

# 心肌梗死后心力衰竭的机制与治疗进展

宋 灵<sup>1</sup>, 陈树杰<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>河北北方学院研究生学院, 河北 张家口

<sup>2</sup>邯郸市中心医院, 河北 邯郸

收稿日期: 2025年6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月15日

## 摘 要

心血管疾病(CVD)是全球最常见的死亡和发病原因, 急性心肌梗死(AMI)通常是心血管疾病的首发临床表现, 对患者的生存和生活质量造成了极其严重的影响。随着经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术的不断普及, AMI患者的住院死亡率显著降低。然而, AMI所致心力衰竭(HF)的发病率却持续上升, 伴随而来的是死亡风险的显著增加。本综述系统探讨了心肌梗死后心力衰竭的发病机制及当前药物治疗的前沿进展。

## 关键词

心肌梗死, 心力衰竭, 发病机制, 治疗进展

# The Mechanism and Therapeutic Progress of Heart Failure after Myocardial Infarction

Ling Song<sup>1</sup>, Shujie Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

<sup>2</sup>Handan Central Hospital, Handan Hebei

Received: Jun. 11<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jul. 4<sup>th</sup>, 2025; published: Jul. 15<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of death and morbidity worldwide. Acute myocardial infarction (AMI) is usually the first clinical manifestation of CVD, which has an extremely serious impact on the survival and quality of life of patients. With the continuous popularization of percutaneous coronary intervention (PCI) technology, the in-hospital mortality rate of AMI patients has significantly decreased. However, the incidence of heart failure (HF) caused by AMI has continued

\*通讯作者。

文章引用: 宋灵, 陈树杰. 心肌梗死后心力衰竭的机制与治疗进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 841-849.

DOI: 10.12677/acm.2025.1572062

to rise, accompanied by a significant increase in the risk of death. This review systematically explores the pathogenesis of heart failure after myocardial infarction and the cutting-edge progress of current drug treatment.

## Keywords

Myocardial Infarction, Heart Failure, Pathogenesis, Therapeutic Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

心肌梗死(MI)后心力衰竭(HF)作为心血管疾病发展的终末阶段,是全球死亡和残疾的主要原因之一。虽然近年来再灌注策略和药物疗法的进展已大幅降低急性心肌梗死患者的病死率,但幸存者中心力衰竭的发生率仍居高不下。流行病学数据显示,ST段抬高型心肌梗死(STEMI)患者中约10.6%在住院期间发生新发心力衰竭,这些患者的30天全因死亡率增加两倍,凸显了该并发症的严重性[1][2]。本综述系统阐述心肌梗死后心力衰竭的病理生理机制,并探讨当前药物治疗的研究进展,旨在为临床实践提供理论依据。

## 2. 定义

心力衰竭是一种因心脏结构或功能异常导致的临床综合征,其主要病理生理特征表现为静息或负荷状态下心输出量降低和/或心腔内压力升高,进而引发组织器官灌注不足[3]。而心肌梗死后心力衰竭则是急性心肌梗死(涵盖ST段抬高型和非ST段抬高型)患者在住院治疗期间或康复期出现的心功能失代偿状态。根据发病的急缓程度,心梗后可分为急性心衰和慢性心衰两种类型。根据左心室射血分数(LVEF)水平,心肌梗死后心力衰竭可分为三种亚型:① LVEF 低于40%的射血分数降低型(HFrEF);② LVEF 介于40%~49%的射血分数中间型(HFmrEF);③ LVEF 达到或超过50%的射血分数保留型(HFpEF)。

## 3. 发病机制

### 3.1. 心肌细胞坏死

急性冠脉闭塞导致心肌缺血性坏死,释放肌钙蛋白、肌酸激酶等心肌损伤标志物,形成恶性循环加重心肌损害[4][5]。同时,缺血区及周边心肌在神经内分泌激活、氧化应激等多重病理机制作用下,通过凋亡信号通路促使心肌细胞程序性死亡[6]。

