

·学术争鸣·

 β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭的目标剂量问题

施仲伟

β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭的疗效已经得到肯定。CIBIS II、MERIT-HF 和 COPERNICUS 三项大规模随机临床试验证实,在血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂和利尿剂等药物治疗的基础上,加用比索洛尔、美托洛尔或卡维地洛能够使心力衰竭患者的总死亡率进一步降低 34% ~ 35%^[1-3]。因此,除非有禁忌证或不能耐受,所有慢性收缩性心力衰竭患者均必须从上述 3 种 β 受体阻滞剂中选用一种^[4-6]。 β 受体阻滞剂的用法是“从极小剂量开始,缓慢递增剂量,达到目标剂量(或最大耐受剂量)后长期维持使用”。

β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的目标剂量,通常是指在临床试验中所用的最大剂量,即比索洛尔 10 mg/d、美托洛尔控释片 200 mg/d 或卡维地洛 50 mg/d^[1-3]。但是,这些临床试验中的 β 受体阻滞剂目标剂量,并非根据患者的治疗反应来确定,而是在试验开始之前就统一规定好的,因此并不一定就是能够使每个患者都取得最大疗效的最佳目标剂量。

1 β 受体阻滞剂的疗效与剂量有关

确定某种药物量-效关系的最好方法,是在其他条件相同的情况下比较该种药物不同剂量时的治疗效果。遗憾的是,直接比较 β 受体阻滞剂不同剂量疗效的研究至今仅有一项^[7]。在这项多中心口服卡维地洛心力衰竭评价(MOCHA)试验中,以安慰剂为对照,评价了 3 种卡维地洛剂量的疗效。试验的主要观察终点是运动能力改善,采用 6 min 步行距离和 9 min 平板运动能力两种指标,二级终点包括生活质量、心功能级别、左室射血分数(LVEF)等多项。376 例病情稳定、LVEF $\leq$ 35% 的轻度至中度心力衰竭患者入选试验,经过两周的卡维地洛(6.25 mg 2 次/d)开放使用期后,能耐受卡维地洛的 345 例患者随机分入安慰剂($n = 84$)、小剂量(6.25 mg 2 次/d,

$n = 83$)、中剂量(12.5 mg 2 次/d, $n = 89$)或大剂量卡维地洛(25 mg 2 次/d, $n = 89$)等 4 个组,在 2 ~ 4 周内完成剂量上调过程,然后继续治疗 6 个月^[7]。结果显示,与安慰剂组相比,各个卡维地洛组的运动能力均无增加,生活质量和心功能级别也未见改善。但是,各个卡维地洛组的 LVEF 均显著增高,且这种改善呈剂量依赖性($P < 0.001$);3 个卡维地洛组的心血管疾病住院率均显著降低。随访期间总共有 25 例患者死亡,其中安慰剂、小剂量、中剂量和大剂量卡维地洛组的死亡率分别为 15.5%、6.0%、6.7% 和 1.1%,卡维地洛治疗显著降低了死亡率,且这种效益也呈剂量依赖性($P < 0.001$)。

MOCHA 试验观察的病例数量较小,随访时间仅 6 个月,死亡率不是事先设定的研究终点。但是这一试验仍然能够提示人们: β 受体阻滞剂的疗效与剂量有关;如果患者不能耐受较大剂量,小剂量 β 受体阻滞剂治疗仍然有益^[5]。

2 患者不能耐受目标剂量时小剂量治疗仍然有效

部分心力衰竭患者不能耐受临床试验中所规定的 β 受体阻滞剂目标剂量,即其“最大耐受剂量”相对较小。最近,两项质量控制良好的临床试验对 β 受体阻滞剂剂量与临床结果的关系作了分析,显示在这种特定情况下,相对的小剂量的治疗仍然能够给患者带来显著的临床效益。

