

血管紧张素受体拮抗剂抗房颤的作用 ——事实与争议

吴德熙综述 魏 盟审校

【摘要】 大量的基础研究证实,肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统参与了促心律失常的病理生理过程。一些前瞻性临床试验也提示,使用血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)阻断 RAAS 系统,在心房颤动(房颤)的一、二级预防中均能获益。近年来意大利多中心房颤试验(GISSI-AF)却报道了使用缬沙坦药物并不能预防房颤复发。该文对 ARBs 抗房颤的作用作一综述。

【关键词】 血管紧张素受体拮抗剂;心房颤动;临床试验

传统抗心律失常药物经常出现无效、不易耐受及不良反应大等缺点,因而迫切需要研发更加有效和安全的抗心房颤动(房颤)药物^[1]。大量基础实验和一些临床试验研究了血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)在预防房颤中所起的作用。研究发现肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统在心肌电重构和结构重构中起着十分重要的作用,其中血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)通过多种不同的机制促进了房颤的发生,多数作用是由血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1R)所介导^[2]。对于抗高血压,以及心力衰竭(心衰)或者心肌梗死(心梗)患者不耐受血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)时,替代用药的 ARBs 可能在抗心律失常中有着重要的作用。

1 心衰患者房颤的一级预防

前瞻性、随机、双盲临床试验:缬沙坦心衰试验(Val-HeFT)^[3]和坎地沙坦心衰试验(CHARM)^[4],对有心脏病患者使用 ARBs 后预防新发房颤的有效性进行了研究。

在 Val-HeFT 中,入选患者为 NYHAⅡ~Ⅳ级,左室射血分数(LVEF) < 40%,排除有房颤史,共 4 395 例。随机分配到缬沙坦组($n = 2\ 205$)接受缬沙坦 80~320 mg qd 治疗,安慰剂组($n = 2\ 190$),两组都接受常规抗心衰治疗。平

均随访 23 个月。结果缬沙坦组新发房颤为 5.12%,而安慰剂组为 7.95%, $P = 0.003$ 。缬沙坦组相对于安慰剂组,房颤减少了 37%。

在 CHARM 中,入选患者为心衰,LVEF 正常或者低于正常,共 6 379 例。随机分配到坎地沙坦组($n = 3\ 191$)接受坎地沙坦 32 mg qd 治疗,安慰剂组($n = 3\ 188$),两组都接受常规抗心衰治疗。患者进一步分为 3 个亚组:(1)CHARM-alternative(LVEF < 40% 和不耐受 ACEI);(2)CHARM-added(LVEF < 40% 并且已经接受了 ACEI 治疗);(3)CHARM-preserved(LVEF > 40%),平均随访 37.7 个月。CHARM-overall(3 组所有的患者)中坎地沙坦组新发房颤为 5.6%,安慰剂组为 6.7%, $P < 0.05$, (OR: 0.81, 95% CI: 0.662, 0.998)。坎地沙坦组相对于安慰剂组房颤减少了 19%。将两个低 LVEF 的亚组合并后与安慰剂组比较得出 $P = 0.047$, (OR: 0.779, 95% CI: 0.608, 0.997)。CHARM-preserved 中坎地沙坦组新发房颤为 4.4%,安慰剂组为 4.9%, (OR: 0.89, 95% CI: 0.618, 1.295)。结果显示低 LVEF 亚组中使用坎地沙坦对于预防房颤的新发获益更多。同时发现 CHARM-preserved 亚组中坎地沙坦组并没有显著减少房颤的新发。ARBs 对于心衰或者有症状心衰合并低 LVEF 患者新发房颤的预防有效。

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心内科

2 高血压患者房颤的一级预防

前瞻性、随机、双盲临床试验:缬沙坦抗高血压试验 (VALUE)^[5] 和氯沙坦抗高血压试验 (LIFE)^[6], 对 ARBs 预防高血压患者新发房颤的有效性进行了研究。