### 3.2. 心脏重构

心肌梗死后心脏重构是一个复杂的病理生理过程,其特征性改变包括心室几何形态和收缩舒张功能的适应性变化。这一过程受多重因素调控,包括机械应力改变、神经内分泌激活以及炎症免疫微环境重塑等。研究显示,缺血/再灌注损伤、能量代谢紊乱及遗传易感性等因素均参与其中[7]-[9]。在多种病理因素共同作用下,心肌细胞及其微环境发生显著改变,导致心脏结构重塑和机械特性变化,进而引发心室收缩和/或舒张功能障碍。这种重构过程是心肌梗死后不可避免的病理转归,且往往呈现进行性发展特点。近年研究表明,细胞外基质(ECM)的动态重塑是心肌梗死后心脏重构的核心环节。ECM不仅提供结构支撑,还通过调控细胞信号传导参与修复与纤维化的平衡[10]-[13]。

### 3.3. 炎症免疫激活

心肌梗死后, 坏死及凋亡的心肌细胞释放的损伤相关分子模式蛋白(DAMPs)可触发先天免疫系统的级联激活, 导致炎症反应持续放大并呈现过度激活状态。这一病理过程主要由炎症介质所介导[14]。心肌梗死微环境中, 浸润的炎症细胞(主要为单核/巨噬细胞)产生大量细胞因子(IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等)和蛋白水解酶(MMPs), 导致炎症调控网络失调[15]。慢性炎症状态不仅诱导心肌细胞凋亡/坏死, 还会损害存活心肌的收缩特性, 同时加速细胞外基质降解[16]。当前研究热点聚焦于调控特定炎症介质以改善急性心梗及心衰患者的临床预后。其中, 靶向抑制 IL-1、IL-6、IL-8、MCP-1 等促炎细胞因子, 以及调控 CC/CXC 趋化因子家族和 TNF- $\alpha$  信号通路, 展现出潜在的治疗价值[17]。

### 3.4. 神经内分泌系统调节

心肌梗死后, 心输出量下降可反射性兴奋交感神经系统(SNS), 促使儿茶酚胺(包括去甲肾上腺素和肾上腺素)释放增多[18]。这种代偿机制虽能增强心肌收缩力和加快心率, 却同时增加了心肌氧耗。值得注意的是, 持续高水平的儿茶酚胺不仅具有直接心肌毒性, 还能通过刺激成纤维细胞活化而促进心肌纤维化, 这些病理改变共同参与了心力衰竭的发生发展[19]-[23]。

心肌梗死后心输出量下降可触发肾素-血管紧张素系统(RAS)激活。血管紧张素 II 通过 AT1 受体介导多种病理效应: 促进醛固酮释放、诱导血管收缩、引发心肌细胞肥大与凋亡等[24]-[26]。这些改变不仅造成水钠潴留和心肌纤维化, 还会加速心室重构进程, 最终导致心力衰竭的发生和进展。

此外, 心肌梗死后心输出量下降可激活内源性利钠肽系统, 通过释放心房钠尿肽(ANP)和脑钠肽(BNP)等物质发挥代偿效应。这些肽类激素可诱导血管舒张, 有效降低肺循环和体循环血管阻力, 改善心脏前、后负荷[27]。

### 3.5. 其他

缺血/再灌注损伤、机械并发症、造影剂引起的损伤、冠脉微血管阻塞、心肌内出血、氧化应激与铁死亡均可能参与心力衰竭的发生过程。既往存在心肌损伤的患者, 或伴有全身性合并症(如贫血、慢性肾功能衰竭和慢性阻塞性肺病)恶化的个体更易出现 MI 后 HF, 此外, 遗传调控因素也在这一过程中发挥重要作用。

## 4. 治疗

### 4.1. 心肌梗死后急性心衰的治疗

对于急性心力衰竭的治疗, 袪利尿剂是缓解容量负荷过重的首选药物。当合并组织灌注不足时, 可酌情选用正性肌力药物, 包括  $\beta$  肾上腺素能受体激动剂、洋地黄制剂、磷酸二酯酶抑制剂以及钙离子增敏剂等。需特别注意的是, 在心肌梗死急性期(24 小时内)应用正性肌力药物需严格评估风险收益比。STEMI 患者 PCI 术后合并急性心衰时, 左西孟旦可显著增强心肌收缩力且安全性良好, 研究证实其不增加心律失常发生率[28]。对于容量复苏后仍存在严重低血压或灌注不足者, 需考虑使用血管活性药物维持血压。急性肺水肿的规范化治疗应包括: 氧疗支持、利尿减轻前负荷、血管扩张剂降低后负荷, 以及应用重组人脑利钠肽等综合措施[29]。

