性肌球蛋白激活剂可降低左心室收缩和舒张末期压力,改善心功能,可作为首选的一种新型治疗药物,目前已进入 III 期临床试验<sup>[31]</sup>。

### 2.5 新型 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase 抑制剂(Istaroxime)

XIE 等<sup>[32]</sup>研究证明,心力衰竭动物模型的心肌细胞内肌浆网雷诺停敏受体下降与实验动物心功能恶化相关。它可通过抑制钠-钾-ATP 酶,增加细胞内游离钙离子浓度来增加心肌收缩力,同时也可激动肌浆网钙泵,加速舒张细胞内游离钙离子的清除,发挥正性舒张作用。SHAH 等<sup>[33]</sup>在急性心力衰竭患者的研究中显示,Istaroxime 疗效与剂量相关,最大剂量组能降低肺毛细血管楔压,降低左心室舒张末期容积,且不降低血压,不增加心率, I / II 期临床试验表明,未出现低血压、恶性心律失常和危及生命的并发症。

**2.6 重组人松弛素-2(Serelaxin)** Serelaxin 是一种人类内源性肽(松弛素-2)重组药物,为双链构成的小

分子活性肽,作为一种新型的抗心力衰竭药物目前已进入Ⅲ期临床实验<sup>[34]</sup>。它通过加强 NO 依赖的舒张效应降低血管张力从而拮抗缩血管物质的作用,扩张体循环血管、肾脏血管且增加全身动脉的顺应性<sup>[35]</sup>。松弛素还能抑制血管紧张素引起的胶原沉积及心肌纤维增生,提示松弛素可能具有抗纤维化的作用<sup>[36]</sup>。BRECHT 等<sup>[37]</sup>研究发现,Serelaxin 能抑制血管炎症因子的释放,降低肿瘤坏死因子的表达,提示 Serelaxin 可能对于预防动脉粥样硬化炎症反应有一定的作用。RELAX-AHF 试验结果显示<sup>[38]</sup>,Serelaxin 可显著缓解 AHF 患者呼吸困难症状及体征,改善其他临床终点,包括减少心力衰竭恶化,减少利尿剂用量,缩短住院时间等,并无明显的不良反应,但不降低 AHF 再住院率。

综上所述,随着医学的发展,心力衰竭的治疗模式也不断改进,从短期血流动力学状态的恢复转变为改善衰竭心脏的生物学性质为目的的长期修复策略;从传统的强心、利尿、扩血管的药物转变为神经内分泌抑制剂,并开始积极应用非药物的器械治疗<sup>[39]</sup>。上述新型药物的应用将给心力衰竭患者带来新的希望。

## 参考文献

- [1] ANSARA A J, KOLANCZYK D M, KOEHLER J M. Nephilysin inhibition with sacubitril/valsartan in the treatment of heart failure: mortality bang for your buck [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(2): 119-127.
- [2] WANG W, HU S S, KONG L Z, et al. Summary of report on cardiovascular diseases in China, 2012 [J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27(7): 552-558.
- [3] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america [J]. *Circulation*, 2017, 136(6): 137-161.
- [4] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
- [5] SOLVD I, YUSUF S, PITT B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(5): 293-302.
- [6] KHAJANCHEE Y S, CASSERA M A, SWANSTRÖM L L, et al. Diagnosis of type-I hiatal hernia: a comparison of high-resolution manometry and endoscopy [J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(1): 1-6.
- [7] KATZ P O, GERSON L B, VELA M F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3): 308-328.
- [8] 杨宝峰. 药理学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [9] TERMAATEN J M, VALENTE M A, DAMMAN K, et al. Diuretic response in acute heart failure—pathophysiology, evaluation, and therapy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3): 184-192.
- [10] 刘梅臣, 李帆. 慢性心力衰竭利尿剂抵抗患者应用托伐普坦的疗效分析 [J]. *河北医科大学学报*, 2016, 37(3): 313-316.
- [11] LIU C, LIU K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance [J]. *J Card Fail*, 2014, 20: 625-629.
- [12] 史美甫, 郭涛, 李明, 等. 21 世纪精编临床用药必备 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2003.
- [13] MEBAZAA A, NIEMINEN M S, PACKER M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1883-1891.
- [14] DESAI A S, CLAGGETT B L, PACKER M, et al. Influence of sacubitril/valsartan (LCZ696) on 30-day readmission after heart failure hospitalization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3): 241-248.
- [15] MOGENSEN U M, GONG J, JHUND P S, et al. Effect of sacubitril/valsartan on recurrent events in the 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*, 2018, 20(4): 760-768.
- [16] DUARTE VERA Y C, CÁCERES VINUEZA S V, DAHER NADER J E, et al. A novel agent in the treatment of heart failure with depressed systolic function [J]. *Arch Cardiol Mex*, 2018, 88(4): 287-297.
- [17] BENOMAR K, ESPIARD S, LOYER C, et al. Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances [J]. *Press Med*, 2018, 47(2): 116-124.
- [18] KAPLINSKY E. Changing the treatment of heart failure with reduced ejection fraction: clinical use of sacubitril-valsartan combination [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016, 13(11): 914-923.
- [19] FLARAKOS J, DU Y, BEDMAN T, et al. Disposition and metabolism of [(14) C] sacubitril/valsartan (formerly LCZ696) an angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in healthy subjects [J]. *Xenobiotica*, 2016, 46(11): 986-1000.
- [20] TRIVEDI R K, POLHEMUS D J, LI Z, et al. Combined

