

心力衰竭部分药物治疗的循证医学新进展

黄俊玲综述 罗 明审校

【摘要】 近年来,对慢性心力衰竭的治疗研究不断进步,一些新的药物临床试验给治疗带来希望:重组 B 型利钠肽可以改善患者的临床症状,提高生活质量,不影响肾功能,但对长期预后无不良影响;左西孟旦对慢性心力衰竭急性加重者可改善血流动力学参数,缓解临床症状,但对长期生存率的改善无明显证据;托伐普坦能改善患者的临床症状,对肾功能无不良影响,但长期生存率和死亡率无明显改善;他汀类药物从理论上讲应该可以改善患者的长期生存率和死亡率,但目前的临床证据尚无法统一结论;阿利吉仑可能会对患者的长期病死率产生良性影响,改善预后。该文从这 5 种药物的循证医学方面就慢性心力衰竭药物治疗的最新研究进展简要综述。

【关键词】 心力衰竭;循证医学;B 型利钠肽;左西孟旦;托伐普坦;他汀类药物;阿利吉仑

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.01.009

心力衰竭是威胁人类健康的主要疾病之一,导致高住院率和死亡率,并降低患者的生活质量。近年来,对慢性心力衰竭的治疗不断获得进步,除了血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素受体拮抗剂经大量循证医学证实确定疗效,适应证不断完善外,还发现了一些新的药物和方法有可能为心力衰竭患者治疗提供更多机会。

1 重组 B 型利钠肽

重组 B 型利钠肽(BNP)具有利钠、利尿、抑制交感神经系统、扩张血管等作用。奈西立肽(nesiritide),是一种基因重组人(rh)-BNP,国产 rh-BNP 的“新活素”已在临床应用多年。2005 年欧洲心脏协会将 rh-BNP 列入急性失代偿性心力衰竭诊断治疗指南^[1]。有多个重组 BNP 治疗心力衰竭的临床试验,显示其是有效的心力衰竭血流动力学治疗药物。

FUSION I 研究^[2]入选了 210 例 NYHA III ~ IV 失代偿心力衰竭患者,结果显示对于这些非住院患者,奈西立肽不良反应事件发生率低,患者的生活质量明显提高,但长期随访能否降低患者的发病率和死亡率还需进一步研究。Yancy 等^[3]回顾性研究评价了其中 138 例重度心力衰竭合并肾功能不全(肌酐清除率 <60 ml/min)门诊患者,结果显示标准治疗加奈西立肽耐受良好,无肾功能恶化证据。

FUSION II 研究^[4]以 900 例慢性失代偿性心力衰竭患者为对象,每周应用 1~2 次奈西立肽或安慰剂序贯治疗,治疗 12 周,随访 24 周。结果显示:使用奈西立肽不引起血肌酐升高,但两组间病死率及住院率无显著差异。该研究随访时间较长,可提示长期使用奈西立肽的安全性,但同时提示奈西立肽的序贯疗法对慢性心力衰竭的长期预后无有益影响。

从目前的研究结果来看,奈西立肽用于慢性心力衰竭失代偿患者的治疗,可以改善患者的临床症状,提高生活质量,对肾功能无恶化影响,然而对长期预后无不良影响。奈西立肽对心力衰竭发病率 and 死亡率的更长期(>2 年)影响目前尚无定论,一项大规模的临床研究 ASCEND-HF^[5] 将为我们带来新的证据。

2 钙增敏剂及钾通道开放剂

左西孟旦(levosimendan)通过结合心肌细胞上的肌钙蛋白 C,增强肌丝对钙的敏感性来增强心肌收缩力,还通过介导三磷酸腺苷(ATP)敏感的钾通道,使冠状动脉和外周血管扩张,改善顿抑心肌的功能,减轻缺血并纠正血流动力学紊乱^[6]。近年已有多项关于左西孟旦治疗心力衰竭的临床试验,证实了左西孟旦治疗心力衰竭的有效性和安全性,其中 REV IVE II 和 SURV IVE 是规模较大的两个随机、双盲试验。

REV IVE II^[7] 入选了 600 例左室射血分数

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院心血管内科

(LVEF) < 35% 急性心力衰竭患者, 静息时伴有呼吸困难、已静脉应用利尿剂治疗, 被随机分配接受标准治疗加用左西孟旦或标准治疗加用安慰剂, 结果显示左西孟旦组患者的临床症状明显改善, BNP 水平降低更多, 住院天数减少, 且 90 d 全因死亡率也低于安慰剂组。该研究因为随访时间较短, 虽然 90 d 的全因死亡率有改善, 但不能反映长期预后的影响。