急性心肌梗死后的心源性休克(定义为持续低血压[收缩压 < 90 mmHg 超过 30 分钟]或需要血管活性药物支持)可导致严重的终末器官低灌注。这种血流动力学紊乱主要源于心输出量急剧下降, 若不及时干预可能进展为多器官功能衰竭。临床管理应重点关注: 1) 病因控制: 包括容量复苏、心律失常纠正、心包填塞解除及瓣膜急症处理; 2) 循环支持: 推荐去甲肾上腺素作为一线血管加压药物, 必要时可联合正

性肌力药物(如左西孟旦)以改善心肌功能[30]。对于心肌梗死后机械性并发症(如室间隔穿孔、乳头肌断裂等),早期血运重建或外科修复是改善预后的关键。在合并心源性休克的危重病例中,可考虑以下循环支持策略:1) 主动脉内球囊反搏(IABP):尽管能提供短期血流动力学支持,但研究显示其未能显著改善长期预后[31]。2) 高级生命支持技术:包括短期左心室辅助装置(LVAD)、静脉-动脉体外膜肺氧合(VA-ECMO)等;3) 器官功能替代治疗:如肾脏替代治疗(RRT)用于合并急性肾损伤者。

## 4.2. 心肌梗死后慢性心衰的药物治疗

### 4.2.1. HFrEF 的药物治疗

#### 1) 心肌梗死后 HFrEF 的基础药物治疗

在心力衰竭的药物治疗体系中,利尿剂发挥着基础性作用,主要用于缓解液体潴留症状。与此同时,以肾素-血管紧张素系统抑制剂(ACEI/ARB)、交感神经抑制剂( $\beta$ 受体阻滞剂)和醛固酮拮抗剂(MRA)为代表的神经激素调节方案,已被循证医学证实能够显著提升患者的长期生存率并改善临床结局[32]。根据最新临床指南,心力衰竭的治疗策略已实现重要更新:首先,传统 ACEI/ARB 方案可升级为 ARNI(血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂)治疗;其次,钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂(SGLT2i)被纳入核心用药方案,形成包含 ARNI、 $\beta$ 受体阻滞剂、MRA 和 SGLT2i 的优化治疗组合。特别值得注意的是,对于射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)患者,应尽早启动该四联疗法,在安全前提下将各药物逐步滴定至目标剂量或患者最大耐受剂量,不再严格限定用药顺序。

#### 2) 神经激素抑制剂的优化应用

(1) ARNI 作为心衰治疗的里程碑药物,在心肌梗死后心衰中显示出超越传统 ACEI/ARB 的优势。沙库巴曲缬沙坦通过双重抑制血管紧张素受体和脑啡肽酶,在提升利钠肽水平的同时阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活。一项单中心随机试验证实[33],ARNI 联合心脏康复治疗可显著改善急性心肌梗死后心衰患者的心肺功能:治疗后患者的无氧阈值(AT)、峰值摄氧量(peak  $\text{VO}_2$ )和代谢当量(METs)均较对照组显著提高,同时 BNP 水平显著降低,表明联合策略在改善心脏功能和运动耐量方面的协同效应。(2)  $\beta$ 受体阻滞剂的应用策略也趋向个体化。研究发现[34], $\beta$ 受体阻滞剂对心肌梗死后不同类型心衰疗效存在显著差异:在 HFmrEF 和 HFrEF 患者中, $\beta$ 受体阻滞剂使 1 年主要心脏不良事件(MACE)风险降低 41% ( $\text{HR} = 0.59$ ),心源性死亡风险降低 47% ( $\text{HR} = 0.53$ )。然而在 HFpEF 患者中, $\beta$ 受体阻滞剂未能显著降低 MACE 风险( $\text{HR} = 1.03$ )。这一发现挑战了  $\beta$ 受体阻滞剂在心肌梗死后心衰中的普适性,强调了根据心衰表型制定个体化治疗方案的重要性。

