

· 综述 ·

心力衰竭新临床试验的意义与评价

郑刚

近年对心力衰竭(heart failure, HF)研究的重点是寻找血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)与血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)的比较及联合应用、非选择性 β 受体阻滞剂与 β_1 受体阻滞剂比较和新开发的选择性醛固酮受体拮抗剂的新证据。近年公布的几项具有重要影响意义的HF药物治疗临床试验,反映了HF药物治疗的进展,并回答了有关HF治疗中人们关注的问题。

1 ARB和ACEI的联合应用及比较

缬沙坦治疗HF试验(Val-HeFT)^[1],是第一个研究ARB治疗HF的大规模多中心随机双盲安慰剂对照的临床试验。共有16个国家的302个中心总计5010例左室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 的受试患者参与。主要观察终点是总死亡率、病死率+病残率联合终点。研究结果显示,在常规治疗(93%的患者应用ACEI,35%的患者使用 β 受体阻滞剂)基础上,加用缬沙坦可使病死率+病残率联合终点危险性进一步下降13.2%(相对危险度为0.8, $P = 0.005$),因HF住院危险性下降27.5%。同时可以显著改善LVEF、心功能分级、生活质量评分、症状和体征($P < 0.01$)。亚组分析,未使用ACEI组,总病死率下降33.1%,病死率+病残率联合终点危险性下降44.0%,而缬沙坦+ACEI+ β 受体阻滞剂(三联亚组)对总死亡率和联合终点的影响有待进一步研究证实。缬沙坦与安慰剂相比,可降低HF患者心房纤颤发病率达35%。

坎地沙坦对HF患者减少病死率和死亡率的评价(CHARM)^[2],共有26个国家618个中心的7601例HF患者参与,试验分成3组。单用坎地沙坦组、

ACEI并用ARB组和保留组。试验结果显示,单用坎地沙坦组的心血管病死率和病残率的危险性下降23%($P = 0.0004$),且对坎地沙坦耐受性良好。ACEI并用ARB组的心血管病死率和病残率的危险性下降15%,不论患者是否用足量的ACEI,或者是否并用 β 受体阻滞剂(56%)均获益。保留组心功能正常者应用ARB,无论是否应用ACEI,心血管病死率无明显降低,而因HF住院危险性明显减少。

缬沙坦急性心肌梗死后患者的研究(VARIANT)^[3],是由24个国家的931个研究中心进行的一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床研究。入选的患者均为心肌梗死后同时伴有心力衰竭或左心室收缩功能不全的成年患者。14 703例患者随机分组进入缬沙坦组(4909例,目标剂量320 mg/d),卡托普利组(4909例,目标剂量150 mg/d)和缬沙坦加卡托普利组(4885例,缬沙坦目标剂量160 mg/d,卡托普利目标剂量150 mg/d)。临床主要观察终点为总死亡率,次要终点为心血管联合终点(心血管死亡/心肌梗死复发/因心力衰竭住院)。研究结果表明:(1)在治疗急性心肌梗死方面,ARB并不优于传统治疗药物ACEI,即使增加了ARB的剂量并没有改变这一结论,反而使ARB的不良反应大大增加,甚至使总不良反应的发生率超过ACEI。(2)ARB引起的咳嗽发生率明显少于ACEI,但VARIANT试验发现对急性心肌梗死患者,ARB引起的高血压和肾功能不全显著高于ACEI($P < 0.05$)^[2],除了ARB使用的剂量较大原因以外,是否有其他原因,值得深入研究。(3)不支持在传统治疗药物ACEI基础上,联合使用ARB,因为不仅疗效没有提高,不良反应反而增加。(4)应优先使用ACEI,只有当患者咳嗽严重时,才考虑使用ARB。

CHARM-联合用药组和Val-HeFT试验是两项关于慢性HF的研究,分别使用两种不同的ARB。这两项试验表明:在使用ACEI基础上加用ARB,可以降低慢性HF患者的病死率和病残率。但是,VARIANT试验的结果却与上述两项研究结果不同,