SURVIVE 研究^[8]的 1327 例 LVEF < 30% 的急性心力衰竭患者, 随机接受左西孟旦或多巴酚丁胺治疗, 6 个月全因死亡率两组间无差异, 但亚组分析显示: 在既往有心力衰竭史的亚组中, 与多巴酚丁胺比较, 左西孟旦明显降低 5 d 内病死率, 在缓解临床症状的同时伴有 BNP 水平的降低。

Delaney 等^[9]对近年来左西孟旦治疗急性重症心力衰竭的随机对照试验进行了 Meta 分析, 结果显示, 与安慰剂相比左西孟旦改善患者的血流动力学参数, 但生存率的改善无明显证据; 与多巴酚丁胺相比左西孟旦在血流动力学参数及存活率方面均有改善, 可防止心力衰竭的进展。

这些临床研究提示, 左西孟旦对慢性心力衰竭急性加重者可改善血流动力学参数, 缓解临床症状, 但长期生存率的改善无明显证据。但左西孟旦与多巴酚丁胺相比对心力衰竭的治疗更有益, 可带来短期及长期的获益。

3 血管加压素受体拮抗剂

血管加压素 (AVP) 共有 3 个受体: V1a、V1b 和 V2。AVP 与 V1a 受体结合后引起血管平滑肌细胞增殖和迁移、血管收缩、血小板聚集、心肌肥厚。AVP 与 V1b 受体结合后引起促肾上腺皮质激素和 β 内啡肽分泌增加。而 AVP 与 V2 受体接合后引起水的重吸收增加^[10], 血管加压素受体拮抗剂托伐普坦 (tolvaptan) 通过与血管加压素 V2 受体结合产生作用, 托伐普坦使肾脏对水的重吸收减少, 与利尿药相比, 其优点是只增加水的排泄, 不增加排钠^[11]。因此可治疗伴有低钠血症的心力衰竭。

EVEREST 研究^[12,13] 是一个随机、双盲、安慰剂对照的大型研究。共入组了 4133 例心力衰竭失代偿患者, 安慰剂组应用包括利尿药的常规治疗, 治疗组加用托伐普坦, 随访期为 9.9 个月。结果显示, 与安慰剂相比, 托伐普坦具有迅速、安全、持续的脱水作用, 改善低钠血症, 保存肾功能, 能短期改善急性心力衰竭患者的临床症状, 但随访发现两组间主要终点的全因死亡率、心血管死亡率和心力衰

竭住院率的复合终点均无显著差异。

托伐普坦对症状性心力衰竭和收缩功能不全患者血流动力学影响研究, 181 例接受标准治疗中发生心力衰竭的患者, 被随机分为托伐普坦 15、30、60 mg 组和安慰剂组, 结果显示与安慰剂相比, 所有剂量的托伐普坦组均能有效降低肺毛细血管楔压、右房压力和肺动脉压力, 托伐普坦 3 h 内增加尿量呈剂量依赖性并且对肾功能无影响^[14]。提示托伐普坦用于失代偿心力衰竭患者, 可以安全有效地改善血流动力学, 缓解症状。

托伐普坦治疗充血性心力衰竭提示其可以迅速利尿排水, 快速改善心力衰竭患者的短期症状和体征, 但对长期死亡率或相关发病率无明显影响。超过 5000 例患者的三期临床试验研究表明, 托伐普坦是一种安全、耐受性良好、长期使用无明显不良反应的药物, 并适合对合并有低钠血症的患者^[15]。

从目前的临床研究分析, 托伐普坦能改善症状性心力衰竭患者的临床症状、改善血流动力学、且对肾功能无不良影响、应用较安全、但对慢性心力衰竭患者的长期生存率和死亡率无明显改善。

4 他汀类药物

目前研究发现他汀类药物除了降脂作用, 还有抑制炎症、抗心室重构、改善血管内皮功能、抗氧化等作用^[16]。近年来, 对他汀类药物治疗心力衰竭研究有些显示, 他汀类药物可改善心力衰竭患者的预后, 提高生存率, 但也有研究得出了阴性结果。

CORONA 研究^[17]是他汀类药物治疗心力衰竭临床效果的前瞻性随机试验, 对 5011 例年龄 60 岁以上伴有 LVEF 降低的缺血性心力衰竭患者, 治疗组每天给予 10 mg 瑞舒伐他汀, 随访时间 33 个月。结果显示, 瑞舒伐他汀组与安慰剂组相比虽然可降低心血管事件再住院率, 但在全因死亡率、心血管事件发生率、NYHA 心功能分级改善率和新发糖尿病患病率方面均无改善。