#### 3) 新型药物临床应用

(1) 伊伐布雷定作为特异性窦房结 If 电流抑制剂,通过选择性降低心率而不影响心肌收缩力,为  $\beta$ 受体阻滞剂禁忌或不耐受患者提供了替代选择。研究显示[35],在急性心肌梗死合并心衰患者 PCI 术后,伊伐布雷定较  $\beta$ 受体阻滞剂单药治疗展现出多重优势:① 心率控制更优:出院心率显著降低( $72.25 \pm 8.48$  bpm vs  $75.61 \pm 9.71$  bpm);② 心衰再住院风险显著降低( $\text{HR} = 0.32$ ),在  $\text{LVEF} \leq 40\%$  亚组中获益更显著( $\text{HR} = 0.19$ );③ 糖尿病亚组( $\text{HR} = 0.18$ )和高心率( $\geq 75$  bpm)亚组( $\text{HR} = 0.31$ )额外获益。此外,伊伐布雷定组在全因死亡率、心肌梗死复发和心绞痛再入院方面与  $\beta$ 受体阻滞剂组无统计学差异,证实了其长期安全性。(2) 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)作为心衰治疗的新星,其心脏保护机制独立于降糖作用。虽然 DAPA-MI 和 EMPACT-MI 等研究未能在整体心梗人群中证实 SGLT2i 显著降低心衰住院率,但在合并糖尿病或代谢综合征的心肌梗死后患者中,SGLT2i 仍显示出减少心衰事件发生的趋势[2] [36] [37]。(3) 作为 NO-sGC-cGMP 信号转导通路的核心效应器,可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的活化可诱导多重心血管保护效应。其分子机制主要涉及:1) 通过催化 GTP 生成第二信使 cGMP,激活下游蛋白激酶 G

(PKG)信号级联; 2) 增强血管平滑肌舒张功能, 改善组织灌注; 3) 调节心肌细胞钙稳态, 提高心室顺应性。维立西呱作为一种新型 sGC 调节剂, 具有独特的双重作用模式: 既可作为 sGC 变构激活剂, 又能显著提高该酶对内源性 NO 的生物利用度。临床证据表明, 这种药理特性不仅能有效缓解容量负荷(通过抑制肾小管钠重吸收), 还可延缓心室重构进程, 对心、肾等靶器官产生显著保护效果[38]。根据 VICTORIA 临床试验结果, 对于接受规范治疗后左心室射血分数仍低于 45% 的 HFrEF 患者, 加用维立西呱可使主要复合终点(心血管死亡率联合心衰再住院率)相对风险下降 10% (绝对风险降低值为 4.2 例/100 患者年), 这一结果显示了可溶性鸟苷酸环化酶在心衰治疗中的有效性[39]。VERITA 研究表明, 维立西呱可改善心功能分级、EuroQol 问卷评分、视觉模拟评分, 并且可以实现更好的心衰药物优化[40]。4) 肌球蛋白激动剂(OM)。心肌肌球蛋白特异性激活剂 Omecamtiv mecarbil (OM)通过促进肌动蛋白-肌球蛋白横桥循环, 增强心肌收缩效能, 改善心脏泵功能[41]。GALACTIC-HF 研究证实, 该药物可使 HFrEF 患者的主要复合终点(心衰恶化事件或心血管死亡)相对风险降低 8%, 且疗效呈现明显的 LVEF 依赖性[42]。值得注意的是, 在 LVEF $\leq$ 22% 的重度收缩功能障碍亚组中, OM 治疗使主要终点风险显著下降 17%, 显示出更强的临床获益[43]。

#### 4.2.2. HFmrEF 的药物治疗

在 HFmrEF 合并充血症状的患者管理中, 利尿剂仍是缓解临床症状的基础治疗。基于现有证据, 可考虑应用包含肾素-血管紧张素系统抑制剂(ACEI/ARB/ARNI)、盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)和  $\beta$  肾上腺素能受体阻滞剂的三联疗法, 以改善临床预后。值得注意的是, 目前针对该人群的高质量循证医学证据仍显不足。近年来, 心力衰竭治疗领域涌现出多类新型治疗手段, 包括: 1) ARNI 类药物; 2) SGLT-2 抑制剂; 3) 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)刺激剂; 4) 心肌肌球蛋白激动剂(OM); 5) 房间隔分流装置。这些创新疗法在 HFmrEF 患者中已显示出潜在临床价值, 但其确切疗效和安全性尚需大规模随机对照研究进一步证实。

