

正常收縮分率心臟衰竭治療新進展

馬偕紀念醫院家庭醫學科 林賢鑫 許馨尹

前言

心臟衰竭(Heart failure)是一種複雜的臨床症候群，常伴隨呼吸喘、下肢水腫、疲倦等症狀，可能影響生活功能，進而導致住院或死亡。在全球，心臟衰竭盛行率約為1-3%，在台灣則高達6%，且隨年齡增加有明顯上升的趨勢，在<55歲的族群約為1%；在>70歲的族群卻大於10%^{1,2,3}。約30-40%診斷心衰竭個案因心衰竭而住院，在美國，心臟衰竭更是65歲以上老年人口最主要的住院原因³。在心衰竭的個案中，其1個月、1年、以及5年的死亡率分別落在2-3%，15-30%，50-75%，勝過許多癌症；也因為如此高的住院率、致死率，及相關共病症的發生，心臟衰竭為世界各國帶來相當可觀的公衛負擔及支出。據統計，在西方國家，平均每位心衰竭個案每年需花費約25000歐元（相當於85萬台幣）的醫療支出，在台灣，每年約有4萬人因心衰竭住院，每人年度平均住院治療費用約為8萬台幣，隨著預期盛行率的上升及老年人口比例的增加，在未來心衰竭總花費將持續增加^{2,3}。

根據2021歐洲心臟學會(ESC)發布的《急性及慢性心衰竭之診斷與治療指引》及2022年美國心臟醫學會(ACC/AHA)發布的《心臟衰竭治療指引》，進一步將心臟衰竭定義為由於心臟結構異常和（或）心臟功能異常，造成心內壓上升和（或）心輸出量不足，伴隨臨床的症狀（如呼吸喘、腳踝水腫…等）或徵象（頸靜脈壓上升、肺部濕囉音…等）。而依照個案的左心室射出分率(left ventricle ejection fraction,

LVEF)，區分為低收縮分率心臟衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF, LVEF≤40%)、輕度低收縮分率心臟衰竭 (heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF, LVEF 41%–49%)，以及正常收縮分率心臟衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF, LVEF≥50%)，並新增改善射出分率心臟衰竭 (heart failure with improved ejection fraction, HFimpEF，原先EF≤40%，後續再次測量LVEF提升至少10%且>40%)一詞。為增加HFmrEF及HFpEF個案診斷之特異性，需搭配客觀的左心室充填壓力上升之證據支持診斷（如利鈉肽Natriuretic peptide升高，侵入性或非侵入性的檢查異常）^{1,4}。左心室射出分率不僅與病情預後有關，在過往的大型臨床試驗中，發現HFrEF及HFpEF對於藥物治療反應不同，因此在近幾年的研究中，多將其分別開來進行試驗（各試驗HFpEF定義有所差異，包括≥40%、≥45%，或≥50%等）。

HFpEF治療的挑戰與曙光

正常收縮分率心臟衰竭(HFpEF)，現今定義為LVEF≥50%，約佔心衰竭個案的50%，其盛行率仍持續上升⁵。作為一具多元性的疾病，其發生與多種共病症有關，包括高血壓、糖尿病、肥胖、冠狀動脈疾病、慢性腎臟病等。較可惜的是，之前幾項大型隨機分派試驗中，許多被證實能降低HFrEF個案死亡率及住院率的藥物，對於HFpEF的皆未能達到主要研究終點的效益。如使用angiotensin-receptor blocker(ARB)類型藥物Irbesartan的

I-PRESERVE試驗，相較於安慰劑組在全死因死亡率或心因性住院綜合事件發生率，並未達到統計顯著差異(hazard ratio, HR: 0.95; 95% CI: 0.86-1.05; $p=0.35$)；使用angiotensin receptor/neprilysin inhibitor(ARNI)類型藥物Sacubitril/valsartan的PARAGON-HF試驗，相對單純使用ARB藥物Valsartan，在合併心因性死亡或心臟衰竭住院之綜合事件統計無差異(rate ratio: 0.87; 95% CI, 0.75-1.01; $p=0.06$)；使用mineralocorticoid receptor antagonist(MRA)類型藥物Spironolactone的TOPCAT試驗，相較安慰劑組，在心因性死亡、心臟驟停、心衰竭住院的綜合終點，亦未達統計學的下降(HR: 0.89; 95% CI: 0.77-1.04; $p=0.14$)⁴。其中，唯有TOPCAT試驗中，收錄LVEF $\geq 45\%$ 的心衰竭個案，使用spironolactone組別在心衰竭住院率相較安慰劑組達到統計意義的下降(HR: 0.83; 95% CI, 0.69 to 0.99, $p=0.04$)，特別是在LVEF $< 55\%$ 的族群更能看出這樣的差異，這是2021年前唯一能降低HFpEF心衰竭住院率的研究，然在後續的指引及評析中，被認為效益稍嫌不足⁶。