GISSI-HF 研究^[18]入组了 4574 例心力衰竭患者, 随访时间为 3.9 年, 最终也得出了阴性的结果。显示瑞舒伐他汀并未减少这些患者任何原因的死亡率。

而与之相反, 一个小范围的临床试验^[19], 结果显示阿托伐他汀可以改善心室电活动稳定性及减慢肾功能恶化, 从而对心力衰竭患者带来益处。

Ouzounian 等^[20]对 Ontario 地区 1999 年至 2001 年因心力衰竭住院的 6451 例患者进行了治疗

有效性的加强反馈研究,将整个队列分为 4 个亚组:有冠状动脉疾病者和没有冠状动脉疾病者,LVEF 正常者和 LVEF 下降者。其中 1121 例患者出院后继续他汀类药物,评估 5 年后的转归。结果显示,他汀类药物可以改善 5 年的总死亡率及冠状动脉疾病患者的死亡率,降低冠状动脉疾病组的联合终点事件风险,而 LVEF 正常与否无影响。

Nevezorov 等^[21]对 2001 年 12 月至 2005 年 6 月期间因失代偿性心力衰竭住院的患者进行了回顾性队列分析,对应于对照组,治疗组为住院前接受了 3 个月他汀药物治疗,亚组分析包含缺血性心脏病组和非缺血性心脏病组,一级终点为 1 年的全因死亡率。结果显示治疗组一年的总死亡率明显低于对照组,他汀类药物对缺血性心脏病的心力衰竭患者有保护作用,可提高生存率。

他汀药物治疗心力衰竭,从理论上讲应该可以改善患者的长期生存率和死亡率,改善预后,但目前的临床证据尚无法获得统一结论。这些研究结果的差异可能在于使用他汀种类不同、剂量差异或者入组患者基本病情不同。目前证据提示他汀类药物对因冠状动脉疾病引发的心力衰竭具有良性影响。

5 肾素抑制剂

阿利吉仑(aliskiren)是口服、非肽类、直接肾素抑制剂,于 2007 年被美国 FDA 批准用于高血压病的治疗。已有多项研究结果显示阿利吉仑具有降压以外的靶器官保护作用,如抗动脉粥样硬化、保护肾脏、减轻左心室肥厚等^[22,23]。目前已有为数不多开始用阿利吉仑治疗心力衰竭治疗的临床试验。

Seed 等^[24]对 27 例 NYHA II ~ III 级,LVEF ≤ 35% 的慢性心力衰竭患者,随机给予雷米普利 10 mg/d,或者阿利吉仑 300 mg/d,服药 5 周,随访 6 周,通过测定基线水平和治疗期间血浆肾素活性、血管紧张素 II、醛固酮和 BNP 的水平进行评估,结果显示,阿利吉仑在短期抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统方面与雷米普利同样有效。

ALOFT 研究^[25]入选了合并有高血压、BNP > 100 ng/L 并接受 β 受体阻滞剂和任一血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗的心力衰竭患者,随机分为安慰剂组和阿利吉仑 150 mg/d 治疗组。结果显示,与安慰剂相比阿利吉仑显著降低心力衰竭患者的主要生物学标志物,包括 BNP、NT-proBNP 和尿醛固酮水平,而肾功能不

全、症状性低血压和高血钾的发生率与安慰剂组无差异,安全性和耐受性良好,提示阿利吉仑可能会降低心力衰竭患者的长期病死率。

现有资料表明,阿利吉仑可能会对心力衰竭患者的长期病死率产生良性影响,改善预后,但尚有待进一步研究,获得更广泛的循证依据。

综上所述,从阻断心力衰竭发生机制方面研发了很多新药,但尚没有一种能对长期生存率有显著改善。他汀类药物和肾素抑制剂阿利吉仑可能会在生活质量和长期生存率上带来有利影响,但尚需更多的临床研究证实。