收稿日期:2004-02-16

作者单位:300250 天津市,天津市第三医院心脏科,天津市老年病研究所心研室

作者简介:郑刚,男,1958年10月生,天津市人,主任医师,心脏科主任。E-mail:zhenggang3@263.net

可能的原因如下:(1)研究的问题不同,CHARM 和 Val-HeFT 试验是两项关于慢性 HF 的研究,而 VALIANT 试验研究的是心肌梗死后同时伴有 HF 或左心室收缩功能不全,急性心肌梗死后临床事件的表现形式以及病程都不同于慢性 HF,我们不可能在这两种不同的患者群体中观察到同样的药物疗效。(2)慢性 HF 患者长期应用 ACEI 会出现逃逸现象,VALIANT 试验中 ARB 和 ACEI 是同时使用的,CHARM 和 Val-HeFT 试验中,患者在接受 ARB 治疗前,已接受 ACEI 治疗达数周、数月甚至数年。这些患者的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)可能比较活跃,但长期的 ACEI 治疗会诱导患者产生血管紧张素 II 的替代途径,这样患者出现 RAAS 逃逸现象,在这种情况下,加服 ARB 的效果会比较好。(3)研究使用的 ACEI 剂量不同,CHARM 和 Val-HeFT 试验中,卡托普利的基线剂量约为 80 mg,而 VALIANT 试验中卡托普利的目标剂量为 150 mg/d,这也是在 VALIANT 试验中未见 ACEI 与 ARB 联合治疗益处之一。(4)VALIANT 试验的联合用药组 ARB 用量可能不够,Val-HeFT 试验中,在原有的 ACEI 治疗基础上加用缬沙坦 160 mg,2 次/d,而 VALIANT 试验中仅使用了小剂量的缬沙坦 80 mg,2 次/d。

2 非选择性 β 受体阻滞剂与选择性 β_1 受体阻滞剂比较

欧洲卡维地洛与美托洛尔对比研究 (COMET)^[4],是一项国际性多中心随机双盲平行对照的临床试验。从 1996 年 12 月开始,在欧洲 15 个国家 317 个研究中心进行。至 1999 年 1 月共计有 3029 例慢性心力衰竭患者 (NYHA I ~ III 级者占 96%) 进入研究并随机分组,分别有 1511 例和 1518 例患者接受卡维地洛 (目标剂量 25 mg, 2 次/d) 与美托洛尔 (目标剂量 50 mg, 2 次/d) 治疗。平均随访 (58 ± 6) 个月,共随访 14 621 例患者,死亡事件总计为 1112 例。结果显示,主要终点事件 (所有原因死亡率) 卡维地洛组 (512 例, 33.9%) 显著低于美托洛尔组 (600 例, 40.0%) ($P = 0.0017$)。这种差异不受基线特征、失访病例或合并使用开放标签的 β 受体阻滞剂影响,并且各个预先设定的亚组 (性别、年龄、NYHA 分级、心力衰竭病因、糖尿病、基线心率、血压和 LVEF) 均与总体结果一致。死亡率的差别在治疗后 6 个月开始出现。卡维地洛组和美托洛尔组平均死亡率分别为 8.3% 和 10%。另一个主要终点——所有原因死亡率或所有原因的住院率,在卡维地洛

组稍低于美托洛尔组 (73.9% 对 76.4%, $P = 0.122$)。卡维地洛组和美托洛尔组基线的平均心率相同 (81 次/min), 在随机分组接受治疗后 4 个月,卡维地洛组的心率降低了 13.3 次/min, 而美托洛尔组降低了 11.7 次/min。继续治疗至 16 个月后,两组间心率已无显著性差异。而收缩压的平均降低幅度卡维地洛组 (0.51 ± 2.32) kPa 显著大于美托洛尔组 (0.27 ± 2.36) kPa, 相差 0.24 kPa。COMET 研究证实,卡维地洛能较长时间和较大幅度抑制交感神经张力,降低慢性心力衰竭患者所有原因死亡率,且疗效较美托洛尔显著。

哥白尼研究 (COPERNICUS)^[5], 是评价卡维地洛对重症心力衰竭患者的早期疗效。在 21 个国家的 334 个医院或中心对 2289 例患者随机分配接受卡维地洛 (1156 例, 目标剂量 25 mg, 2 次/d) 或安慰剂。主要观察终点指标是最初 8 个月的死亡、住院、永久停用试验药物以及药物引起的不良事件。结果显示,卡维地洛不仅没有增加心血管的危险性,而且与安慰剂组相比死亡病例减少 (15 例比 25 例); 死亡或住院总数减少 (134 例比 153 例)。这种效果从发展趋势和幅度看与整个研究的观察结果一致,尤其是在 624 例新发或复发心功能失代偿或左室射血分数极低的患者,卡维地洛有利效果在试验开始后 14 ~ 21 d 就出现。心力衰竭加重是惟一发生率 > 2% 的严重不良事件,但卡维地洛与安慰剂两组发生率相似 (6.4% 比 5.1%)。COPERNICUS 研究提示,对临床上无水钠储留的严重心力衰竭患者,应用卡维地洛的收益/风险比与该药长期治疗一致。