#### 4.2.3. HFpEF 的药物治疗

针对射血分数保留型心力衰竭(HFpEF)的临床管理, 现行指南主要推荐以下策略: 1) 病因导向治疗: 针对基础疾病进行干预; 2) 症状控制: 以缓解临床症状为目标; 3) 共病管理: 积极处理合并症。在药物治疗方面: 利尿剂仍是改善充血症状的首选药物。然而, 在改善 HFpEF 患者(尤其是心肌梗死后患者)长期预后的药物治疗领域, 曾长期面临重大挑战, 多项针对 HFrEF 有效的药物在大型随机对照试验(RCT)中未能达到主要终点。以培哚普利(PEP-CHF)、坎地沙坦(CHARM-Preserved)和厄贝沙坦(I-PRESERVE)为代表的研究均未能显著降低 HFpEF 患者的主要心血管事件风险[44]-[46]。坎地沙坦的回顾性分析进一步证实了其疗效的局限性[47]。这些药物主要靶向肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS), 而 HFpEF 的核心病理生理机制(如系统性炎症、代谢失调、心肌纤维化、冠状动脉微血管功能障碍)可能并非主要由 RAAS 过度激活驱动, 尤其在心肌梗死后的复杂重构环境中, RAAS 抑制可能不足以逆转多因素交织的病理进程。PARAGON-HF 研究(LVEF  $\geq$  45%)整体结果为中性, 但预设亚组分析提示女性患者和 LVEF 较低(接近中间范围)的患者可能获益[48][49]。这种差异凸显了 HFpEF 患者的显著异质性。ARNI 同时抑制 RAAS 并增强利钠肽系统(NP), 其对神经激素的双重调节在 HFrEF 中效果显著, 但在 HFpEF 中, 尤其在心梗后以非神经激素机制(如局部炎症、纤维化)主导的患者亚群中效果有限。女性患者可能代表了具有特定病理生理特征的亚型(如血管内皮功能异常更突出), 对 NP 系统的增强更敏感。临床研究数据表明, 醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯)对改善 HFpEF 患者预后(包括住院率和死亡率)的疗效有限, 且可能增加高钾血症等不良反应的发生风险[50]。同样, 多项大型 RCT 未显示其在 HFpEF 人群中的显著临床获益[51]。TOPCAT 试验的二次分析甚至提示, 在 LVEF $\geq$ 50% 的患者中,  $\beta$  受体阻滞剂使用可能与更高的心衰住院风险相关

(HR 1.74,  $p < 0.01$ ) [52]。 $\beta$ 受体阻滞剂在 HFrEF 中通过降低心率、心肌耗氧和抗心律失常获益。然而, 在 HFpEF (尤其是心率不快的患者) 中, 过度降低心率可能损害舒张期充盈时间, 反而加重舒张功能障碍, 抵消其潜在益处(如控制房颤心室率、抗缺血)。EMPEROR-Preserved 研究是 HFpEF 治疗领域的重大突破, 证实恩格列净可使主要复合终点(心血管死亡或心衰住院)相对风险显著降低 21%, 且获益独立于糖尿病状态[53]。SGLT2i 的多效性作用机制(渗透性利尿排钠、改善心肌能量代谢、减轻炎症与纤维化、改善血管内皮功能、降低血压/体重)恰好部分契合了 HFpEF 多因素交织的核心病理生理特点, 使其成为目前证据最充分、疗效最明确的基石药物。值得注意的是, 其主要获益体现在减少心衰住院, 对心血管死亡的降低未达统计学显著性。这可能提示其更擅长于预防失代偿事件, 而逆转心肌深层病理改变(如心梗后严重纤维化)或影响致命性心律失常等导致死亡的直接原因, 需要更长时间观察或与其他靶向药物联合。针对 HFpEF 患者, 现有临床证据尚未证实伊伐布雷定和维利西呱等药物能显著改善临床症状或长期预后。这些治疗手段的确切疗效仍需通过大规模临床试验进一步验证。

## 5. 小结

尽管诊疗水平不断提升, 心梗后心衰仍面临严峻的临床挑战, 其发病率和病死率持续居高不下。近年来, 随着创新药物的不断涌现和治疗策略的优化, 心肌梗死后心力衰竭的治疗模式将进一步拓展。这些进展有望为改善患者长期预后带来突破性转变。