VALUE 以房颤新发为次级终点, 入选患者为高血压病, 排除合并有心衰的患者, 共 15 245 例。随机分为缬沙坦组 ($n = 7\ 649$) 接受缬沙坦 80~160 mg qd, 氯氯地平组 ($n = 7\ 596$) 接受氯氯地平 5~10 mg qd, 平均随访 4.2 年, 结果缬沙坦组新发房颤为 3.67%, 而氯氯地平组为 4.34%, $P = 0.0521$, (OR: 0.847, 95%CI: 0.716, 1.002)。虽然两组结果没有统计学差异, 但是更倾向有差异。出现这样的结果可能与检测房颤的方法不统一, 没有包括心衰患者 (房颤易发) 等因素有关, 同时, 因为没有安慰剂组作为对照, 所以不便于分析明确的因果关系。

在 LIFE 中, 入选患者为高血压合并左室肥大, 排除有房颤史, 共入选 8 851 例。随机分为氯沙坦组 ($n = 4\ 448$) 接受氯沙坦 50~100 mg qd, 阿替洛尔组 ($n = 4\ 403$) 接受阿替洛尔 50~100 mg qd。平均随访 4.8 年。氯沙坦组新发房颤为 3.5%, 而阿替洛尔组为 5.3%, $P < 0.001$, (OR: 0.67, 95%CI: 0.55, 0.83)^[7, 8]。氯沙坦组相对于阿替洛尔组房颤减少了 33%。氯沙坦组维持窦性节律的时间为 ($1\ 809 \pm 225$) d, 而阿替洛尔组为 ($1\ 709 \pm 254$) d, $P = 0.057$ 。对于高血压合并左室肥大的患者, 使用 ARBs 抗房颤有效。虽然两组患者维持窦性节律的时间没有统计学差异, 但是更倾向有差别。

3 心肌梗死患者房颤的一级预防

关于心梗患者的两个 ACEI 预防房颤新发的临床试验: GISSI-3 和 群多普利治疗房颤试验 (TRACE), 结果显示 ACEI 对于房颤的一级预防有效^[9, 10]。但暂时还没有大型前瞻性临床试验结果, 证实 ARBs 对于房颤的一级预防有效。

4 ARBs 易化电复律和预防复发

这类试验有两个前瞻性、随机、非盲试验, 一个回顾性分析以及一个前瞻性、随机、双盲试验。

其中一个前瞻性试验, 入选患者为房颤持续时间 > 7 d, 共 154 例患者^[11]。房颤平均持续时间为 9 个月, 随机分为胺碘酮组 ($n = 75$) 接受胺碘酮 400 mg qd, 胺碘酮加厄贝沙坦组 ($n = 79$) 除胺碘酮外加厄贝沙坦 150~300 mg qd, 其他治疗方案一致。两组 LVEF 没有差异, 平均随访 254 d。电复律在开始药物治疗后 3 周内进行, 结果显示两组成功电复律的比例没有显著差异, 胺碘酮加厄贝沙坦组为 51.9%, 胺碘酮组为 43.9%, $P > 0.05$ 。但是胺碘酮加厄贝沙坦组成功复律后房颤复发的比例为 83.5%, 而胺碘酮组为 52%, $P = 0.007$ 。同时两组患者接受 β 阻滞剂的比例没有显著差异。因而对于预防电复律后房颤的复发, 使用 ARBs 有效。但没有证据表明 ARBs 能易化房颤患者成功电复律。可能是随访的时间不够长, 患者数量不够多所致。同时在电复律之前, 由于短期 ARBs 的使用不完全一致, 结构重构的逆转可能已经发生。对于预防电复律后房颤的复发, 使用 ARBs 有效。

另一个前瞻性试验, 入选患者为阵发性房颤持续时间 < 48 h, 不合并其他心血管疾病, 共 177 例患者^[12]。患者都未进行电复律。平均随访 2 年。将其分为 3 组, (1) 胺碘酮组 ($n = 59$); (2) 胺碘酮加氯沙坦组 ($n = 59$); (3) 胺碘酮加培哌普利组 ($n = 59$)。3 组房颤持续时间有显著差异, 而 LVEF 没有显著差异。胺碘酮加氯沙坦组复律后一直维持窦性的比例为 81%, 胺碘酮加培哌普利组为 76%, 胺碘酮组为 54%, $P = 0.02$ 。同时胺碘酮加氯沙坦组与胺碘酮加培哌普利组房颤的复发率没有显著差异, $P = 0.47$ 。使用 ARBs 在预防复律后房颤复发上可获益。特别是 ARBs 中加入胺碘酮比单用胺碘酮对于复律后维持窦性节律更有效。