因為上述結果，2021歐洲心臟學會(ESC)發佈的指引中，相對於HFrEF擁有多項治療利器，針對HFpEF，除需要時使用利尿劑緩解充血症狀被列為第一級建議(Class I，強烈建議)，其餘治療(包括ARNI、MRA、angiotensin-converting enzyme inhibitors，ACEI、ARB)較無明確的角色；相對被動的，建議辨別和治療HFpEF的潛在危險因素、病因和共病，必要時針對潛在的危險因子如高

血壓、高血脂、冠狀動脈疾病、心房顫動進行管控¹。

綜前所述，隨著幾項研究皆未能達到主要終點結果，HFpEF的治療陷入困境，而這項困境，在2021年EMPEROR-Preserved試驗發布，證實sodium glucose cotransporter-2 inhibitor(SGLT-2i)類型的藥物Empagliflozin能顯著降低心衰竭住院達到29%後，終於看到了曙光⁷。

SGLT-2i與HFpEF

說到SGLT-2i，這類型藉由抑制腎臟近曲小管鈉葡萄糖共同運送受體的作用，讓葡萄糖從尿液中排出，一開始被應用在糖尿病治療的藥物，後續竟多方發展，成為慢性腎臟病及心衰竭治療的要角；為了解這一連串劃時代的進展，我們需回顧三大經典的研究：EMPA-REG、CANVAS、及DECLARE試驗。

自從Thiazolidinediones類型藥物Rosiglitazone因心血管風險，備受各國衛生主管機關關注後，美國食品藥物管理局要求未來所有第二型糖尿病的治療用藥上市後，需進行心血管事件安全性的試驗(cardiovascular outcome trials, CVOT)，以證明這些藥品不會增加心血管疾病風險。2015年發布的EMPA-REG試驗，即是這個時空背景下的產物。這項研究收錄7028位已知心血管疾病的第二型糖尿病個案(≥ 18 歲，腎絲球過濾率 ≥ 30 mL/min/1.73m²)，隨機分派使用Empagliflozin(10mg或25mg)或安慰劑，觀察3.1年，發現令人驚豔的結果：使用Empagliflozin不僅不會

增加心血管風險，反倒可以降低14%主要心血管事件（定義為綜合心因性死亡、非致命性心肌梗塞，或非致命性中風）風險(HR:0.86; 95% CI, 0.74-0.99, $p<0.001$ for noninferiority, $p=0.04$ for superiority)，雖然在心心肌梗塞及中風發生率沒有明顯差異，然心血管事件造成的死亡顯著下降達38%(HR:0.62; 95% CI, 0.49-0.77; $p<0.001$)。另外，在心衰竭住院風險也顯著下降達35%(HR:0.65; 95% CI, 0.50-0.85; $p=0.002$)，不論使用10mg或是25mg的個案皆可以看到相近的效應⁸。後續在2016年發布了針對EMPA-REG研究中腎臟硬終點的分析，發現使用Empagliflozin的族群，下降了39%腎功能惡化的風險(HR:0.61; 0.53-0.70; $p<0.001$)，不論是血清肌酐酸濃度加倍或進入透析治療之比例皆大幅減少⁹。

