

• 讲座 •

解析临床试验结果思考慢性心力衰竭的药物治疗

戚玮琳 范维琥 李 勇

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.019

近 10 年来,慢性心力衰竭(心衰)的治疗观念发生了根本的转变,治疗目标从仅仅改善血流动力学、缓解心衰症状发展到进一步改善预后——延长生存和减少住院。多项临床试验的结果一致显示,长期给予 β 受体阻滞剂或血管紧张素抑制剂(ACEI)和醛固酮受体拮抗剂能改善心室重构,显著降低心衰患者的死亡率和住院率^[1,2]。稍后于 ACEI 问世的血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)被寄托希望于对心衰患者有更好的预后改善作用,开展了与 ACEI 比较的临床试验^[3,4]。但是,ELITE II 研究^[5]和 OPTIMAL 研究^[6]未显示氯沙坦 50 mg/d 较卡托普利 150 mg/d 在减少心衰患者的全因死亡方面更具有优势。更大剂量的 ARB 是否可能使左室收缩功能下降的心衰患者获得更多临床益处? 第一个比较不同剂量 ARB 对于慢性心衰患者长期预后影响的临床试验 HEAAL 研究^[7]的结果,于 2009 年 11 月美国心脏协会(AHA)年会上公布。

1 HEAAL 研究简介

HEAAL 研究是一项多中心、随机双盲对照、事件驱动的临床研究,比较口服氯沙坦 150 mg 和 50 mg 每日 1 次口服对慢性心衰患者死亡或因心衰入院的影响。该试验入选了全球 30 个国家、255 个研究中心、纽约心脏学会(NYHA)心功能分级 II ~ IV 级、左室射血分数(LVEF) $\leq 40\%$ 且不能耐受 ACEI 的慢性心衰患者 3 846 例,平均随访 4.7 年。结果显示:与氯沙坦低剂量 50 mg/d 相比,氯沙坦高剂量 150 mg/d 组主要终点事件的发生显著减少(HR = 0.90, 95%CI: 0.82 ~ 0.99),采用 150 mg/d 氯沙坦每治疗 31 例患者,4 年中能减少 1 例主要终点事件。结合既往的研究结果,如 CHARM-Alternative 研究发现,与安慰剂相比,坎地沙坦 32 mg/d 能显著减少 LVEF 降低且不耐受 ACEI 的心衰患者的心血管性死亡和因心衰入院率^[8]。Val-HeFT

研究的亚组分析显示,在未服用 ACEI 的心衰患者中,缬沙坦 320 mg/d 能使全因死亡率和因心衰入院率分别降低 33% 和 53%。至此,我们是否可以有足够的证据认为,为使不能耐受 ACEI 或存在应用禁忌证的慢性心衰患者最大限度地获益,应当给予大剂量的 ARB 治疗呢?

2 研究结果的分析

首先,根据试验的结果,如果给予大剂量 ARB 治疗,心衰患者得到的临床益处较常规剂量增加了多少? 这种增加是否有意义?

HEAAL 研究的主要疗效指标是联合终点事件的减少,而事先设定的联合终点事件包括全因死亡和心衰加重需要住院。虽然高、低剂量组患者的联合终点事件发生率有差别,但进一步分析显示,造成这种差别主要来自因心衰恶化的入院数不同,高、低剂量组分别为 450 例和 503 例(HR = 0.87, 95%CI: 0.76 ~ 0.98, $P = 0.025$),而 2 组患者的全因死亡率并无显著差异,分别为 635 例和 665 例(HR = 0.94, 95%CI: 0.84 ~ 1.04)。即在不能耐受 ACEI 的心衰患者中,使用氯沙坦 150 mg/d 可以减少患者的严重心衰症状、改善生活质量,但尚无延长生存的充足证据。使用联合终点的目的之一是减少研究的样本量和相关花费以提高效率。

作为联合终点的组分需要满足一定的前提条件,即各组分应当具有相同程度的临床重要性、相似的发生频度且对于被评价的治疗措施同样敏感,例如 HOPE 研究^[9]采用的 3 个终点(心源性死亡、非致死性心梗与卒中),均为“硬”终点。

另一个临床十分关注的问题是增大药物剂量是否会导致更多的不良反应? 在 HEAAL 研究中,氯沙坦 150 mg/d 组患者高钾血症(或血钾升高)、低血压、肾功能损害(或肌酐升高)、血管神经性水肿的发生率均高于 50 mg/d 组。因此,在临床心衰患者的治疗实践中,高剂量氯沙坦是否优于低剂量,还需要根据患者的个体情况,进一步考虑两者

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院心脏病科

的治疗费用/效益比和治疗风险/效益比来作出决策,不能一概而论。

其次,对于事件驱动的长期临床试验,即使有足够的样本和良好的随机分组,试验过程中患者所合并的其他治疗等因素在两组间的不均衡还是可能影响最终临床疗效的评价。目前公布的 HEAAL 研究结果仅仅介绍了两组患者的基线用药具有可比性,但对于试验过程中以及研究结束时可能影响患者心衰症状变化或软终点发生的其他因素并未详细说明,包括心衰治疗药物如利尿剂、硝酸酯类、 β 受体阻滞剂或非药物治疗措施的使用情况,心衰基础疾病的治疗方案或治疗靶目标的强制性规定等。再者,判断心衰恶化是否需要入院并无统一的客观标准,各个国家、地区以及研究者之间的变异度较大,这些均可能影响临床终点的发生和药物疗效的评价。例如,TRANSCEND 研究^[10]是在不耐受 ACEI 的心血管事件高危人群中比较替米沙坦 80 mg/d 与安慰剂长期治疗对心血管事件发生的影响,将心衰入院加入试验预先设定的四联终点(心血管死亡、心肌梗死、卒中或心衰入院),结果显示替米沙坦治疗并未优于安慰剂;但是替米沙坦 80 mg/d 却可以使 HOPE 研究的三联终点发生率(心血管死亡、心肌梗死、卒中三联复合终点)显著下降 13%。因此,推测可能由于安慰剂对照组使用利尿剂、 β 受体阻滞剂的比例较高而造成两组之间在心衰住院率差异无显著统计学意义,所谓“成也萧何、败也萧何”。