回顾性分析的研究, 入选患者为阵发性或持续性房颤, 均经过射频消融治疗, 共入选 177 例患者, 平均随访 13.8 个月^[13]。分为 5 个亚组, 他汀类药物组 ($n = 50$), ACEI 组 ($n = 31$), ARBs 组 ($n = 18$), ACEI 加他汀类药物或 ARBs 加他汀类药物组 ($n = 73$), 没有使用这些药物的治疗组 ($n = 104$), 结果表明这些组的房颤复发率没有显

著差异,但是 ARBs 组患者倾向于比其他组的复发率更低, (OR:0.17, 95% CI:0.02,1.34)。可能是隔离肺静脉治疗的患者仍难以维持窦性心律(平均房颤史为 6.06 年)。

GISSI-AF 前瞻性、随机、双盲试验,入选患者为房颤合并心血管疾病,分组前 2 周内成功复律,共 1 442 例患者,房颤为主要研究终点,随访 1 年^[14]。随机分为缬沙坦组($n=772$)接受缬沙坦 320 mg qd,安慰剂组($n=720$)。缬沙坦组再发房颤为 51.4%,安慰剂组为 52.1%, $P=0.73$ (OR:0.97, 96% CI:0.83, 1.14);缬沙坦组再发 >1 次房颤的比例为 26.9%,安慰剂组为 27.9%, $P=0.34$ (OR: 0.89, 99% CI: 0.64, 1.23)。结果表明使用缬沙坦并不能减少房颤的复发率以及多次复发率。

GISSI-AF 随访时间只有 1 年, LIFE, CHARM, VALUE 等大型试验都超过 3 年。而 ARBs 作用于心房重构的效果可能不止 1 年。一些 ARBs 预防房颤复发的试验,患者都接受了胺碘酮治疗,在 GISSI-AF 中,只有 35% 患者接受胺碘酮的治疗,并且胺碘酮治疗的初始化时间没有报道。由于胺碘酮长的半衰期、药理作用的推迟以及胺碘酮和缬沙坦的协同作用等因素可能影响最终的结果。

在 GISSI-AF 中只有 8% 的患者有心衰或者左室收缩功能障碍。以前的研究结果显示 ARBs 对于合并左室功能不全或者左室肥大的患者更容易获益。因而这个结果不能推广到心衰或者心室收缩功能不全的患者^[15]。GISSI-AF 为房颤二级预防的研究,如果 ARBs 在发生心律失常更早的阶段就开始使用,对于心肌电重构和结构重构的逆转更有利,因而 ARBs 对于房颤的一级预防可能有效。

5 结语

根据现有的前瞻性临床试验结果,发现 ARBs 对于预防心衰患者新发房颤非常有效。但是对于是否能有效预防心梗患者的新发房颤仍然不明确。至今没有试验证实高血压无合并其他心血管疾病患者,使用 ARBs 能减少房颤的发生。

临床证据表明高血压合并左室肥大患者使用 ARBs 后能有效减少房颤的新发。这可能是心肌的重构被 ARBs 有效逆转。目前还没有证据显示 ARBs 能易化房颤患者成功电复律。同时, ARBs 对于预防复律后房颤的复发是否有效仍存在争议,有待于进一步的临床试验来证明^[16]。

美国心脏病学会/美国心脏学会 (ACC/AHA) 关于房颤患者管理的指南中提到了阻断 RAAS 系统对于预防房颤有潜在的作用,但是并没有将 ARBs 归入某一类抗心律失常药来推荐使用^[17]。指南中对于心源性猝死患者的管理,并没有涉及阻断 RAAS 系统可能的作用。