## 参考文献

- [1] Xie, Z., Xu, Y., Song, Y., Wang, Y., Han, X., Sun, A., *et al.* (2025) De Novo Heart Failure in Patients Hospitalized with St-Segment Elevation Myocardial Infarction in Contemporary China. *Cardiology Plus*, **10**, 10-22. <https://doi.org/10.1097/cp9.0000000000000108>
- [2] Angermann, C.E. and Ertl, G. (2025) China's Fight against New-Onset Heart Failure after Acute Myocardial Infarction: A Major Stage Victory. *Cardiology Plus*, **10**, 5-9. <https://doi.org/10.1097/cp9.0000000000000107>
- [3] (2021) 2020 Expert Consensus on the Prevention and Treatment of Heart Failure after Myocardial Infarction: Branch of Cardio-Vascular Physicians, Chinese Medical Doctor Association, Chinese Cardiovascular Association, The Expert Consensus Working Group on the Prevention and Treatment of Heart Failure after Myocardial Infarction. *Cardiology Plus*, **6**, 4-20. <https://doi.org/10.4103/2470-7511.312595>
- [4] Jivraj, N., Phinikaridou, A., Shah, A.M. and Botnar, R.M. (2013) Molecular Imaging of Myocardial Infarction. *Basic Research in Cardiology*, **109**, Article No. 397. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0397-2>
- [5] Prabhu, S.D. and Frangogiannis, N.G. (2016) The Biological Basis for Cardiac Repair after Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circulation Research*, **119**, 91-112. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303577>
- [6] Teringova, E. and Tousek, P. (2017) Apoptosis in Ischemic Heart Disease. *Journal of Translational Medicine*, **15**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1191-y>
- [7] Bhatt, A.S., Ambrosy, A.P. and Velazquez, E.J. (2017) Adverse Remodeling and Reverse Remodeling after Myocardial Infarction. *Current Cardiology Reports*, **19**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0876-4>
- [8] Sackner-Bernstein, J.D. (2000) The Myocardial Matrix and the Development and Progression of Ventricular Remodeling. *Current Cardiology Reports*, **2**, 112-119. <https://doi.org/10.1007/s11886-000-0007-4>
- [9] Swirski, F.K. and Nahrendorf, M. (2018) Cardioimmunology: The Immune System in Cardiac Homeostasis and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 733-744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
- [10] Guo, C., Ji, W., Yang, W., Deng, Q., Zheng, T., Wang, Z., *et al.* (2023) NKRF in Cardiac Fibroblasts Protects against Cardiac Remodeling Post-Myocardial Infarction via Human Antigen R. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2303283. <https://doi.org/10.1002/adv.202303283>
- [11] Contessotto, P., Spelat, R., Ferro, F., Vysockas, V., Krivickienė, A., Jin, C., *et al.* (2023) Reproducing Extracellular Matrix Adverse Remodelling of Non-ST Myocardial Infarction in a Large Animal Model. *Nature Communications*, **14**, Article No. 995. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36350-1>
- [12] Wang, Y., Zhang, Y., Li, J., Li, C., Zhao, R., Shen, C., *et al.* (2023) Hypoxia Induces M2 Macrophages to Express VSIG4 and Mediate Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction. *Theranostics*, **13**, 2192-2209. <https://doi.org/10.7150/thno.78736>

