

·学术动态·

第 51 届美国心脏病学会年会和第 14 届世界
心脏病学学术大会两会热点

胡大一

第 51 届美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) 年会于 2002 年 3 月 17~20 日在美国亚特兰大市举行, 第 14 届世界心脏病学学术大会 (World Congress of Cardiology, WCC) 于 2002 年 5 月 5~9 日在澳大利亚悉尼召开。现将两会中的一些热点综合报道如下。

1 高血压

在高血压研究中, 氯沙坦干预降低高血压终点事件 (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) 研究将入选的伴有左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 的高血压 9 193 例病人 (平均年龄 67 岁) 随机分别接受氯沙坦 (losartan) 为主和以阿替洛尔 (atenolol) 为主的抗高血压治疗至少 4 年。

两组血压分别下降 30.2/16.6 和 29.1/16.8 mmHg (1mmHg = 0.1333kPa); 主要组分终点 (死亡、心肌梗死和卒中) 在氯沙坦组发生数 508 (23.8/1000 病人 1 年), 显著少于阿替洛尔组的 588 (27.9/1000 病人 1 年), 相对危险降低 (RRR) 13% ($P = 0.021$)。

两组心血管死亡分别为 204 和 234, RRR 为 11% ($P = 0.206$); 氯沙坦组致命或非致命卒中 232 例, 与阿替洛尔组 (309 例) 相比显著降低 (RRR 25%, $P = 0.001$); 致命和非致命心肌梗死在两组间无显著性差异 (198 比 188, $P = 0.491$)。氯沙坦组新发生的糖尿病较少, 进一步证实了血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI) 的研究结果。氯沙坦对卒中降低优于 β 受体阻断剂的结果令人关注, 这一降低可能是降压作用以外的机制。LVH 是脑血管事件的危险预

测因素, 它不依赖于血压水平, 氯沙坦对 LVH 的逆转优于阿替洛尔。氯沙坦组总的不良事件、药物相关不良事件和严重药物相关不良事件明显少于阿替洛尔组。

LIFE 是第一个显示新型抗高血压药物在减少预后终点事件方面优于传统证实有效药物 β 受体阻断剂的随机临床试验。

2 心律失常

2.1 心房颤动治疗对策有了新证据——控制心室率至少等同于复律

第 51 届 ACC 年会上, 公布了两个有关慢性心房颤动治疗的重要随机临床试验, 对比了心室率控制 (rate control) 和复律 (rhythm control) 两种不同干预对策的疗效。两个试验结果一致显示, 心室率控制对策简便易行, 疗效至少等同于较复杂的复律和维持窦性心律。

心律控制的心房颤动随访研究 (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation in Rhythm Management, AFFIRM)

AFFIRM 为欧美多国多中心的临床试验, 它将入选的 4 060 例 65 岁以上或有其他危险因素的心房颤动病人随机接受抗心律失常药物复律或控制心室率, 平均随访 3.5 年。死亡数在心室率控制组和复律组分别为 306 和 356 ($P = 0.058$)。次要终点为缺血性脑卒中, 两组大致相同。

AFFIRM 的主要研究者 Wyse 指出, 以往许多临床医师首选复律, 而将心室率控制放在次要地位, AFFIRM 显示, 心室率控制至少与复律等效, 应将心室率控制列为一线的干预对策 (primary strategy); 根据本研究入选的病人特征, AFFIRM 结果适用于临床上常见的心房颤动病人。

持续性心房颤动的心室率控制对比心脏电复律试验 (Rate Control vs Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation trial, RACE)

RACE 为荷兰一个国家的多中心试验, 其结果

作者单位: 100044 北京, 北京大学人民医院心内科; 100730 北京, 首都医科大学附属同仁医院心血管病诊疗中心

作者简介: 胡大一, 男, 博士生导师, 教授, 主任医师, 主任, 中国生物医学工程学会主任委员, 中华医学会心血管病分会副主任委员

显示,主要终点(总死亡率或严重心血管事件)在随机入心室率控制组(256 例)为 17.2%,在随机入心脏电复律组(266 例)为 22.6%,组间无统计学显著差异。两组的心血管死亡率分别为 7.0%和 6.7%;心力衰竭的发生率分别为 3.5%和 4.5%;出血并发症率分别为 4.7%和 3.4%。

有高血压的病人,电复律的结果显著地差,其总死亡率、血栓栓塞或其他严重并发症 31%,明显高于心室率控制组的 19%。RACE 的主要研究者 Crijns 推测,直流电复律可能有某种特殊因素对高血压的心房颤动患者有致血栓作用。

Crijns 指出,心室率控制不次于复律,它显然是一吸引人的干预对策,对于心房颤动复律后复发的高危病人,尤其应首先考虑选择心室率控制,十分重要的是研究更为安全有效的抗栓药物。