2017年發表的CANVAS trial，發現Canagliflozin可以降低整體心血管事件14%，降低40%腎功能不良事件；而2018年發表的DECLARE TIMI 58 trial則不再局限於已知心血管疾病個案，也收錄部分僅有高心血管危險因子的二型糖尿病個案，使用Dapagliflozin在主要心血管事件與安慰劑相比無明顯差異，但達到非劣性的標準，且Dapagliflozin減少了17%的心血管死亡和心衰竭住院風險(HR: 0.83, 95% CI: 0.73 to 0.95, $p=0.005$)，這部分主要來自於心衰竭住院(HR: 0.73, 95% CI: 0.61 to 0.88)的減少，而非心血管死亡；另外，介入組別整體腎臟風險下降達34%；不論病患是否已知有心血管疾病，皆被證實有相同的好處。

綜上所述，不論是哪種類型的SGLT-2i，使用在第二型糖尿病併心血管風險患者，我們都可以看到預防心衰竭住院的好處（無論個案原先有無心衰竭），雖DECLARE trial未見主要心血管事件風險下降，但這項研究收錄50%以上高心血管風險族群，相對的，在以已知心血管疾病為主要收案族群的EMPA-REG及CANVAS trial，我們皆可以看到主要心血管事件風險的顯著下降。2020年，美國糖尿病學會發布指引將SGLT-2i列為糖尿病患者合併有心血管疾病或是心血管疾病高風險族群的建議用藥。

以上研究的重大發現，無疑為世界上的醫療照護者，帶來大大的振奮，若SGLT-2i在糖尿病患者能有如此傑出的效果，那是否有機會擴展到非糖尿病的心臟衰竭或慢性腎臟病的治療呢？

2019年發表的DAPA-HF試驗，納入4744位18歲以上、NYHA class II以上、eGFR ≥ 30 mL/min/1.73m²、LVEF $\leq 40\%$ 的心衰竭個案（含第二型糖尿病及非糖尿病族群），個案皆已接受心衰竭的標準治療如植入式心律整流除顫器、ACEI/ARB、Beta-blocker等，以1:1隨機分派分別給予每日Dapagliflozin 10mg或安慰劑，追蹤18.2個月，觀察心血管死亡及心衰竭惡化（因心衰竭住院或是緊急心衰竭事件）的差異。結果發現Dapagliflozin組相較於安慰劑減少了26%的主要事件預後(HR: 0.74; 95% CI, 0.65 to 0.85; $p<0.001$)，也分別能減少30%心衰竭住院，18%心血管死亡和17%的整體死亡，皆達到統計學上的意義；此外，Dapagliflozin改善

有症狀HFrEF個案的心衰竭症狀及生活品質。無論是否患有糖尿病HFrEF患者中，都有相同的治療效果，這證實了它不僅可以做為血糖控制的藥物或心臟衰竭的預防，也可以單獨用在治療HFrEF的心臟衰竭。緊接著於2020年發表的EMPEROR-Reduced試驗中，收錄與DAPA-HF類似條件的族群（唯eGFR $\geq$ 20mL/min/1.73m²），發現每天給予Empagliflozin 10mg可以降低25%心血管死亡率或心衰竭住院的合併主要終點，雖然單看心因性死亡並沒有顯著好處，然心衰竭惡化住院風險下降可達31%；與Dapagliflozin相同，這樣的結果在第二型糖尿病及非糖尿病族群皆可見¹¹。

因為這兩項研究，2021年的ESC心衰竭指引將SGLT-2i的Dapagliflozin及Empagliflozin列為HFrEF的第一級建議(Class I)用藥，可與其他HFrEF藥物合併使用，同一時間，研究者也將目標擴展到HFpEF的族群。

2021年，EMPEROR-Preserved試驗發表，其研究方式及研究終點與EMPEROR-Reduced試驗近乎相同，主要差異是收錄LVEF $>$ 40%的心衰竭個案（共5988人），亦即在指引中HFmrEF與HFpEF的族群，以1:1隨機分派給予藥物及安慰劑，追蹤26.2個月；在主要試驗終點（心因性死亡或心衰竭住院）結果顯示介入組達到21%的下降(HR: 0.79; 95% CI, 0.69-0.90; $p<$ 0.001)，NNT(number need to treat)為31。雖然單獨看心血管性死亡或全因死亡率並沒有達到統計意義的下降，然心衰竭住院事件下降達29%(HR: 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.83)，且在大多