有一系列关于 ARBs 预防房颤有效性的临床试验正在进行^[18], 前瞻性、随机、双盲试验 4 个, 前瞻性、非盲试验 2 个, 回顾性研究 2 个。这些设计更为完善的临床试验,在不久的将来对于 ARBs 在抗房颤中的作用给出更明确的解答。

参 考 文 献

- [1] Conway EL, Musco S, Kowey PR. Drug Therapy for atrial fibrillation [J]. *Cardiol Clin*, 2009, 27(1):109-123.
- [2] Garg S, Narula J, Marelli C, et al. Role of angiotensin receptor blockers in the prevention and treatment of arrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(6):921-925.
- [3] Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) [J]. *Am Heart J*, 2005, 149(3): 548-557.
- [4] Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program [J]. *Am Heart J*, 2006, 152(1):86-92.
- [5] Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial [J]. *J Hypertens*, 2008, 26(3):403-411.
- [6] Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For Pnd point Reduction in Hypertension (LIFE) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(5): 712-719.

(下转第 388 页)

- [11] Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(4): 227-234.
- [12] Minushkina LO, Zateishchikov DA, Sidorenko BA. Individual sensitivity to antihypertensive drugs: genetic aspects[J]. *Kardiologiya*, 2005, 45(7): 58-65.
- [13] Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms; relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(1): 8-13.
- [14] Gerhard T, Gong Y, Beitelshes AL, et al. Alpha-adducin polymorphism associated with increased risk of adverse cardiovascular outcomes: results from genetic substudy of the international verapamil SR-trandolapril Study (INVEST-GENES) [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(2): 397-404.
- [15] Turner ST, Chapman AB, Schwartz GL, et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alpha-adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16(10): 834-849.
- [16] Sciarrone MT, Stella P, Barlassina C, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy[J]. *Hypertension*, 2003, 41(3): 398-403.
- [17] Schelleman H, Klunzel OH, van Duijn CM, et al. Drug-gene interaction between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and anti-hypertensive therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2006, 40(2): 212-218.
- (收稿:2009-04-13 修回:2009-08-12)
(本文编辑:丁媛媛)
-
- (上接第 375 页)
- [7] Franklin SS, Wachtell K, Papademetriou V, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with lower versus higher risk; a LIFE substudy [J]. *Hypertension*, 2005, 46(3): 492-499.
- [8] Okin PM, Devereux RB, Harris KE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(5): 311-319.
- [9] Pedrazzini G, Santoro E, Latini R, et al. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors; findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial [J]. *Am Heart J*, 2008, 155(2): 388-394.
- [10] Buch P, Rasmussen S, Abildstrom SZ, et al. The long-term impact of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and hospital admissions in patients with left ventricular dysfunction after a myocardial infarction; follow-up to 12 years [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(2): 145-152.
- [11] Madrid AH, Escobar C, Rebollo JM, et al. Angiotensin receptor blocker as adjunctive therapy for rhythm control in atrial fibrillation: results of the irbesartan-amiodarone trial [J]. *Card Electrophysiol Rev*, 2003, 7(3): 243-246.
- [12] Yin Y, Dalal D, Liu Z, et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(15): 1841-1846.
- [13] Al Chekakie MO, Akar JG, Wang F, et al. The effects of statins and renin-angiotensin system blockers on atrial fibrillation recurrence following antral pulmonary vein isolation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(9): 942-946.
- [14] GISSI-AF Investigators, Disertori M, Latini R, et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(16): 1606-1617.
- [15] Gillis AM. Angiotensin-receptor blockers for prevention of atrial fibrillation—a matter of timing or target? [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(16): 1669-1671.
- [16] Celik T, Iyisoy A. Angiotensin receptor blockers in the prevention of atrial fibrillation recurrence; need for a definitive trial [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 127(2): 276-277.
- [17] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. *Europace*, 2006, 8(9): 651-745.
- [18] U. S. National Institutes of Health. Clinical Trials.gov [OL]. Available from, 2009, <http://clinicaltrials.gov/>. Accessed April 15.
- (收稿:2009-06-01 修回:2009-09-17)
(本文编辑:朱 映)