2.2 埋藏式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)预防性应用的新指征(MADIT-II)

多中心自动除颤器植入试验(MADIT-I)的结果表明,在心肌梗死后,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)下降, Holter 监测有非持续性室性心动过速,电程序刺激可诱发持续性心动过速,且不可被静脉普鲁卡因胺抑制的患者,预防心脏性猝死明显优于药物治疗。

Arthur Moss 报告的 MADIT-II 试验结果显示,在既往有心肌梗死, LVEF $\leq 30\%$ 患者预防性使用 ICD,与传统药物治疗比,总死亡率下降 31%,亚组分析与总体结果一致,在 LVEF $\leq 25\%$ 亚组,死亡率下降更为显著。

与 MADIT-I 不同, MADIT-II 不再使用 Holter、电程序刺激和药物抑制试验,仅用心肌梗死史与 LVEF 下降两个简单临床指标,明显拓宽了 ICD 作为心脏猝死一级预防的应用范围。但 ICD 的费用昂贵,如以此适应证广泛应用 ICD,将显著增加相关医疗费用的支出。Zipe 等建议生产功能单一的简易 ICD,供应存在经费困难的病人或国家使用。

3 经皮冠状动脉介入干预(percutaneous coronary intervention, PCI)

PCI 的热门话题仍是再狭窄和支架与“他汀类”的联合应用。

3.1 药物涂层支架 法国和巴西的研究者报告了使用免疫调节药西罗莫司洗脱支架的阳性结果,而德国 Essen 大学的 Haude 报道的肝素涂层支架结果阴

性。

法国 Toulouse 的 Fajadet 报告了 RAVEL 研究 210 天随访结果,随机接受西罗莫司洗脱 BX Velocity 气囊扩张支架的 120 例病人中无后期管腔丢失,无再狭窄,而随机接受非涂层支架的 118 例对照病人的平均后期平均管腔丢失 0.8mm,再狭窄率 26%。尤其值得注意的是在糖尿病患者,药物涂层支架组的后期管腔丢失为 0.82mm,再狭窄率 42%。

1 年存活率在药物涂层支架组为 94%,对照组 71%。

西罗莫司支架临床应用安全,无应用相关的死亡。

巴西 Sao Paulo 的 Sousa 报道的西罗莫司支架试验结果同样令人鼓舞。对 45 例病人 2 年随访未见再狭窄。冠状动脉造影显示,狭窄程度干预前 61%,干预后即刻 4.2%,2 年随访 1.4%。冠状动脉内超声显示,支架内瘢痕组织增生极为轻微。

德国 Essen 大学的 Haude 报告 600 例复发小血管病变的患者随机分为 3 组,分别接受经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)、非涂层 JOSTENT Flex 支架或肝素涂层的同样支架。6 个月时 3 组血管腔直径中位数几乎相同,分别为 1.34, 1.47 和 1.45mm。PTCA 组无死亡,无血栓事件。支架两组各有 2 例死亡,各有 1 例血栓事件。肝素涂层支架对于小血管病变的干预未见有冠状动脉造影或临床相关获益。

3.2 支架结构的厚度影响再狭窄率 德国慕尼黑 German Heart Center 的 Schuhlen 报告 ISAR-STERO-2(冠脉内支架和血管造影结果-支撑厚度对再狭窄率的影响, Intracoronary Stenting and Angiographic Results-Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome)试验结果,611 例 PTCA 病人被随机接受第一代 Multilink 支架(结构的厚度 50mm)或 BX Velocity 支架,其设计类似于 Multilink,但厚度为 140mm。两组的病变长度无显著差异。6 个月冠状动脉造影随访的再狭窄率在 Multilink 组为 17.9%,显著低于 BX Velocity 支架组的 31.4%,相对危险减少 43%,6 个月时的管腔直径中位数分别为 1.96 和 1.70mm;无心肌梗死存活率分别为 95.1%和 93.7%。

操作成功(procedural success)率几乎相同(99.4%比 99.0%),但器具成功(device success)不同, Multilink 支架组为 87.1%,低于 BX Velocity 的

99.0%,可能与 Multilink 为第一代支架的早期设计有关。

既往,作者在考虑再狭窄影响因素时,仅关注病变特征,置入技术,该试验结果提示,也应注意支架结构的厚度。

3.3 PCI 与“他汀类”联合应用 荷兰鹿特丹 Erasmus 大学的 Serruys 发表了 LIPS(氟伐他汀干预预防研究,Lescol Intervention Prevention Study)的结果,他评价了氟伐他汀(40mg, bid)对在近期首次 PTCA 后发生主要心脏事件的患者的预后影响。在 PTCA 后平均 2.7 天用“他汀类”的患者在随后 3~4 年期间,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平 $\leq 1370\text{mg/L}$,主要心脏不良事件减少 22%。在糖尿病或多支血管病变患者,主要冠状动脉不良事件减少。PCI 后应早期应用“他汀类”。