數的次族群分析（包括有第二型糖尿病、無糖尿病、亞洲族群…等）皆可看到主要試驗終點的好處。與前面幾項SGLT-2i的臨床試驗相同，Empagliflozin組別之腎絲球過濾率下降速率較緩慢，在安全性上，雖確實較安慰劑組容易發生非複雜性的生殖道、泌尿道感染及低血壓事件，然因重大不良事件需停止使用藥物的比率與安慰劑沒有明顯差異¹²。

EMPEROR-Preserved試驗結果雖仍有不足之處（如主要試驗終點在LVEF $\geq$ 60%次族群分析沒有達到顯著意義，心血管性死亡或全因死亡率沒有下降），但在心衰竭住院率的下降程度已是先前的HFpEF試驗未曾見到的，2022年ACC/AHA的心衰竭治療指引將Empagliflozin列為HFpEF及HFmrEF的Class 2A用藥，位階在Class 2B的ARNI、MRA、ARB之上，為心衰竭的治療開啟新的一頁⁴。

不落人後的，Dapagliflozin與HFpEF的大型研究亦於2022年發表，也就是DELIVER試驗，一樣收錄LVEF $>$ 40%的心衰竭個案（共6263人，含第二型糖尿病及非糖尿病，約20%的亞洲族群，也包括台灣的個案），追蹤2.3年，在每日使用Dapagliflozin 10mg的組別能夠顯著減少18%的主要試驗終點（心衰竭惡化含未預期住院或緊急就醫，或心因性死亡）(HR:0.82; 95% CI, 0.73-0.92; $p<$ 0.001)，這樣的差別一樣來自心衰竭惡化的下降(21%)，而非心血管相關的死亡，並可以看到症狀減輕的效果¹³。令人驚豔的是，Dapagliflozin針對LVEF $<$ 60%，或是 $\geq$ 60%的次族群，甚至是

HFimpEF個案，都達到一致性的改善結果，這樣的結果比EMPEROR-Preserved有所進展，說明SGLT-2i有機會擴大使用到各個LVEF的心衰竭族群，也讓SGLT-2i在HFpEF及HFmrEF的治療位階有機會往上提升。

GLP-1 RA與HFpEF

GLP-1 receptor agonists(GLP-1 RA)，同樣是個近十年來進展神速，由糖尿病治療擴展到減重、心血管保護、慢性腎臟病及心衰竭的藥物。GLP-1是一種由腸道L細胞於人體進食後分泌的荷爾蒙，藉由結合在胰臟β細胞，可促進葡萄糖依賴性的胰島素分泌，並抑制α細胞的升糖素分泌，另外，也被發現能作用在下視丘增進飽足感、作用在胃部減緩排空。然而，內源性的GLP-1賀爾蒙半衰期極短，數分鐘內就被體內酵素降解；新型的GLP-1 RA經過修飾，大大解決這樣的問題，可以達到數天甚至數週的半衰期，因而被廣泛使用在糖尿病治療及減重。

在GLP-1 RA上市後，多篇針對各項藥物CVOT也隨之發表，包括目前非常盛行的針劑Semaglutide的SUSTAIN試驗，它收錄3297位第二型糖尿病個案，需符合以下二個條件的其中一項：(1) 50歲以上，伴隨已知心血管疾病或慢性心衰竭，或第三期慢性腎臟疾病以上，(2) 60歲以上，有至少一項心血管疾病風險因子（微蛋白尿、高血壓、左心肥大…等）。發現在接受標準糖尿病藥物治療同時，每週施打1次Semaglutide（0.5mg或1mg）的族群，在主要心血管事件的發生率不比等量的安慰劑差，

甚至相較之下可以達到26%的降低效果(HR: 0.74; 0.58-0.95; $p<0.001$ for noninferiority)，這樣的改善主要來自於非致命性中風的大幅降低，在心因性死亡方面則未見差異¹⁴。除了Semaglutide，在其他常用的GLP-1 RA藥物Liraglutide（LEADER試驗）、Dulaglutide（REWIND試驗），也得到類似的結果，因此2020美國糖尿病學會針對已知動脈粥狀硬化心血管疾病或高風險個案，建議使用SGLT-2i或GLP-1 RA，甚至兩者合併使用。