COMET 和 COPERNICUS 试验的结论是卡维地洛能较长时间和较大幅度抑制交感神经张力,降低慢性心力衰竭患者所有原因死亡率,且疗效较选择性 β_1 受体阻滞美托洛尔显著。但这一结果引起广泛的争论^[8]: (1) COMET 试验中比较的两种药物有不同的半衰期,所以对 β_1 受体阻滞的持续时间不同,影响了研究结果;卡维地洛半衰期 3 ~ 10 h, 美托洛尔普通片半衰期 3 ~ 7 h, 因此美托洛尔普通片每日 2 次口服,不足以达到与卡维地洛相同持续时间的 β_1 受体阻滞作用。(2) COMET 试验中卡维地洛的剂量与 COPERNICUS 试验的剂量是一致的,其结果也是一致的;但美托洛尔没有达到目标剂量,甚至还小于平均剂量,由于美托洛尔的应用剂量不足,必然导致结果的误差。COMET 试验结果只能说明:应用以往临床试验证实,有效剂量的卡维地洛 25 mg, 2

次/d, 优于应用低于以往临床试验剂量的美托洛尔普通片 50 mg, 2 次/d, 口服。所以这只是剂量上的差别, 并不能说非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛优于选择性的 β_1 受体阻滞剂美托洛尔。

3 选择性醛固酮受体拮抗剂

在心肌梗死后左心室功能障碍患者中使用选择性醛固酮阻滞剂依普利酮的研究 (EPHESUS)^[6], 共有 37 个国家的 674 个研究中心的 6632 例患者 (入选前 3~14 d 发作心脏病, 有左心室功能不全) 参与。多数患者同时还按各自的病情接受标准治疗, 即 ACEI (87%)、 β 受体阻滞剂 (75%)、阿司匹林 (88%) 和利尿剂 (60%)。研究的主要终点包括各种原因导致的死亡或 HF、急性心肌梗死、脑卒中和室性心律失常导致的住院。研究持续至 1012 例患者死亡。在平均 16 个月的随访中, 与安慰剂组相比, 依普利酮组的病死率减少 15%。与心血管有关的死亡和住院减少 13%。出现高钾血症依普利酮组为 5.5%, 安慰剂组为 3.9%。而出现低钾血症依普利酮组为 8.4%, 安慰剂组为 13.3%。EPHESUS 试验提示, 选择性醛固酮阻滞剂依普利酮在标准治疗基础上可以降低急性心肌梗死后左心室功能不全和 HF 患者的发病率及死亡率。但是参与 EPHESUS 试验者 90% 是白人, 71% 是男性, 因此还不能代表其他种族和女性^[7]。

4 小结

HF 的生物学治疗延续是探讨 ARB 与 ACEI 的比较及联合应用、非选择性 β 受体阻滞剂与 β_1 受体阻滞剂比较和新开发的选择性醛固酮受体拮抗剂的新证据。新临床试验的意义是证实了 ARB 可降低 HF 患者的总死亡率、病死率 + 病残率联合终点和心房纤颤发病率。在治疗急性心肌梗死方面, ARB 并不优于传统治疗药物 ACEI, 也不支持在传统治疗药物 ACEI 基础上, 联合使用 ARB。对非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛能较长时间和较大幅度抑制交感神

经张力, 降低慢性心力衰竭患者所有原因死亡率, 且疗效较选择性 β_1 受体阻滞剂美托洛尔显著的结论目前仍有争论, 有待更大规模的临床试验进行验证。选择性醛固酮阻滞剂依普利酮在标准治疗基础上可以降低急性心肌梗死后左心室功能不全和 HF 患者的发病率和死亡率。

参考文献

- 1 Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. Effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure: the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *N Engl J Med*, 2001, 345: 1667-1675.
- 2 Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Candesartan in heart failure: assessment of readuction in morbidity and mortality (CHARM). *Lancet*, 2003, 362: 759-766.
- 3 Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT). *N Engl J Med*, 2003, 349: 1893-1906.
- 4 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. For the COMET investigators, comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcome in patients with chronic heart failure in the Carvedilol and Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 362: 782-788.
- 5 Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA*, 2003, 289: 712-718.
- 6 Pitt B, Remme WJ, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1309-1321.
- 7 Pitt B. Aldosterone blockade in patients with systolic ventricular dysfunction. *Circulation*, 2003, 108: 1790-1794.