美国 Cleveland Clinic Foundation 的 Chan 研究了 PCI 时联合应用“他汀类”是否改善存活率。调查的 6 647 例病人中,23.5% 在 PCI 时用了“他汀类”,与未用“他汀类”患者比,“他汀类”使 30 天和 6 个月的死亡率分别降低 60% 和 37%。

3.4 直接支架置入可行 英国 Souththampton, Wessex Cardiac Unit 的 Dawkins 报告 TRENDS(欧洲 Tetra 随机直接支架, Tetra Randomized European Direct Stenting)试验的早期结果表明,有无预先球囊扩张的支架置入,主要不良的心脏事件几乎相同。30 天时,随机直接支架置入的 501 例患者中 2 例死亡,预先球囊扩张组的 499 例患者中 1 例死亡。直接支架组放置的 541 个支架中 31 个放置失败,仅 5.8% 的支架未能直接到达病变部位,需交叉至预先球囊扩张。

4 心力衰竭

4.1 β 肾上腺素受体阻断剂(简称 β 受体阻断剂)在慢性心力衰竭治疗中的地位获进一步肯定 Milton Packer 对卡维地洛前瞻性随机累积存活试验(COPERNICUS)中 LVEF 极低($\leq 15\%$)的病人进行 5 组分析显示,卡维地洛安全有效。

以往发表的有关 β 受体阻断剂治疗慢性心力衰竭的临床试验荟萃分析,主要是应用选择性 β_1 受体阻断剂(比索洛尔和美托洛尔)的研究, β 受体阻断剂使病人总死亡率下降 34%,但未包括两个近期完成,入选样本大,使用布新洛尔和卡维地洛的临床试验——布新洛尔存活评价试验(BEST)和 COPER-

NICUS。这两个近期试验选用非选择性 β 受体阻断剂,并且 BEST 结果,与安慰剂相比,布新洛尔仅使总死亡率下降 18%,无显著性差异。将 BEST 资料荟萃入以前 β 受体阻断剂试验中,总死亡率下降幅度从 34% 到 27%,仍有显著性差异,再荟萃 COPERNICUS 的资料,总死亡率下降 29%。 β 受体阻断剂在慢性心力衰竭治疗中的重要地位应充分肯定。

4.2 内皮素受体拮抗剂波生坦治疗慢性心力衰竭的疗效未获证实 Packer 公布了 ENABLE-1 和 2 试验的结果,心功能 II 和 III 级的慢性心力衰竭病人在充分使用 ACEI、利尿剂、洋地黄类药物和 β 受体阻断剂的基础上,与安慰剂对比,内皮素受体拮抗剂波生坦未能改善病人预后,并且加重心力衰竭症状,主要表现为水钠潴留,水肿加重,这一不良反应发生于用药早期,并持续存在于长期用药过程中,这与动物实验中所观察结果完全不同,其机制尚不明确。ENABLE 试验中波生坦初始剂量 12.5mg, bid,之后递增至 25mg, bid,已明显小于先前临床研究中所用剂量。Packer 提出,未来的研究是否应进一步降低波生坦的剂量,或加强利尿。在本次大会上公布的波生坦用于肺动脉高压治疗的临床试验中,获得令人振奋的有益结果。

4.3 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)对心力衰竭的诊断价值获进一步证据 “BNP”(呼吸不当, Breathing Not Properly)试验为多国多中心的前瞻性双盲研究。因呼吸困难在急诊就医的病人被分为 3 组:① 确诊呼吸困难为心力衰竭所致;② LVEF 下降,但呼吸困难与心功能不全无关;③ 无心脏功能不全等其他原因的呼吸困难。① 组病人的血 BNP 水平显著高于后两组;② 组的 BNP 水平也明显高于③ 组。BNP 可使临床无法明确诊断的呼吸困难病人中 84% 获明确诊断。

4.4 欧巴特利拉不优于 ACEI OVERTURE(欧巴特利拉和依那普利在减少事件中应用的随机对比试验, Omapatrilat vs Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events)试验结果显示其同时抑制 ACE 和邻近的神经内肽酶的血管肽酶抑制剂欧巴特利拉(omapatrilat)治疗慢性心力衰竭的疗效不优于 ACEI(如依那普利)。