比較可惜的是，在7、8篇GLP-1 RA的CVOT中，雖皆有統計原先診斷心臟衰竭個案的比例（介於總個案的9-24%），但對於病人的LVEF，多未加琢磨；若以心衰竭住院率為統計終點，發現大多數的GLP-1 RA藥物包括Semaglutide、Liraglutide、Dulaglutide對第二型糖尿病個案無法降低終點結果，唯Albiglutide藥物的HARMONY試驗可以看到統計學的下降。後續有幾篇針對GLP-1 RA使用於HFrEF個案的小型隨機分派研究，包括以Liraglutide為實驗組的LIVE試驗及FIGHT試驗，都只得到中性的結果¹⁵。

然而，我們也非一無所獲。2023年9月發表在NEJM，收錄529位合併有肥胖（以BMI ≥ 30.0 kg/m²為切點）、HFpEF（以LVEF $>45\%$ 為切點）、以及非第二型糖尿病的個案，分別接受2.4mg的Semaglutide以及安慰劑治療，試驗時長為52週；藉由心衰竭症狀問卷(KCCQ-CS)及六分鐘走路測試，評估治療後症狀變化及活動能力。結果顯示使用Semaglutide組別

的KCCQ-CS（滿分100分，分數越高表健康狀況越好）增加16.6分，遠多於安慰劑組別的8.7分，達到統計學上的差異(estimated difference: 7.8 points; 95% CI, 4.8-10.9; $p < 0.001$)，在六分鐘走路測試中Semaglutide組別則多出20.3公尺的距離；另外，實驗組平均降低了13.3%的體重，比安慰劑組的2.6%多出10.7%。文中認為，肥胖是HFpEF的重要臨床表型之一，伴隨較嚴重的臨床症狀、生活品質及功能的下降，且肥胖本身可能會加速心衰竭的惡化進展¹⁶。雖然本文沒有評估心衰竭住院率，然透過藥物能達到體重下降、症狀減輕、活動能力進步，及生活品質改善等，已是大大的進展。後續在2024年發表，針對同個族群（HFpEF合併肥胖）的第二型糖尿病個案，Semaglutide介入得到相近的結果。

此後的研究目標可能擴展到非肥胖的HFpEF個案，亦可能針對心衰竭住院率進行分析。比起目前被證實能降低HFpEF個案心衰竭住院率的SGLT-2i，GLP-1 RA的效力（減輕症狀、增進活動力，適用合併有肥胖個案）相對較弱，處於輔助性角色，但我們仍期待這個重要的藥物在後續研究帶來的可能性。

Non-steroidal MRA與HFpEF

在討論Non-steroidal MRA在HFpEF的應用前，我們需提到所謂「糖尿病腎病變四大支柱」，早在20多年前，RENAAL及IDNT等試驗發表，即確立了renin-angiotensin system blockage(RAS blockage)藥物在糖尿病腎病變試驗終點（血液肌肝酸數值加倍、進入末期

腎病變、腎臟相關死亡）的療效。然而在後續十多年中，遲遲未能等到其他藥物通過試驗，成為治療的第二隻臂膀，直到SGLT-2i藥物的出現。隨著EMPA-REG、CANVAS、及DECLARE三大研究發布，皆發現腎功能的保護效力，世人開始針對SGLT-2i的renal outcome直接進行試驗，即經典的CREDENCE、DAPA-CKD、EMPA-KIDNEY試驗，從一開始僅納入糖尿病腎病變個案，到後續的EMPA-KIDNEY試驗加上非糖尿病、甚至非巨量蛋白尿的個案，皆發現在已經使用了最大耐受劑量的ACEI/ARB藥物，再加上SGLT-2i，可以達到腎臟硬終點的顯著降低（延緩30-40%腎功能下降的相對風險），亦即SGLT-2i不論在糖尿病腎病變或是非糖尿病的慢性腎臟疾病，皆是強而有力的武器。2024年KDIGO指引中，SGLT-2i被列為慢性腎臟病的第一線用藥，建議持續使用至透析為止，搭配前述其在糖尿病及心衰竭個案的卓著效益，確立了SGLT-2i在「糖、腎、心」的三元保護¹⁷。