参 考 文 献

- [1] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure; the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2005, 26(4):384-416.
- [2] Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, et al. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatient setting (from the FUSION I trial)[J]. Am J Cardiol, 2004, 94(5): 595-601.
- [3] Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatient nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I] trial) [J]. Am J Cardiol, 2006, 98 (2): 226-229.
- [4] Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. The Second Follow-up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial for advanced heart failure; study rationale and design[J]. Am Heart J, 2007, 153(4): 478-484.
- [5] Hernandez AF, O'Connor CM, Starling RC, et al. Rationale and design of the Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure Trial (ASCEND-HF) [J]. Am Heart J, 2009, 157(2): 271-277.
- [6] Kivikko M, Lehtonen L. Levosimendan: A new inodilatory drug for the treatment of decompensated heart failure [J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(4): 435-455.
- [7] Braun JP, Jasulaitis D, Moshirzadeh M, et al. Levosimendan may improve survival in patients requiring mechanical assist devices for post-cardiotomy heart failure [J]. Crit Care, 2006, 10(1): R17.
- [8] Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure; the SURVIVE Randomized Trial[J]. JAMA, 2007, 297(17): 1883-1891.
- [9] Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, et al. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Int J Cardiol,

- 2010, 138(3): 281-289.
- [10] 黄震华. 伴有低钠血症的心力衰竭的治疗进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(5): 384-387.
- [11] Schrier RW, Gross P, Gheorghiad M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia[J]. N Engl J Med, 2006, 355(20): 2099-2112.
- [12] Gheorghiad M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure; the EVEREST Clinical Status Trials[J]. JAMA, 2007, 297(12): 1332-1343.
- [13] Gheorghiad M, Konstam MA, Burnett JC Jr, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure; the EVEREST Outcome Trial[J]. JAMA, 2007, 297(12): 1319-1331.
- [14] Udelson JE, Orlandi C, Ouyang J, et al. Acute hemodynamic effects of tolvaptan, a vasopressin V2 receptor blocker, in patients with symptomatic heart failure and systolic dysfunction; an international, multicenter, randomized, placebo-controlled trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19): 1540-1545.
- [15] Ferrer E. Tolvaptan for the treatment of hyponatremia and congestive heart failure[J]. Drugs Today (Barc), 2010, 46(3): 163-171.
- [16] Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(4): 415-426.
- [17] Fonarow GC. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2008, 4(2): 225-229.
- [18] Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2008, 372(9645): 1231-1239.
- [19] Kishi T, Yamada A, Okamatsu S, et al. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus[J]. J Cardiol, 2009, 53(3): 341-348.
- [20] Ouzounian M, Tu TV, Austin PC, et al. Statin therapy and clinical outcomes in heart failure: a propensity-matched analysis[J]. J Card Fail, 2009, 15(3): 241-248.
- [21] Nevzorov R, Novack V, Henkin Y, et al. Discrepancy between results of randomized control studies and retrospective analysis: The case of statin therapy effect on one-year mortality in patients with decompensated heart failure[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(5): 494-498.
- [22] Nussberger J, Aubert JF, Bouzourene K, et al. Renin inhibition by aliskiren prevents atherosclerosis progression: comparison with irbesartan, atenolol, and amlodipine[J]. Hypertension, 2008, 51(5): 1306-1311.
- [23] Pimenta E, Oparil S. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors[J]. Ther Clin Risk Manag, 2009, 5(3): 459-464.
- [24] Seed A, Gardner R, McMurray JJ, et al. Neurohumoral effects of the new orally active renin inhibitor, aliskiren, in chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2007, 9(11): 1120-1127.
- [25] McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2008, 1(1): 17-24.
- (收稿: 2010-08-24 修回: 2010-11-19)
(本文编辑: 金谷英)

《国际心血管病杂志》2011 年征订启事

《国际心血管病杂志》(原刊名: 国外医学心血管疾病分册)是由上海市卫生局主管, 上海市医学科学技术情报研究所主办的国际系列杂志之一, 创刊于 1961 年, 系国内外公开发行的医学专业学术期刊。以心血管专科医师为主要读者对象, 同时适合相关临床、教学及科研工作者阅读。办刊宗旨: 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针, 反映国内外心血管学科临床、科研、防治工作的重大进展, 促进国内外心血管学科的学术交流。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 也是新闻出版总署打造的中国期刊方阵“双效”期刊之一。本刊主要设综述、述评、论著、专题报告、病例报告等栏目。

《国际心血管病杂志》为双月刊, 逢单月 25 日出版。全国各地邮局订购, 邮发代号 4-188, 定价 9.00 元, 全年 54.00 元。编辑部常年接受个人邮购, 免收邮费, 请需补订的读者与编辑部联系。

地址: 200031, 上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

邮政编码: 200031

电话和传真: 021-64159094

Email: xin_xg@yahoo.com.cn