
司美格鲁肽 2.4 mg 可显著下降射血分数保留型心衰伴肥胖症患者的 心衰相关症状和体能限制

荷兰阿姆斯特丹，2023 年 8 月 25 日——诺和诺德今天公布了 3 期临床试验 STEP HFpEF 的结果。这些结果显示：在成年射血分数保留型心力衰竭（HFpEF）伴肥胖症患者中，相比于安慰剂，每周注射一次的司美格鲁肽 2.4 mg 可大幅降低心力衰竭相关症状和体能限制，并改善运动功能，还可实现更多减重¹。

HFpEF 约占全部心衰病例的半数²，并与一系列影响日常生活的高症状负担和体能限制密切相关³，包括乏力、呼吸急促、运动能力下降和四肢肿胀等。多数（80%）HFpEF 患者伴有超重或者肥胖，而超重与肥胖则与症状负担升高，身体功能下降和生活质量降低相关⁴⁻⁶。

上述结果今天在荷兰阿姆斯特丹举行的欧洲心脏病学会（ESC）年会上进行了展示，并同步发表在了《新英格兰医学杂志》之上；这些结果显示：通过测定 HFpEF 患者的症状和体能限制，患者报告的堪萨斯城心肌病问卷-临床总结评分（KCCQ-CSS）出现大幅改善。

“作为临床医生，我们能为射血分数保留型心衰伴肥胖症患者提供的治疗选择非常有限。但这种疾病由于一系列衰弱症状和机能限制，严重影响患者的日常生活体验。”首席研究员、美国堪萨斯城 Saint Luke 中美洲心脏研究所心脏病学家 Mikhail Kosiborod 医生表示：“今天的新闻预示着心脏病科医生治疗 HFpEF 伴肥胖症患者的范式可能会发生根本性改变。很高兴能够分享有可能改变这一弱势患者群体未来临床管理的重要证据。”

52 周时，司美格鲁肽 2.4 mg 治疗组平均增加 KCCQ-CSS16.6 分，而安慰剂治疗组则为 8.7 分，估计的治疗差异为 7.8 分（ $p < 0.001$ ）。司美格鲁肽 2.4 mg 治疗组平均下降 13.3% 的体重，而安慰剂治疗组降幅则为 2.6%，估计体重下降的治疗差异为 10.7%（ $p < 0.001$ ）。

52 周时，STEP HFpEF 试验还展示出司美格鲁肽治疗组使患者 6 分钟步行距离（6MWD）平均增加 21.5 米，安慰剂组则平均增加了 1.2 米，估计的治疗差异为 20.3 米（ $p < 0.001$ ）¹。司美格鲁肽还通过测定超敏 C 反应蛋白展示出炎症水平的降低¹。

司美格鲁肽 2.4 mg 的安全特性与此前研究一致；相比于安慰剂治疗组，司美格鲁肽 2.4 mg 治疗组观察到的严重不良事件更少¹。

“我们对 STEP HFpEF 的结果感到非常高兴。这些结果表明：司美格鲁肽 2.4 mg 可以实质性减轻 HFpEF 伴肥胖症患者的疾病负担。”诺和诺德研发执行副总裁 Martin Lange 表示：“这次结果在司美格鲁肽 2.4 mg 的心血管结局试验主要结果公布仅仅数周后得到发布；使司美格鲁肽 2.4 mg 在体重管理之外的心血管疾病治疗的潜力得到进一步强化。我们期待着与临床医生群体和监管机构密切合作，在未来数月中将这一潜力变为现实。”

关于射血分数保留型心力衰竭 (HFpEF) 伴肥胖症

目前全球共有 6400 万心力衰竭患者⁷。HFpEF 为目前最为常见的心衰类型，其病例数占到总病例数的 50%左右^{2,8}。需要指出的是，80%的 HFpEF 患者还是超重或肥胖症患者⁴。

肥胖症发病率正在迅速增长，并被认为是 HFpEF 发病与进展的重要驱动因素^{2,5}。尽管 HFpEF 治疗已取得一些进展，巨大的未满足需求仍然存在，并有理论假设认为基于表型的治疗可能会带来临床获益⁵。HFpEF 伴肥胖症患者死亡率、住院率、出现衰弱症状的比例、体能和社交受限的比例均更高，其生活质量则较低^{2,6}。

关于 STEP HFpEF 和 STEP HFpEF-DM

STEP HFpEF 试验的主要目标是研究司美格鲁肽 2.4 mg 每周一次皮下注射与安慰剂相比，在 HFpEF 伴肥胖症患者中对症状、机体功能和体重的疗效。STEP HFpEF 共纳入 529 名有症状的 HFpEF (射血分数 $\geq 45\%$) 伴肥胖症 (BMI ≥ 30 kg/m²) 患者。双重主要终点包括从基线到第 52 周的 KCCQ-CSS 变化和体重变化；关键次要终点包括从基线到第 52 周的 6MWD 变化、分层复合终点 (包括从基线到第 52 周的全因死亡、心衰事件、KCCQ-CSS 变化差异和 6MWD 变化差异)，以及 C-反应蛋白从基线 (筛查) 到第 52 周的变化等。

目前正在进行的 STEP HFpEF-DM 试验，即另一项在 2 型糖尿病患者合并 HFpEF 和肥胖症中进行的研究，将被纳入注册申请材料中。STEP HFpEF-DM 预计将于 2023 年第 4 季度完成；如试验取得阳性结果，诺和诺德预计在 2024 年上半年在美国和欧盟递交 Wegovy® 药品说明书更新申请。

关于 Wegovy® (司美格鲁肽 2.4 mg)

Wegovy® (每周一次皮下注射的司美格鲁肽 2.4 mg) 是一种 GLP-1 受体激动剂，辅助低热量饮食和体能运动增加，用于 BMI ≥ 30 kg/m² (肥胖) 的成人或 BMI ≥ 27 kg/m² 或更高 (超重) 且伴有至少一种体重相关合并症的成人的长期体重管理，以及

年龄在 12 岁及以上且初始 BMI 超过同龄、同性别人群 95%或更多（肥胖）的青少年患者。Wegovy®已在美国、丹麦、挪威和德国上市。

参考文献

1. Kosiborod M, Abildstrøm S, Borlaug B, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *New England Journal of Medicine* 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2306963.
2. Haass M, Kitzman D, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circulation Heart failure* 2011;4:324-31.
3. Kosiborod M, Abildstrøm S, Borlaug B, et al. Design and Baseline Characteristics of STEP-HFpEF Program Evaluating Semaglutide in Patients With Obesity HFpEF Phenotype. *J Am Coll Cardiol HF*. Jun 21, 2023
4. Carbone S, and Lavie C, Disparate effects of obesity on survival and hospitalizations in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Obes* 2020;44,1543–1545.
5. Borlaug B, Jensen M, Kitzman D, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovascular research* 2022;118:3434-50.
6. Reddy Y, Rikhi A, Obokata M, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1009-1018.
7. Groenewegen A, Rutten H, Mosterd A, et al. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342–1356.
8. Gurwitz J, Majid D, Smith D, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Med* 2013;126:393–400.