接續其後，另一個近期被發現適用糖尿病腎病變的藥物，是非類固醇礦物質皮質素受體拮抗劑(Non-steroidal MRA)的Finerenone，相較於類固醇礦物質皮質素受體拮抗劑如Spironolactone，它在臨床前階段被觀察到有較低的高血鉀副作用，且具備更佳的抗發炎、抗纖維化效果，而這個機轉被認為與心臟、腎臟、血管疾病有關。2020年發表的FIDELIO-DKD試驗¹⁸，將Finerenone用於第二型糖尿病合併慢性腎臟病個案（已使用了最大耐受劑量

的ACEI/ARB藥物，微蛋白尿UACR 30-300、eGFR 25-60 mL/min/1.73m²、具視網膜病變，或是巨量蛋白尿UACR 300-5000、eGFR 25-75 mL/min/1.73m²），追蹤中位期間為2.6年，發現實驗組顯著減少了18%主要複合試驗風險（腎臟事件含腎臟衰竭，腎絲球過濾率比基準持續下降40%，腎臟原因死亡），在用藥四個月後，Finerenone可以降低31%的白蛋白尿，且這樣的差異在後續追蹤仍能持續；此外，在次要的試驗風險（心血管死亡，非致命性心肌梗塞，非致命性中風或是心臟衰竭住院）亦達到14%的顯著下降。在2021年FIGARO-DKD試驗¹⁹收錄相近的族群（但eGFR範圍較寬，收錄早期糖尿病腎病變個案），發現Finerenone可顯著降低心血管綜合事件發生（心血管死亡，非致命性心肌梗塞，非致命性中風或是心臟衰竭住院），特別能降低29%的心衰竭住院事件。

綜合前述兩大研究，確立了Non-steroidal MRA在糖尿病腎病變第三大支柱的角色，在2024 KDIGO指引中¹⁷，被列為接續在使用最大耐受劑量的RAS blockade後的第二線血壓控制選項，兼具心腎保護效力，而第四大支柱是前述的GLP-1 RA藥物，宥於篇幅在此不多加敘述。

在這樣的背景下，2024年9月發表在NEJM的FINEARTS-HF試驗²⁰，試圖確認Finerenone使用在HFmrEF及HFpEF的療效。試驗收錄6001名有心衰竭症狀、有結構性心臟病證據及BNP上升、eGFR≥25 mL/min/1.73 m²、LVEF≥40%的心衰竭個案，以1:1隨機分派接

受Finerenone（依據eGFR調整使用劑量，最高劑量為每日40mg Finerenone）或安慰劑，追蹤中位時間為32個月，主要試驗終點為心衰竭惡化事件（定義為因心衰竭首次或反覆住院，或未預期急診就醫）或心血管相關死亡。研究發現使用Finerenone 顯著降低了心血管死亡和心臟衰竭事件總數的風險(rate ratio:0.84; 95% CI, 0.74-0.95; p= 0.007)，此結果主要來自心衰竭事件顯著下降(rate ratio:0.82, 95% CI, 0.71-0.94; p= 0.006)，心血管死亡雖亦有下降趨勢（降低7%）但未達統計學上意義。重要的是，這樣的結果在近乎全數的次族群分析皆可被觀察到，包括LVEF<60%或≥60%個案，且不論個案初始有無使用SGLT-2i藥物（目前指引有較強烈證據建議的藥物），使用Finerenone都能帶來益處。此外，在評估心衰竭個案臨床症狀及生活品質的KCCQ量表中，Finerenone組別亦比安慰劑組達到顯著的改善。就安全性的部分，Finerenone組的高血鉀發生率較高（鉀離子>5.5 mmol/L：實驗組14.3%，安慰劑組6.9%），低血鉀發生率較低，但因高血鉀或低血鉀而住院的發生率在兩組間沒有顯著差異，兩者出現嚴重不良事件機率亦相近，且並沒有因高血鉀而死亡之個案。

整體來說，Non-steroidal MRA是繼SGLT-2i後，第二類明確被證實能廣泛性降低HFmrEF及HFpEF個案心衰竭住院率的藥物，且具不錯的安全性（雖有高血鉀之可能性，但已比steroidal MRA顯著降低且可控），對已使用SGLT-2i個案也能帶來效益。這令人期待在