4.5 左室辅助装置在依赖静脉正性变力性药物的重度心力衰竭病人中的临床试验结果 初步显示可能明显改善预后。

4.6 SWEDIC(瑞典评价慢性舒张功能障碍)试验显

示 在利尿剂与 ACEI 治疗的基础上,卡维地洛显著改善左心的舒张功能。

4.7 CHRISTMAS(卡维地洛冬眠可逆性缺血试验成功标志物)研究结果表明 在缺血性慢性心力衰竭患者中,冬眠心肌比作者预期的更为常见,无论有无冬眠心肌存在,卡维地洛显著改善 LVEF。

4.8 慢性心力衰竭时,贫血常见 心力衰竭程度越重,贫血越常见,程度越重,其发生机制有待探讨。促红素用于干预的临床试验正在进行。

5 调脂药物

5.1 积极使用“他汀类”,努力征服冠心病 著名的诺贝尔奖获得者和胆固醇研究的先驱,达拉斯市德克萨斯西南大学医学院 Jonsson 分子基因学中心的 Michael S. Brown 教授作了重要学术报告。

他首先回忆了 36 年前自己做实习医师时,心肌梗死患者的治疗状况——绝对卧床休息 10 天,之后静坐休息 3 周。

不到 40 年后的今天,我们已进入基因的新时代。我们出生时基因未停止工作。现在我们知道基因编码,人们希望了解,基因如何导致疾病。治愈基因疾病不是改变基因,而是改变环境。要降低心肌梗死的危险,不仅要呼吁戒烟、控制高血压、肥胖和糖尿病,而且要通过药物治疗降低低密度脂蛋白胆固醇。

在所有的“他汀类”临床试验中,心肌梗死已减少大约 1/3,但治疗开始太晚;这些试验仅持续 5 年,而预期 5 年内发生心肌梗死的病人在试验开始之前已患有冠心病。

Brown 估计,根据目前保守治疗的指南,美国至少有 5 500 万人应用“他汀类”治疗,而实际上仅有 1 500 万人在接受“他汀类”治疗。更糟的是,其中 50% 在 6 个月内停药,90% 在 3 年内停药,这一状况可以理解。降胆固醇药物并不使病人主观感觉到症状改善,人们不可能感觉到药物的疗效。我们作为医师的责任是不断教育病人,坚持服用控制胆固醇和高血压的预防性药物。

5.2 与“他汀类”联合应用的新伙伴

MSD 和 Schering-Plough 公司介绍了他们联合开发的全新机制——抑制胆固醇吸收的新调脂药物 ezetimibe。该药的剂量为 10mg,每天 1 次,可早或晚服用,不受饮食影响,剂量不必根据体重调整。

Ezetimibe 主要降 LDL-C,单独用药使 LDL-C 降低 18%,用药 2 周时,LDL-C 开始下降,副作用很小;与辛伐他汀或阿托伐他汀的小剂量合用时,调脂作用,尤其对 LDL-C 的降低幅度优于使用上述两个“他汀”的大剂量,从而可减少因大剂量“他汀类”可能导致的横纹肌溶解症或肝脏损害。

从不同机制调脂,达到更好的疗效,而不增加不良反应,是调脂药物研发与临床应用的趋势。单一使用“他汀类”药物,剂量加倍,LDL-C 下降程度仅增加 6%,多数病人的 LDL-C 不能降至“目标”或理想水平,并且加大剂量伴随不良反应增多。Ezetimibe 的研发,为“他汀”找到了一个合用的安全有效药物。Ezetimibe 抑制胆固醇吸收的机制尚不明确。日本一家烟厂开发的升 HDL-C 的药物已进入二期临床研究。

6 医疗模拟技术(medical simulation technology)

本次 ACC 年会上引人注目的热点之一是医疗模拟技术在未来心血管介入和电生理技术操作培训中的重要作用,它采用人体模型和计算机技术可能使医学技术培训发生革命性变化。

近年来,医学模拟技术发展极为迅速,ACC 经过数年准备与评估,在今年学术大会上,推出 Sim Tech 02 项目。

ACC 的会议程序主席 Holmes 指出,以往技术培训遵循的传统原则是“学一,做一,教一”(see one, do one, teach one),这具有很大的局限性,显然已不是理想的方式,无论从 ACC 的角度,还是从病人角度,都急待改变。传统训练方式最严重的问题是对病人的伤害。医疗模拟技术有利于医学生、住院医师和外科医师在不给病人带来风险的环境中学习和掌握新的技术操作和老技术操作的新的临床应用。

ACC 主席 Zipes 在开幕词中强调,“在不远的将来,从医学生的第 1 次静脉穿刺到心脏专科医师最后 1 年的复杂 PTCA 操作都将在医学模拟技术的模式中学习。这是未来教育中毫无疑问的组成部分,通过此途径,我们可将任何一项新操作技术向全世界传播。”Zipes 说,他喜欢称之为“厢中病人”(“Patient in a box”),它将在整个医师职业训练的各个阶段发挥作用。

(收稿日期:2002-07-31)

(本文编辑 周宇红)