2.1 MERIT-HF 试验中美托洛尔剂量与临床结果的关系 MERIT-HF 试验共入选 3991 例心功能 II ~ IV 级的慢性稳定性心力衰竭患者,随机分入安慰剂组($n = 2001$)或美托洛尔组($n = 1990$),平均治疗随访 1 年。美托洛尔为琥珀酸盐控释片,目标剂量 200 mg,1 次/d,实际平均使用剂量为 159 mg/d。MERIT-HF 试验有两个主要终点:(1)总死亡率;(2)所有原因死亡和所有原因住院的合并发生率。与安慰剂组相比,美托洛尔组的总死亡率降低 34% ($P = 0.00009$),第二主要终点和各项二级终点事件也都有非常显著的降低^[2]。

在美托洛尔剂量与临床结果的分析中,心力衰

收稿日期:2004-03-15

作者单位:200025 上海市,上海第二医科大学瑞金医院心脏科

作者简介:施仲伟,男,1952 年 6 月生,上海市人,医学博士,教授,主任医师。Tel:021-64370045 - 665357

竭患者按照其在进入试验后3个月时所使用的美托洛尔剂量分成“小剂量”和“大剂量”两组。所有患者在入选试验后都按照标准方案给药,即从很小剂量开始,在能够耐受的情况下每隔两周上调剂量,目标剂量200 mg/d。412例患者能够耐受的美托洛尔剂量 ≤ 100 mg/d(小剂量组,平均76 mg/d),1202例患者能够耐受的剂量 > 100 mg/d(大剂量组,平均192 mg/d)。与大剂量组相比,小剂量组患者的平均年龄较大(分别为65.9岁和62.5岁),心功能较差(Ⅲ~Ⅳ级者分别占67%和53%)。两组的基线平均心率分别为81次/min和83次/min,治疗3个月都降低到67次/min。因此,两组患者虽然实际使用的美托洛尔剂量差别很大,但治疗后的心率下降到完全相同的程度,提示两组患者取得了同等程度的 β 受体阻滞剂效果^[8]。小剂量组和大剂量组患者对于 β 受体阻滞剂的剂量-心率反应有显著差别,每毫克美托洛尔引起的心率下降幅度分别为0.21次/min和0.08次/min($P < 0.0001$)。

为什么小剂量组对 β 受体阻滞剂的敏感性较高的原因还不清楚,似乎与患者体内美托洛尔药代动力学的差异无关(小剂量组和大剂量组的血药浓度平均值分别为95 nmol/L和247 nmol/L)。此外,由于这是一项事后分析,因此也无法回答小剂量组患者如果再增加一点剂量,能否取得更好效果的问题。但是临床分析显示,与安慰剂组($n = 1845$)相比,小剂量组的总死亡率降低38%($P = 0.010$),猝死率降低50%($P = 0.009$),心力衰竭恶化致死率降低53%($P = 0.038$),任何原因死亡或住院的合计发生率降低22%($P = 0.0056$);大剂量组的总死亡率降低38%($P = 0.0022$),猝死率降低41%($P = 0.0072$),心力衰竭恶化致死率降低47%($P = 0.070$),死亡或住院的合计发生率降低29%($P < 0.0001$)。因此,小剂量组和大剂量组在治疗后心率下降到相同程度的情况下,取得了相同的临床效益^[8]。

2.2 CIBIS II 试验中比索洛尔剂量与临床结果的关系 CIBIS II 试验入选2647例心功能Ⅲ~Ⅳ级的心力衰竭患者,随机分入安慰剂组($n = 1320$)或比索洛尔组($n = 1327$),比索洛尔的目标剂量为10 mg/d。平均治疗随访1.3年后,比索洛尔组的总死亡率比安慰剂组降低34%($P < 0.0001$)^[1]。