不久的將來，它也能登上指引的建議，甚至與SGLT-2i站上相同的位階。

總結

HFpEF牽涉複雜的病生理機轉，包含過度的發炎反應及氧化壓力、心室的肥大及重塑、激素相關的鈉水滯留、心臟充填壓力上升等；也因為機轉的差異，許多適用於HFrEF藥物在臨床試驗中，未能達到對HFpEF的試驗終點。

除了指引第一級建議需要時使用利尿劑減少血液容積外，SGLT-2i是最早被證實能降低個案住院風險的藥物，被列為Class 2A的推薦。目前認為可能的機轉包括降低發炎反應及活性氧類作用、降低鈉水滯留、減少心肌纖維化、減輕舒張功能障礙，同時能有效控制共病症（包含慢性腎臟病、高血壓、糖尿病）^{12,13}。

緊隨其後的腸泌素用藥GLP-1 RA，被證實可改善HFpEF（這篇試驗將切點設LVEF>45%）且合併肥胖患者的心衰竭症狀、生活品質和運動耐受度，目前認為這樣的結果不僅來自GLP-1 RA帶來的體重減輕及內臟脂肪降低，亦與它帶來的抗發炎及去充血作用等效應有關¹⁶。

近期發表Non-steroidal MRA的Finerenone藥物，能藉其抗發炎、抗纖維化效果減少心臟肥大及舒張功能障礙，也具有控制血壓的效力，是第二個能降低HFmrEF及HFpEF個案心衰竭住院率的藥物¹⁹。

近十年來，這三大類藥物的出現改寫了糖尿病、腎臟病、及心臟衰竭的治療策略，甚至

為過往較棘手的HFmrEF及HFpEF提供有效的治療武器（整理於表一），成為廣大心臟衰竭族群及相關醫療從業者的一大福音。

參考文獻

1. Theresa AM, Marco M, Marianna A, et al: 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021 Sep 21; 42(36): 3599-3726.
2. Gianluigi S, Peter MB, Lars HL, et al: Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2023 Jan 18; 118(17): 3272-87.
3. Eugenio BR, JW Ha, Isman F, et al: Heart failure across Asia: same healthcare burden but differences in organization of care. *Int J Cardiol* 2016 Nov 15; 223: 163-7.
4. Blecker S, Paul M, Taksler G, et al: Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(12): 1259-67.
5. Paul AH, Biykem B, David A, 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. *Circulation* 2022 May 3; 145(18): e895-1032.
6. Margaret MR, Barry AB: Heart failure with preserved ejection fraction: a review. *JAMA* 2023 Mar 14; 329(10): 827-38.
7. Bertram P, Marc AP MA, Susan FA, et al: Spironolactone for heart failure with preserved

