

2022 ESC 速递:心力衰竭相关临床研究解读

程敏¹ 廖玉华¹ 袁璟¹

[摘要] 2022年8月,在西班牙巴塞罗那召开的ESC大会发布了DELIVER研究、PERSPECTIVE研究及ADVOR研究等心力衰竭重磅研究结果,给心力衰竭的治疗带来了新的循证医学证据。

[关键词] ESC速递;心力衰竭;DELIVER研究

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.003

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

2022 ESC express: Interpretation of new clinical trials on heart failure

CHENG Min LIAO Yuhua YUAN Jing

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: YUAN Jing, E-mail: yhelen13@163.com

Summary In August 2022, the ESC Conference held in Barcelona, Spain, released the latest results of DELIVER, PERSPECTIVE, ADVOR clinical trial about heart failure, bringing new concept of evidence-based medical treatment to the heart failure.

Key words ESC express; heart failure; DELIVER trial

心力衰竭是由各种原因导致的心脏结构和(或)泵功能异常所产生的一系列临床综合征,伴有钠肽水平升高和(或)心源性肺淤血/体循环淤血的客观证据。严重心功能衰竭患者生活质量极差,多项研究表明,诊断为心力衰竭的患者,5年生存率仅为50%左右。随着我国人口老龄化的加剧,慢性心力衰竭人数逐年递增,预计到2030年,我国心力衰竭人口将达到2000万。心力衰竭已被列为本世纪心血管疾病治疗领域最后的战场。随着临床心力衰竭治疗及管理模式的不断进步,心力衰竭的远期生存率正在逐步提高。2022年欧洲心脏病学会(ESC)年会给我们带来了哪些关于心力衰竭治疗与管理的最新循证医学证据呢,本文将就此进行概述。

1 DELIVER研究

DELIVER研究(Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction)对达格列净在治疗射血分数中间值的心力衰竭(heart failure mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)和射血分数保留的心力衰竭(heart failure preserved ejection fraction, HFpEF)中的疗效进行了评估^[1]。钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i)

作为跨界药物,在心力衰竭治疗中的地位与日俱增。2021年ESC、美国心脏病协会(ACC)及2022年中国心力衰竭中心联盟专家委员会均推荐将SGLT2i作为射血分数降低的心力衰竭(heart failure reduced ejection fraction, HFrEF)治疗的基石用药(I A类推荐)^[2-3],而其在HFmrEF及HFpEF这两类心力衰竭治疗中的推荐级别是II a B类。其主要循证医学证据基于2021年发布的EMPEROR-Preserved研究结果,该研究证实恩格列净显著降低射血分数>40%的心力衰竭患者的心血管死亡或首次心力衰竭住院复合终点事件的风险达21%。

2022 ESC公布的DELIVER研究,是较EMPEROR-P规模更大的一项多中心、事件驱动、随机对照、双盲III期临床试验,其在常规治疗的基础上比较达格列净与安慰剂在HFmrEF或HFpEF患者中的疗效。该研究纳入了20个国家6263例有症状的HFmrEF和HFpEF患者,其中约18%曾有过左室射血分数(LVEF)<40%的病史(EMPEROR-Preserved研究未纳入该人群)。随访2.3年,研究结果发现,与安慰剂相比,达格列净治疗显著降低了主要复合终点事件(因心血管原因死亡和因心力衰竭住院)风险达18%(HR:0.82,95%CI:0.73~0.92, P<0.001),降低心力衰竭恶化风险为21%(HR:0.79,95%CI:0.69~0.91, P<0.001);与此同时,全因死亡风险呈下降趋势,但未