事实上,近期公布的一系列心血管临床试验结果也引发我们对于如何恰当使用和理解循证医学的进一步思考:临床试验既然是以人为研究对象,其目的和设计应以临床应用和解决临床问题为出发点,并非仅是实验性结果的临床论证;除了考虑统计方法学的结果,更应该由临床医师来判断所取得的试验终点的差异到底具有何等的临床意义。

此外,同样是在不耐受 ACEI 的慢性心衰患者中所进行的临床试验,比较 HEAAL 研究与 CHARM-Alternative 研究受试者的基线特点可以发现心衰治疗策略随着时间的推移在不断地变化,不再是肾素-血管紧张素抑制剂一枝独秀, β 受体阻滞剂与醛固酮拮抗剂得到更广泛地应用。如果仍然在此基础上继续增加 ARB 的剂量,并不一定能带来更多临床益处,相反药物之间的相互作用可能导致部分心衰患者发生低血压、肾脏损害、高血钾

等不良反应,不但可能加重原发疾病,造成心衰病理过程的进展,而且可能作为心衰不良预后的危险因素使患者病情逐步恶化而增加死亡、抵消治疗药物的部分疗效。因此在慢性心衰的治疗过程中,不能仅仅强调大剂量的 ARB,需要在遵循心衰治疗原则的基础上,综合考虑各个患者的疾病背景、血压、肾功能等基础情况实施个体化治疗。

3 小结

无论如何,HEAAL 研究更积极的意义在于引导我们进一步思考如何优化慢性心衰的药物治疗。应该在保证患者最大程度安全性的基础上,提倡采用包括 ACEI 或 ARB(不耐受 ACEI 时)、 β 受体阻滞剂与醛固酮拮抗剂等神经内分泌抑制剂的多元化治疗方案,逐步递增药物剂量至患者所能耐受的最大剂量,在此过程中需要酌情使用噻嗪类或襻利尿剂、地高辛以及扩血管药物等减轻可能出现的水钠潴留或心衰加重。在临床医疗实践中,即使对于已经发展至症状性心衰的患者,在合理使用心衰药物治疗的同时,同样需要高度重视心衰危险因素和基础疾病的处理,应该按照各个疾病的诊治指南选择有益于心衰病情和预后的治疗药物、严格达到疾病的治疗目标,才有可能最大限度地降低慢性心衰的致死率和致残率。

参 考 文 献

- [1] SOLVD investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure[J]. N Engl J Med, 1991, 325(5): 293-302.
- [2] The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure[J]. N Engl J Med, 1987, 316(23): 1429-1435.
- [3] Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme[J]. Lancet, 2003, 362(9703): 759-766.
- [4] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both[J]. N Engl J Med, 2003, 349(20): 1893-1906.
- [5] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II[J]. Lancet, 2000, 355(9215): 1582-1587.
- [6] Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the (OPTIMAAL Study Group, et al. Effects of losartan and captopril

- on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction; the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan[J]. *Lancet*, 2002, 360(9335): 752-760.
- [7] Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2009, 374(9704): 1840-1848.
- [8] Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):772-776.
- [9] Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(3):145-153.
- [10] Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9644):1174-1183.

(收稿:2010-06-03)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 241 页)

参 考 文 献

- [1] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion; comparison with ischemic preconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(2):H579-H588.
- [2] You L, Li L, Xu Q, et al. Postconditioning reduces infarct size and cardiac myocyte apoptosis via the opioid receptor and JAK-STAT signaling pathway[J]. *Mol Biol Rep*, 2010, [Epub ahead of print]
- [3] Gross GL, Gauthier KM, Moore J, et al. Evidence for role of epoxyeicosatrienoic acids in mediating ischemic preconditioning and postconditioning in dog[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1):H47-H52.
- [4] Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart[J]. *Circulation*, 2005, 112(14):2143-2148.
- [5] Gross ER, Gross GJ. Ligand triggers of classical preconditioning and postconditioning[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(2):212-21.
- [6] Schwartz LM, Lagranhan CJ. Ischemic postconditioning during reperfusion activates Akt and ERK without protecting against lethal myocardial ischemia-reperfusion injury in pigs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(3):H1011-H1018.
- [7] Iliodromitis EK, Zoka A, Vrettou A, et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 188(2):356-362.

(收稿:2010-03-01 修回:2010-06-02)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 252 页)

- [6] Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial; impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23):2157-2163.
- [7] Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention; results of the amyda-recapture (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(6):558-565.
- [8] Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris; executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(23):1341-1381.
- [9] Ostadal P, Alan D, Hajek P, et al. The effect of early treatment by cerivastatin on the serum level of C-reactive protein, interleukin-6, and interleukin-8 in the patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction[J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 246(1-2):45-50.
- [10] Romano M, Diomedea L, Sironi M, et al. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins[J]. *Lab Invest*, 2000, 80(7):1095-1100.
- [11] Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Circulation*, 1998, 97(12):1129-1135.

(收稿:2010-03-12 修回:2010-06-07)

(本文编辑:金谷英)