根据在事件发生前或最后一次随访时所使用比索洛尔或安慰剂的剂量,可将CIBIS II 试验中的患者分成小剂量组(1.25~3.75 mg/d)、中剂量组

(5.0~7.5 mg/d)和大剂量组(10 mg/d)。结果显示,小剂量组患者的平均年龄较大、心功能较差、合并的其他疾病较多。与安慰剂组相比,3个比索洛尔组的总死亡率均显著降低。但是与小剂量组相比,中剂量组和大剂量组的总死亡率降低更为显著:中剂量组比小剂量组低51%($P = 0.001$),大剂量组比小剂量组低70%($P = 0.0001$)。中剂量组和大剂量组的心血管病死亡率和总住院率等也都显著低于小剂量组,且大剂量组的降低幅度最大^[9]。

需要指出的是,这也是一项事后分析。由于小剂量组患者病情相对较重,而许多医生倾向于对严重患者使用小剂量 β 受体阻滞剂,因此剂量组的划分并不完全反映患者的耐受情况^[9]。尽管如此,小剂量组仍然取得了显著降低总死亡率的效益,表明对于慢性心力衰竭患者,小剂量 β 受体阻滞剂的长期治疗肯定优于不用 β 受体阻滞剂治疗。

3 患者有可能耐受目标剂量时不同剂量的疗效比较

对于有可能耐受目标剂量的患者,如果事先规定使用不同的剂量,疗效是否会有差别呢?显然,由于伦理道德原因,目前已经不可能设计以死亡率作为终点来评价 β 受体阻滞剂剂量-效关系的临床试验^[8]。但是最近发表的卡维地洛或美托洛尔欧洲试验(COMET),却为我们提供了一个间接比较小剂量和大剂量 β 阻滞剂长期治疗对于心力衰竭患者重大临床事件的影响的研究。COMET 试验入选3029例心功能Ⅱ~Ⅳ级的慢性稳定性心力衰竭患者,随机分入卡维地洛($n = 1511$)或美托洛尔组($n = 1518$),平均随访58个月。COMET 试验有两个主要终点:(1)总死亡率;(2)所有原因死亡和住院的合并发生率。第二个主要终点是在试验进行过程中追加的,目的是与MERIT-HF 试验的主要终点相一致^[10]。结果显示^[11],卡维地洛组的总死亡率显著低于美托洛尔组(-17%, $P = 0.0017$),两组的死亡或住院合并发生率则无显著差异(-6%, $P = 0.122$)。

COMET 试验的结果似乎提示卡维地洛疗效优于美托洛尔,但另一种可能的解释是因为卡维地洛和美托洛尔的剂量完全不对等。在这项试验中,卡维地洛的目标剂量为25 mg,2次/d,实际平均使用剂量为42 mg/d。如上所述,在MOCHA 试验中,卡维地洛25 mg 2次/d是大剂量组的目标剂量^[7]。在证实卡维地洛能够显著降低心力衰竭患者死亡率的COPERNICUS 试验中,卡维地洛的目标剂量为25 mg

2次/d,实际平均使用剂量为37 mg/d^[3]。因此在COMET试验中,卡维地洛使用了相对较大的剂量。COMET试验中美托洛尔的目标剂量为50 mg 2次/d,实际平均使用剂量为85 mg/d;而在证实美托洛尔能够显著降低心力衰竭患者死亡率的MERIT-HF试验中,美托洛尔的目标剂量为200 mg/d,实际平均使用剂量为159 mg/d^[2]。因此在COMET试验中,美托洛尔使用了相对较小的剂量。根据MERIT-HF试验的经验,约2/3的心力衰竭患者能够耐受>100 mg/d的美托洛尔剂量^[8];因此在COMET试验中,分入美托洛尔组的患者中约有2/3被剥夺了上调药物剂量的机会^[12]。