- [13] Matsui, Y. (2010) Role of Matricellular Proteins in Cardiac Tissue Remodeling after Myocardial Infarction. *World Journal of Biological Chemistry*, **1**, 69-80. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v1.i5.69>
- [14] Oliveira, J.B., Soares, A.A.S.M. and Sposito, A.C. (2018) Inflammatory Response during Myocardial Infarction. *Advances in Clinical Chemistry*, **84**, 39-79. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.12.002>
- [15] Zaidi, Y., Aguilar, E.G., Troncoso, M., Ilatovskaya, D.V. and DeLeon-Pennell, K.Y. (2021) Immune Regulation of Cardiac Fibrosis Post Myocardial Infarction. *Cellular Signalling*, **77**, Article ID: 109837. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109837>
- [16] Westman, P.C., Lipinski, M.J., Luger, D., Waksman, R., Bonow, R.O., Wu, E., *et al.* (2016) Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, **67**, 2050-2060. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.073>
- [17] DeLeon-Pennell, K.Y., Meschiari, C.A., Jung, M. and Lindsey, M.L. (2017) Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **147**, 75-100. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.001>
- [18] Ciarka, A., Borne, P.V.D. and Pathak, A. (2008) Myocardial Infarction, Heart Failure and Sympathetic Nervous System Activity: New Pharmacological Approaches That Affect Neurohumoral Activation. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **17**, 1315-1330. <https://doi.org/10.1517/13543784.17.9.1315>
- [19] Mladěnka, P., Hrdina, R., Bobrovová, Z., Semecký, V., Vávrová, J., Holečková, M., *et al.* (2009) Cardiac Biomarkers in a Model of Acute Catecholamine Cardiotoxicity. *Human & Experimental Toxicology*, **28**, 631-640. <https://doi.org/10.1177/0960327109350665>
- [20] Mann, D.L., Kent, R.L., Parsons, B. and Cooper, G. (1992) Adrenergic Effects on the Biology of the Adult Mammalian Cardiocyte. *Circulation*, **85**, 790-804. <https://doi.org/10.1161/01.cir.85.2.790>
- [21] Olivetti, G., Capasso, J.M., Meggs, L.G., Sonnenblick, E.H. and Anversa, P. (1991) Cellular Basis of Chronic Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction in Rats. *Circulation Research*, **68**, 856-869. <https://doi.org/10.1161/01.res.68.3.856>
- [22] Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., Kajstura, J., Cheng, W., Nitahara, J.A., *et al.* (1997) Apoptosis in the Failing Human Heart. *New England Journal of Medicine*, **336**, 1131-1141. <https://doi.org/10.1056/nejm199704173361603>
- [23] Osadchii, O.E., Norton, G.R., McKechnie, R., Deftereos, D. and Woodiwiss, A.J. (2007) Cardiac Dilatation and Pump Dysfunction without Intrinsic Myocardial Systolic Failure Following Chronic  $\beta$ -Adrenoreceptor Activation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **292**, H1898-H1905. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00740.2006>
- [24] Patel, S., Rauf, A., Khan, H. and Abu-Izneid, T. (2017) Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS): The Ubiquitous System for Homeostasis and Pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **94**, 317-325. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.091>
- [25] Chen, L., Ding, M., Wu, F., He, W., Li, J., Zhang, X., *et al.* (2016) Impaired Endothelial Repair Capacity of Early Endothelial Progenitor Cells in Hypertensive Patients with Primary Hyperaldosteronemia. *Hypertension*, **67**, 430-439. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06597>
- [26] Sayer, G. and Bhat, G. (2014) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Heart Failure. *Cardiology Clinics*, **32**, 21-32. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.09.002>
- [27] Abuzaanona, A. and Lanfear, D. (2017) Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*, **14**, 536-542. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0365-5>
- [28] Husebye, T., Eritsland, J., Müller, C., Sandvik, L., Arnesen, H., Seljeflot, I., *et al.* (2013) Levosimendan in Acute Heart Failure Following Primary Percutaneous Coronary Intervention-Treated Acute ST-elevation Myocardial Infarction. Results from the LEAF Trial: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *European Journal of Heart Failure*, **15**, 565-572. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs215>
- [29] O'Connor, C.M., Starling, R.C., Hernandez, A.F., Armstrong, P.W., Dickstein, K., Hasselblad, V., *et al.* (2011) Effect of Nesiritide in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **365**, 32-43. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1100171>
- [30] Pirracchio, R., Parenica, J., Resche Rigon, M., Chevret, S., Spinar, J., Jarkovsky, J., *et al.* (2013) The Effectiveness of Inodilators in Reducing Short Term Mortality among Patient with Severe Cardiogenic Shock: A Propensity-Based Analysis. *PLOS ONE*, **8**, e71659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071659>
- [31] Thiele, H., Zeymer, U., Thelemann, N., Neumann, F., Hausleiter, J., Abdel-Wahab, M., *et al.* (2019) Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, **139**, 395-403. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038201>
- [32] Mogensen, U.M., Køber, L., Kristensen, S.L., Jhund, P.S., Gong, J., Lefkowitz, M.P., *et al.* (2017) The Effects of Sacubitril/Valsartan on Coronary Outcomes in Paradigm-HF. *American Heart Journal*, **188**, 35-41.