表一 正常收縮分率心臟衰竭(HFpEF)相關臨床試驗

試驗	EMPEROR-Preserved ¹²	DELIVER ¹³	STEP-HFpEF ¹⁶	FINEARTS-HF ²⁰
收案標準	≥18 歲, LVEF>40% NYHA class II-IV 診斷心衰竭 eGFR≥20mL/min/ 1.73m ²	≥40 歲, LVEF>40% NYHA class II-IV 診斷心衰竭 包含 HFimpEF 個案 eGFR≥25mL/min/1.73m ²	≥40 歲, LVEF>45% NYHA class II-IV 診斷心衰竭 BMI> 30 kg/m ² KCCQ-CSS<90 排除糖尿病個案	≥40 歲, LVEF≥40% NYHA class II-IV 診斷心衰竭 eGFR≥25mL/min/ 1.73m ²
人數	5,988	6,263	529	6,001
設計	皆為多中心、雙盲、1:1 隨機分派、安慰劑對照試驗			
收案族群	LVEF: 54% 年齡: 72 歲 性別: 男 55% 白種人: 76% 亞洲族群: 12% 高血壓: 90% 第二型糖尿病: 49% 心肌梗塞病史: 29% BMI: 30 kg/m ² eGFR: 61.0 mL/min/ 1.73m ²	LVEF: 54.2% 年齡: 71.7 歲 性別: 男 56.1% 白種人: 71.2% 亞洲族群: 20.3% 高血壓: 88.7% 第二型糖尿病: 44.8% 心肌梗塞病史: 26.0% BMI: 29.8 kg/m ² eGFR: 61.0 mL/min/1.73m ²	LVEF: 57.0% 年齡: 69 歲 性別: 男 43.9% 白種人: 95.8% 亞洲族群: 0% 高血壓: 81.9% 第二型糖尿病: 0% 心肌梗塞病史: 無 紀錄 BMI: 37.0 kg/m ² eGFR: 無紀錄	LVEF: 52.6% 年齡: 72.0 歲 性別: 男 54.5% 白種人: 79.1% 亞洲族群: 16.4% 高血壓: 88.7% 第二型糖尿病: 40.6% 心肌梗塞病史: 25.6% BMI: 29.9 kg/m ² eGFR: 62.1 mL/min/ 1.73m ²
介入組 / 對照組	Empagliflozin 10mg/ 日 VS 安慰劑組	Dapagliflozin 10mg/ 日 VS 安慰劑組	針 劑 Semaglutide 逐漸增量至維持劑 量 2.4 mg(第 16 週) VS 安慰劑組	Finerenone 20mg 或 40mg/ 日 VS 安慰劑 組
追蹤時間	26.2 月	2.3 年	52 週	32 月
主要終點 及結果	心因性死亡或心衰竭 住院 Hazard ratio: 0.79 (95% CI, 0.69-0.90)	心因性死亡或心衰竭惡化 (含未預期心衰竭住院及緊 急就醫) Hazard ratio: 0.82; (95% CI, 0.73-0.92)	1.KCCQ-CSS 變化 估計差異: 7.8 分 (95% CI, 4.8-10.9) 2. 體重變化: 估計差異: -10.7% (95% CI, -11.9- -9.4)	心因性死亡或心衰竭 惡化(含未預期心衰 竭住院及緊急就醫) Rate ratio: 0.84 (95% CI, 0.74-0.95)
心衰竭住 院風險	Hazard ratio: 0.71 (95% CI, 0.60-0.83)	Hazard ratio: 0.78 (95% CI, 0.68-0.89) 含因心衰竭住院或急診就醫	無紀錄	Rate ratio: 0.82 (95% CI, 0.71-0.94) 含因心衰竭住院或急 診就醫
心血管死 亡風險	Hazard ratio: 0.91 (95% CI, 0.76-1.09)	Hazard ratio: 0.88 (95% CI, 0.74-1.06)	無紀錄	Hazard ratio: 0.93 (95% CI, 0.78-1.11)

- ejection fraction. *N Engl J Med* 2014 Apr 10; 370(15): 1383-92.
8. Stefan DA, Javed B, Gerasimos F, et al: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021 Oct 14; 385(16): 1451-61.
 9. Bernard Z, Christoph W, John ML, et al: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22):2117-28.
 10. Christoph W, Silvio EI, John ML, et al: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Jul 28; 375(4): 323-34.
 11. John JVM, Scott DS, Silvio EI, et al: Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019 Nov 21; 381(21): 1995-2008.
 12. Milton P, Stefan DA, Javed B, et al: Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020 Oct 8; 383(15): 1413-24.
 13. Stefan DA, Javed B, Gerasimos F, et al: Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021 Oct 14; 385(16): 1451-61.
 14. Scott DS, John JVM, Brian C, et al: Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022 Sep 22; 387(12): 1089-98.
 15. Steven PA, Stephen CB, Agostino C, et al: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016 Nov 10; 375(19): 1834-44.
 16. Muhammad SK, Gregg CF, Darren KM, et al: Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and heart failure: the need for further evidence generation and practice guidelines optimization. *Circulation* 2020 Sep 22; 142(12): 1205-18.
 17. Mikhail NK, Steen ZA, Barry AB, et al: Semaglutide inpatients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med* 2023 Sep 21; 389(12): 1069-84.
 18. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2024; 105(4S): S117-314.
 19. George LB, Rajiv A, Stefan DA, et al: Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020 Dec 3; 383(23): 2219-29.
 20. Bertram Pitt, Gerasimos F, Rajiv A, et al: FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021 Dec 9; 385(24): 2252-63.
 21. Scott DS, John JVM, Muthiah V, et al: Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024 Oct 24; 391(16): 1475-85. 