有学者提出COMET试验使用酒石酸美托洛尔普通片,不同于MERIT-HF试验中所用的琥珀酸美托洛尔控释片。两种片剂在药代动力学等方面确实有许多不同之处,但是在治疗慢性心力衰竭的时候,为了取得同样的临床疗效,美托洛尔普通片和美托洛尔控释片的每日剂量应该相同^[13]。Kukin等^[14]将27例慢性心力衰竭患者随机分入美托洛尔普通片一天两次给药组($n=14$)和控释片一天一次给药组($n=13$),目标剂量均为100 mg/d。治疗3个月后,两组的心功能、运动能力、血液动力学参数均显著改善(与基线相比),但两组间无显著差异。此外,与给药前即刻相比,两种药物给药后短期内均引起心脏指数和体循环血管阻力等血液动力学参数的改变,且改变程度非常相似。结论是,美托洛尔普通片50 mg 2次/d和美托洛尔控释片100 mg 1次/d给药方案长期治疗,产生相同的血液动力学作用和临床效益。在另外一项临床试验中,15例长期接受美托洛尔治疗的慢性心力衰竭患者接受交叉试验,按随机顺序先后服用美托洛尔普通片50 mg 3次/d、控释片100 mg 1次/d和控释片200 mg 1次/d各7 d,在第7天时记录24 h动态心电图。结果显示,普通片50 mg 3次/d方案的每小时平均心率(68 ± 10)次/min与控释片100 mg 1次/d的每小时平均心率(69 ± 9)次/min相似,高于控释片200 mg 1次/d(63 ± 6)次/min;普通片50 mg 3次/d的24 h平均心率显著高于控释片200 mg 1次/d($+3.8$ 次/min, $P=0.048$)。因此,美托洛尔普通片150 mg/d对心脏 β 受体的阻滞作用强度不如美托洛尔控释片200 mg/d^[15]。

心率改变通常被认为是判断心脏 β_1 受体阻滞程度的有效指标^[16]。在COMET试验中,卡维地洛组和美托洛尔组的基线心率相同,但治疗后卡维地

洛组的心率减慢程度一直大于美托洛尔组,其中前16个月的差异非常显著($P<0.01$)。两组的基线血压平均值均为126/77 mmHg,但在58个月的治疗期间,卡维地洛组的收缩压和舒张压平均值始终显著低于美托洛尔组。另外,在MERIT-HF试验中,美托洛尔控释片(目标剂量200 mg/d)治疗使患者的平均心率降低14次/min^[2],降低幅度明显大于COMET试验中的美托洛尔组(目标剂量100 mg/d, -11.7 次/min),而与卡维地洛组相似(-13.3 次/min)。这些事实表明,在COMET试验中,卡维地洛组的心脏 β_1 受体阻滞程度超过美托洛尔组^[17],其原因则是两种药物的剂量不对等,美托洛尔剂量太小。因此,COMET试验在某种意义上成为比较小剂量和大剂量 β 受体阻滞剂疗效的研究,其结果提示,对于有可能耐受目标剂量的心力衰竭患者,仅仅采用小剂量治疗不能取得最大程度降低死亡率的效益。

4 讨论

β 受体阻滞剂治疗心力衰竭的目标剂量,通常是指在临床试验中所用的最大剂量^[4-6]。这种目标剂量虽然并不理想,但已证实能够显著降低死亡率^[1-3]。对于能够耐受这种目标剂量的患者,继续增加剂量是否能进一步提高疗效,虽然理论上有可能,但没有临床试验的证据,目前还不能提倡。对于不能够耐受这种目标剂量的患者,采用相对较小的剂量长期治疗仍然能够显著降低死亡率^[8,9],因此并非每例患者均需要用到临床试验中的目标剂量才能有效,患者能够耐受的最大剂量就是适合于他的个体化的目标剂量。