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

通信作者:袁璟, E-mail: yhelen13@163.com

达显著的统计学意义水平。DELIVER 试验亚组分析表明,在 HFpEF 亚组中,分层分析 LVEF > 60% 及 LVEF 50%~60% 两组患者中,达格列净治疗能够分别显著降低主要终点事件风险达 22% 和 21%,临床显著获益。然而,在 HFmrEF 亚组中,虽然主要终点事件风险降低 13%,但未达到显著性统计学差异。这与 EMPEROR-Preserved 的研究结论有所不同,EMPEROR-Preserved 研究亚组分析表明,在 LVEF < 60% 的 2 个亚组,恩格列净均显著降低了主要复合终点事件达 29% (95% CI: 0.57~0.88, $P < 0.001$) 和 20% (95% CI: 0.64~0.99, $P < 0.001$),但在 LVEF $\geq 60%$ 这一亚组中,恩格列净降低了设定的主要终点事件 13%,但未达到统计学差异。同时,DELIVER 研究对 HFpEF 合并肾功能不全患者的亚组分析表明,与安慰剂相比,不同肾功能不全 HFpEF 患者均能从达格列净的治疗中获益,但在肾小球滤过率 (eGFR) < 60 mL \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹ 患者中获益更为显著。对 HFpEF 合并肥胖患者的亚组分析表明,与安慰剂相比,不同肥胖患者均能从达格列净治疗中获益,主要终点事件发生风险降低 11%~28%,在 BMI ≥ 30 kg/m² 受试者中获益更加明显。

目前已经公布 SGLT2i 类药物心力衰竭临床试验患者的平均 BMI > 28 kg/m², SGLT2i 对超重或肥胖心力衰竭患者获益更大,为揭示心力衰竭发病机制与心脏代谢重构有关提供了新的临床证据^[3]。SGLT2i 已由降糖药跨界成为新一代全射血分数谱的抗心力衰竭治疗药物^[4-5]。

2 PERSPECTIVE 研究

PERSPECTIVE (Sacubitril/valsartan and cognitive function in HFmrEF and HFpEF) 研究是沙库巴曲/缬沙坦对 HFmrEF 和 HFpEF 患者认知功能影响的临床试验。脑啡肽酶是一种膜结合酶,主要作用于利钠肽和其他血管活性肽的降解。脑啡肽酶是参与 β -淀粉样蛋白肽 (A β) 降解的多种酶之一,其中一种 A β 1-42 可能具有神经毒性。从机制上,持续抑制脑啡肽酶, A β 的积累可能导致认知障碍。目前沙库巴曲/缬沙坦是抗心力衰竭治疗的基础一线用药,长期使用是否会增加心力衰竭患者认知障碍, PERSPECTIVE 研究对这一问题做出了解答。

PERSPECTIVE 研究是首个评估沙库巴曲/缬沙坦长期治疗对 HFmrEF/HFpEF 患者认知功能影响的前瞻性随机对照试验。该研究是多中心、随机、双盲的临床对照研究,共纳入 20 个国家 137 个中心 592 例符合入组标准的患者,随访 3 年。研究结果表明,与缬沙坦治疗组相比,沙库巴曲/缬沙坦治疗组患者认知障碍评分从基线至第 3 年的变化没有差异,表明沙库巴曲/缬沙坦治疗 HFm-

rEF/HFpEF 不增加认知障碍发病风险。这一结果可以消除广大临床医生对长期使用沙库巴曲/缬沙坦治疗影响患者认知功能的担忧。

3 ADVOR 研究

ADVOR (Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload) 研究是关于乙酰唑胺治疗急性心力衰竭容量超负荷的研究^[6]。乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂,通过抑制碳酸酐酶活性,使 H⁺ 的产生减少, H⁺ 与 Na⁺ 的交换减慢,从而减少 Na⁺ 重吸收, Na⁺、H₂O 与重碳酸盐排出增加,并增加 Na⁺、Cl⁻ 和 H₂O 向髓袢输送,增强了远端的利钠作用,协同袢利尿剂促进水钠排泄,从而产生利尿作用。

ADVOR 研究为多中心、随机、平行分组、双盲、安慰剂对照研究,旨在评估乙酰唑胺对急性失代偿性心力衰竭患者容量超负荷的作用。研究共纳入 519 例患者随机分配接受乙酰唑胺 (259 例) 或安慰剂 (260 例) 治疗,分别于 3 d 及 3 个月后随访。治疗 3 d 后乙酰唑胺组有 42.2% 患者充血症状消除,安慰剂组有 30.5% 患者充血症状消除,两组间差异具有统计学意义 (RR: 1.46, 95% CI: 1.17~1.82, $P < 0.001$)。与安慰剂治疗的患者相比,乙酰唑胺治疗的患者尿量和尿钠排泄更多,住院时间更短。在次要终点事件 (全因死亡或因心力衰竭再次住院风险) 上,两组间差异无统计学意义。两组肾功能恶化、低钾血症、低血压和不良事件发生率相似。