- <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.02.034>
- [33] Zhao, Y., Luo, J., Pang, K., Feng, Y., Tan, J., Liu, M., *et al.* (2025) Clinical Efficacy of Sacubitril/Valsartan Combined with Cardiac Rehabilitation in Patients with Heart Failure after Acute Myocardial Infarction: A Single-Center Randomized Trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, **25**, Article No. 246. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04682-z>
  - [34] Gu, T., Zhang, Y., Hu, S., Zhang, J., Wu, X., Liu, X., *et al.* (2025) Differences in the Efficacy of  $\beta$ -Blocker Therapy after Acute Myocardial Infarction in Different Types of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **85**, 1652. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(25\)02136-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(25)02136-9)
  - [35] Guo, X., Yang, W., Cui, Y., Guo, R., Zhu, Y., Liu, T., *et al.* (2025) Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine after Direct Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure: A Single-Center Retrospective Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **25**, Article No. 422. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04854-x>
  - [36] James, S., Erlinge, D., Storey, R.F., McGuire, D.K., de Belder, M., Eriksson, N., *et al.* (2024) Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evidence*, **3**, 1-11. <https://doi.org/10.1056/evidoa2300286>
  - [37] Butler, J., Jones, W.S., Udell, J.A., Anker, S.D., Petrie, M.C., Harrington, J., *et al.* (2024) Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*, **390**, 1455-1466. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2314051>
  - [38] Butler, J., Anstrom, K.J. and Armstrong, P.W. (2020) Comparing the Benefit of Novel Therapies across Clinical Trials: Insights from the VICTORIA Trial. *Circulation*, **142**, 717-719. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047086>
  - [39] Armstrong, P.W., Pieske, B., Anstrom, K.J., Ezekowitz, J., Hernandez, A.F., Butler, J., *et al.* (2020) Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **382**, 1883-1893. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1915928>
  - [40] Galván Ruiz, M., Fernández de Sanmamed Girón, M., del Val Groba Marco, M., Rojo Jorge, L., Peña Saavedra, C., Martín Bou, E., *et al.* (2024) Clinical Profile, Associated Events and Safety of Vericiguat in a Real-World Cohort: The VERITA Study. *ESC Heart Failure*, **11**, 4222-4230. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15032>
  - [41] Malik, F.I., Hartman, J.J., Elias, K.A., Morgan, B.P., Rodriguez, H., Brejc, K., *et al.* (2011) Cardiac Myosin Activation: A Potential Therapeutic Approach for Systolic Heart Failure. *Science*, **331**, 1439-1443. <https://doi.org/10.1126/science.1200113>
  - [42] Teerlink, J.R., Diaz, R., Felker, G.M., McMurray, J.J.V., Metra, M., Solomon, S.D., *et al.* (2021) Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, **384**, 105-116. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2025797>
  - [43] Teerlink, J.R., Diaz, R., Felker, G.M., McMurray, J.J.V., Metra, M., Solomon, S.D., *et al.* (2021) Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated with Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-HF. *Journal of the American College of Cardiology*, **78**, 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.065>
  - [44] Yusuf, S., Pfeffer, M.A., Swedberg, K., Granger, C.B., Held, P., McMurray, J.J., *et al.* (2003) Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved Left-Ventricular Ejection Fraction: The Charm-Preserved Trial. *The Lancet*, **362**, 777-781. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14285-7)
  - [45] Massie, B.M., Carson, P.E., McMurray, J.J., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M.R., *et al.* (2008) Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **359**, 2456-2467. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0805450>
  - [46] Cleland, J.G.F. (2006) The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) Study. *European Heart Journal*, **27**, 2338-2345. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl250>
  - [47] Lund, L.H., Claggett, B., Liu, J., Lam, C.S., Jhund, P.S., Rosano, G.M., *et al.* (2018) Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction in CHARM: Characteristics, Outcomes and Effect of Candesartan across the Entire Ejection Fraction Spectrum. *European Journal of Heart Failure*, **20**, 1230-1239. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1149>
  - [48] Solomon, S.D., McMurray, J.J.V., Anand, I.S., Ge, J., Lam, C.S.P., Maggioni, A.P., *et al.* (2019) Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1609-1620. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908655>
  - [49] McMurray, J.J.V., Jackson, A.M., Lam, C.S.P., Redfield, M.M., Anand, I.S., Ge, J., *et al.* (2020) Effects of Sacubitril-Valsartan versus Valsartan in Women Compared with Men with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **141**, 338-351. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.044491>
  - [50] Pitt, B., Pfeffer, M.A., Assmann, S.F., Boineau, R., Anand, I.S., Claggett, B., *et al.* (2014) Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **370**, 1383-1392. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1313731>
  - [51] Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T. and Ohte, N. (2020) Effect of Beta-Blockers on Heart Failure Severity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart Failure Reviews*, **26**, 165-171. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10013-5>

- 
- [52] Silverman, D.N., Plante, T.B., Infeld, M., Callas, P.W., Juraschek, S.P., Dougherty, G.B., *et al.* (2019) Association of  $\beta$ -Blocker Use with Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality among Patients with Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Network Open*, **2**, e1916598. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16598>
- [53] Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J.P., Bocchi, E., Böhm, M., *et al.* (2021) Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1451-1461. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107038>