当前临床实践中,涉及 β 受体阻滞剂剂量的主要问题是剂量不足,即对于有可能耐受目标剂量的患者,没有努力争取逐步上调剂量直至目标剂量。过去的研究显示, β 受体阻滞剂的血液动力学效应呈剂量依赖性^[7],但是这并没有引起人们的重视。COMET试验的结果非常及时地提醒我们^[17],对于那些有可能耐受目标剂量的心力衰竭患者,人为地采用小剂量治疗是错误的。在临床试验所采用的剂量范围内,小剂量和大剂量 β 受体阻滞剂长期治疗的临床结果是不一样的,甚至可能会有死亡率的显著差别^[9,11]。因此在使用 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭时,每一例患者都应该争取达到目标剂量,除非确实不能耐受。当然,为了真正阐明 β 受体阻滞剂的剂量-效应关系,目前最需要的是有关专家、厂家和权

威部门能够精诚合作,对比索洛尔、美托洛尔和卡维地洛进行以患者最大耐受能力作为个体化目标剂量的随机临床试验,来评价这几种药物对死亡率等重大临床事件的影响以及相对效益^[9, 17]。这类试验将能够更好地指导临床医师正确使用 β 受体阻滞剂,也能够给心力衰竭患者带来更大的益处。

参考文献

- 1 CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*, 1999, 353: 9-13.
- 2 MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 1999, 353: 2001-2007.
- 3 Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 344:1651-1658.
- 4 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. *中华心血管病杂志*, 2002, 30:7-23.
- 5 Packer M, Cohn JN, Abraham WT, et al. Consensus recommendations for management of chronic heart failure. *Am J Cardiol*, 1999, 83:1A-38A.
- 6 Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2001, 22:1527-1560.
- 7 Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation*, 1996, 94:2807-2816.
- 8 Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure. Analysis of the experience in Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:491-498.
- 9 Simon T, Mary-Krause M, Furck-Brentano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J*, 2003, 24:552-559.
- 10 Poole-Wilson PA, Cleland JGF, Lenarda AD, et al. Rationale and design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4:321-329.
- 11 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 362:7-13.
- 12 Wikstrand J, Fagerberg B, Goldstein S, et al. COMET: a proposed mechanism of action to explain the results and concerns about dose (letter). *Lancet*, 2003, 362:1076-1077.
- 13 Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*, 2000, 101:558-569.
- 14 Kukin ML, Mannino MM, Freudenberger RS, et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35:45-50.
- 15 Andersson B, Aberg J, Lindelow B, et al. Dose-related effects of metoprolol on heart rate and pharmacokinetics in heart failure. *J Cardiac Fail*, 2001, 7:311-317.
- 16 Wikstrand J, Andersson B, Kendall MJ, et al. Pharmacokinetic considerations of formulation: extended-release metoprolol succinate in the treatment of heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 41:151-157.
- 17 Dargie HJ. Beta-blockers in heart failure (commentary). *Lancet*, 2003, 362:2-3.

· 消 息 ·

《中国心血管病研究杂志》征稿启事

《中国心血管病研究杂志》为国家新闻出版总署批准、国家卫生部主管、中国医师协会主办的全国性医学学术期刊。本刊于2003年5月创刊,国内外公开发行。ISSN 1672-5301, CN 11-5122/R, 月刊, 大16开本, 80页, 10元/期。全国各地邮局发行, 邮发代号为80-123。以从事心血管病预防、医疗和科研的医师和学者为读者对象, 以报道心血管病领域的科研成果和临床心血管病内、外科诊疗经验为主要内容, 突出科学性、先进性、可读性和实用性。坚持普及与提高相结合的方针, 反映我国心血管病临床、科研工作的重大进展, 促进心血管病学科的学术交流。主要栏目有: 专家评述、专家讲座、临床研究、基础研究、实验研究、误诊误治、综述、药械警戒等。欢迎广大读者订阅、投稿。

投稿请寄: 北京市朝阳区西坝河南里29号《中国心血管病研究杂志》编辑部, 邮编: 100028; 电话: 010-84541195/64667755-2299; E-mail: mtyx@heinfo.net; http://www.ok120.com