ADVOR 研究为急性心力衰竭充血期缓解症状的利尿剂联合治疗方案提供了重要的循证医学证据,在静脉袢利尿剂基础上联合应用乙酰唑胺,可以提高急性心力衰竭患者的充血症状的缓解效率。然而乙酰唑胺并没有突破利尿剂只能改善短期症状的局限,其对减少死亡和心力衰竭再住院没有带来显著获益。且乙酰唑胺利尿作用弱,容易产生耐药等特点是目前存在的问题。

以上 3 个临床试验是今年 ESC 关于心力衰竭药物治疗的最重要临床研究。除此之外,心力衰竭相关的临床试验如 LIFE time-perspective model, 通过开发预测 HFrEF 患者寿命和治疗效益的模型,有望促进 HFrEF 患者个性化医疗决策的管理。SERVE 研究 (Tadalafil for patients with systemic right ventricles) 探讨了他达拉非在右心室功能障碍患者中的应用等也在大会上公布。在心力衰竭治疗道路上,人类一直在不断努力探索新的药物治疗、优化药物治疗策略、促进管理模式改进,旨在心力衰竭这一最后的战场上取得更多胜利。我们将砥砺前行,期待更多的研究结果出现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

简化优化肺高血压的诊治——《2022 ESC/ERS 肺高血压诊断和治疗指南》解读

黄坤¹ 刘迪凡¹ 张刚成² 廖梦阳¹

[摘要] 《2022 ESC/ERS 肺高血压诊治指南》于今年8月26日重磅发布。时隔7年,新版指南在肺高血压的定义、分型、诊断和治疗等方面进行了更新,更多循证医学证据的出现支持了本次指南的更新,为临床实践带来了新的理念与观点。指南的更新反映学界对肺高血压的认识日益深刻,给临床医生提供了更为全面的指导。

[关键词] 肺高血压;肺动脉高压;ESC/ERS指南

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.004

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Simplify and optimize the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: to decipher 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

HUANG Kun¹ LIU Difan¹ ZHANG Gangcheng² LIAO Mengyang¹

(¹Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China; ²Zhongnan Hospital of Wuhan University)

Corresponding author: LIAO Mengyang, E-mail: liaomengyang87@163.com

Summary The 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension was released on August 26 this year. After a lapse of seven years, the new version of the guidelines has been updated in many aspects such as the classification, diagnosis, and treatment of pulmonary hypertension. The update to the guideline reflects a profound change in the understanding of pulmonary hypertension.

Key words pulmonary hypertension; pulmonary arterial hypertension; ESC/ERS guidelines

2022年8月,新版肺高血压诊断和治疗指南(2022)由欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)和欧洲呼吸学会(European Respiratory Society, ERS)在ESC年会上重磅推出。

较之2015版,2022版指南的更新之处是进一步简化和优化了肺高血压的诊断和治疗(图1)^[1]。现将新版指南的重点修订部分进行介绍。

为避免中英文翻译带来的混淆,本文将pulmonary hypertension(PH)翻译为肺高血压,是指各种原因导致的肺动脉压力升高,包括毛细血管前、毛细血管后、混合性肺高压。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)特指孤立性肺

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)

²武汉大学中南医院

通信作者:廖梦阳, E-mail: liaomengyang87@163.com

引用本文:黄坤,刘迪凡,张刚成,等.简化优化肺高血压的诊治——《2022 ESC/ERS肺高血压诊断和治疗指南》解读[J].临床心血管病杂志,2022,38(10):776-779. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.10.004.

参考文献

- [1] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2022, 387(12):1089-1098.
- [2] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2021, 42(36):3599-3726.
- [3] 中国心力衰竭中心联盟专家委员会.心力衰竭SGLT2抑制剂临床应用的中国专家共识[J].临床心血管病杂志,2022,38(8):599-605.
- [4] Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin

across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER[J]. Nat Med, 2022, 28(9): 1956-1964.

- [5] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction[J]. N Engl J Med, 2021, 385(16):1451-1461.

- [6] Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload[J]. N Engl J Med, 2022. doi:10.1056/NEJMoa2203094.

(收稿日期:2022-09-20)