- angiotensin receptor-neprilysin inhibitors improve cardiac and vascular function via increased NO bioavailability in heart failure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5): e008268.
- [21] VICENT L, JUÁREZ M, MARTÍN I, et al. Ventricular arrhythmic storm after initiating sacubitril/valsartan[J]. *Cardiology*, 2018, 139(2): 119-123.
- [22] HSIAO F C, CHU P H. Prolonged first-dose hypotension induced by sacubitril/valsartan [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2018, 34(1): 96-98.
- [23] DE VECCHIS R, ARIANO C, DI BIASE G, et al. Sacubitril/valsartan for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: A retrospective cohort study [J]. *Herz*, 2018, 19. doi: 10. 1007/s00059-017-4671-1.
- [24] FABER E S, GAVINI M, RAMIREZ R, et al. Rhabdomyolysis after coadministration of atorvastatin and sacubitril/valsartan in a 63-year-old woman [J]. *Drug Saf Case Rep*, 2016, 3(1): 14.
- [25] EMRICH I E, VODOVAR N, FEUER L, et al. Do plasma neprilysin activity and plasma neprilysin concentration predict cardiac events in chronic kidney disease patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(1): 100-108.
- [26] PAN H Y, ZHU J H, GU Y, et al. Comparative effects of recombinant human brain natriuretic peptide and dobutamine on acute decompensated heart failure patients with different blood BNP levels [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14(1): 31.
- [27] YANG H, SONG Z, JIN H, et al. Protective effect of rhBNP on intestinal injury in the canine models of sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 262-266.
- [28] 汪凜陈, 礼学夏, 旭辉, 等. 重组人脑利钠肽改善慢性心力衰竭利尿剂抵抗的作用及机制研究 [J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(1): 1211-1214, 1218.
- [29] 李榕, 张飞飞, 齐晓勇. 心力衰竭及肾脏重构的新兴生物标志物—C 型利钠肽研究进展 [J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(10): 1093-1095, 1099.
- [30] SWEDBERG K, KOMAJDA M, BE HM M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 875-885.
- [31] CLELAND J G, TEERLINK J R, SENIOR R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, 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.
- [32] XIE B, ZHAN L. Advances in Istaroxime research, a novel positive inotropic agent [J]. *Adv Card Dis*, 2009, 30(5): 858-861.
- [33] SHAH S J, BLAIR J E, FILIPPATOS G S, 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.
- [34] DÍEZ J, RUILOPE L M. Serelaxin for the treatment of acute heart failure: a review with a focus on end-organ protection [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(2): 119-130.
- [35] DANIELSON L A, KERCHER L J, CONRAD K P. Impact of gender and endothelin on renal vasodilation and hyperfiltration induced by relaxin in conscious rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 279(4): 1298-12304.
- [36] SAMUEL C S, UNEMORI E N, MOOKERJEE I, et al. Relaxin modulates cardiac fibroblast proliferation, differentiation and collagen production and reverses cardiac fibrosis in vivo [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4125-4133.
- [37] BRECHT A, BARTSCH C, BAUMANN G, et al. Relaxin inhibits early steps in vascular inflammation [J]. *Regul Pept*, 2011, 166(1/2/3): 76-82.
- [38] TEERLINK, JOHN R, COTTER H, 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.
- [39] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789.

(收稿日期: 2019-02-16 修回日期: 2019-06-08)