

· 专题笔谈 ·

β-受体阻滞剂在心力衰竭治疗中不可取代的作用

吴学思

β-受体阻滞剂在慢性心力衰竭中应用的探索过程至今已整整 30 年,初始考虑基于衰竭的心脏是处于一种能量“饥饿”的状态,是能量需求增加而产生供应的相对缺乏。如果应用 β-受体阻滞剂长期治疗就可多种机制改善心衰病人的能量平衡;长期治疗可使心肌肥厚趋于消退;改善游离脂肪酸的氧化过程;抑制心室重构过程。1973 年瑞典首次成功地应用 β-受体阻滞剂于扩张型心肌病,1975 年开始发表关于 β-受体阻滞剂治疗慢性心衰的文章,1979 年在 Lancet 上发表了第一篇证实 β-受体阻滞剂对生存率有改善作用的文章。30 年后的今天,人们终于彻底改变了对 β-受体阻滞剂的概念,β-受体阻滞剂被写入了慢性心衰指南,在心衰治疗史上具有里程碑的意义。

1 β-受体阻滞剂在心衰中的应用机制

高血压、心肌缺血乃至心衰等都是处于交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活状态的疾病,其中,神经体液因子扮演着重要角色。在疾病的初期,无症状的左心功能降低患者中神经内分泌的活化就开始发生,并随着心衰症状进展而进一步增强。神经体液因子的过度释放,尤其是去甲肾上腺素、儿茶酚胺等的浓度升高,结果使全身动脉压升高,左室后负荷增加,引起心脏和血管重构;同时,机体的代偿功能又将产生大量儿茶酚胺,使心肌代谢增加,心率加快,心肌耗氧量增加,进一步加重左室重构和心肌损伤,最终使心脏明显扩大,导致心力衰竭。这成为一种恶性循环。

随着对上述 SNS、RAAS 的认识,人们在治疗观念上有了彻底的更新。二十世纪 80 年代出现了血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),继而又对 β-受体阻滞剂进行了重新评价。

β-受体阻滞剂不同于正性肌力药物,它不以增加心肌的氧耗为代价,而是通过抑制交感神经活性,

降低衰竭心肌的耗氧,来达到改善能量平衡的目的;同时,还能抑制心室重构,充分发挥其生物学效应。并且可在 ACEI 治疗已取得好处后,得到进一步的益处。

2 循证医学证据

近 6 年来发表的 3 个均超过 2000 例的大规模临床试验,应用 3 种不同的 β-受体阻滞剂治疗慢性心衰,与安慰剂相比,有类似的治疗效果:CIBIS-II (cardiac insufficiency bisoprolol study II)和 MERIT-HF (metoprolol CR/XL randomized intervention trial in heart failure)研究分别证实,比索洛尔或美托洛尔均能显著降低死亡率达 34%,COPERNICUS(carvedilol prospective randomized cumulative survival trial)研究证实,卡维地洛也可使死亡率显著降低 35%。

CIBIS II^[1]入选 2647 例缺血性或非缺血性心脏病伴中、重度心力衰竭,主要是 NYHA III 级患者。比索洛尔最大剂量 10mg/d,平均随访 16 个月。总死亡率降低 34% ($P < 0.0004$);总住院率降低 20% ($P = 0.0006$);其中,因心力衰竭恶化的住院率降低 36% ($P < 0.0001$);猝死显著降低 44% ($P = 0.001$)。由于上述结果,本试验亦提前结束。

MERIT-HF^[2]研究共入选 3991 例缺血性或非缺血性心脏病、NYHA 心功能 II ~ IV 级患者,平均随访 18 个月。应用每日 1 次的琥珀酸美托洛尔缓释片,最大剂量 200 mg/d,平均剂量 159 mg/d。由于美托洛尔缓释片组总死亡率显著降低 34% ($P = 0.006$),而提前一年半结束试验。其中,心血管死亡率降低 38% ($P = 0.00003$);心力衰竭引起的死亡降低 49% ($P = 0.0023$);特别是猝死有明显的下降 (41%, $P = 0.0002$)。

COPERNICUS 研究^[3]入选 2289 例休息或轻微活动时有心力衰竭症状、LVEF $< 25\%$ (平均 19.8%) 的严重心力衰竭患者。平均随访 10.4 个月。卡维地洛治疗组最大剂量为 25mg,2 次/d。安慰剂组年死亡率 19.7%,卡维地洛显著降低死亡率 35% ($P = 0.0014$)而提前结束。

上述三个大型临床试验共收纳了近 9000 名心

收稿日期:2005-12-01

作者单位:100029 北京市,首都医科大学附属北京安贞医院心内科

作者简介:吴学思,女,1945 年 4 月生,浙江籍,医学硕士,主任医师,教授。Tel:010-64456971

万方数据

衰病人,包括所有轻、中、重度的各种病因(缺血与非缺血性)的慢性充血性心力衰竭, NYHA II ~ IV级, LVEF < 35% ~ 40%,病情稳定者,结果均因 β -受体阻滞剂可大大降低总死亡率(34% ~ 35%)和猝死率(41% ~ 45%),并明显改善预后而提前结束。各研究均强调指出,治疗时应尽量用到靶剂量,才具有最强的降低心肌耗氧量的作用,发挥 β -受体阻滞剂最大的生物学效应,抑制过度激活的交感神经系统。

心脏性猝死是心力衰竭死亡的主要原因。MERIT-HF 研究分析 NYHA 分级与死亡形式的关系: NYHA II 级、III 级患者猝死分别占死亡构成比的 64% 与 59%; IV 级患者占 33%。可见,降低猝死率具有重要的临床意义,尤其对心功能相对较好的患者特别重要。猝死的生物机制为:由心肌梗死、心肌肥厚、原发心脏病、结构电异常、一过性缺血/再灌注、神经心理反应、神经内分泌激活等导致的室性早搏、室速、室颤, β -受体阻滞剂对其中多数因素有作用。脂溶性的 β -受体阻滞剂,不但作用于心脏,使心率减慢,心电活动稳定,而且能作用于中枢,切断交感神经的作用,使迷走神经作用于心脏,减少猝死的发生。 β -受体阻滞剂减低 CHF 患者猝死的作用,是其他药物不能达到的。

3 在慢性心力衰竭中的临床应用要点

治疗 CHF 患者有 3 个目标:(1)延长寿命,降低死亡率;(2)减少住院时间;(3)改善生活质量。这三个方面,均在 β -受体阻滞剂的应用中得到很好的体现,目前 β -受体阻滞剂已从心衰的禁忌证转变为慢性稳定性心力衰竭治疗的重要手段。我们在临床应用中以下几点体会。

3.1 越早应用,受益越多 一旦患者明确了 CHF 的诊断(EF < 0.40), β -受体阻滞剂的应用越早越好,以使患者获得最大的益处。 β -受体阻滞剂的应用时期对心功能恢复所需的时间和恢复程度影响显著。应用越及时,心功能恢复所需时间越短、恢复程度越好。这种观点在 MDC 研究^[4]的亚组分析中得到支持:在 EF 为 20% ~ 39% 组,短期治疗后 EF 得到明显改善,而在 EF < 20% 组,虽同样改善,但相同治疗时间后的 EF 值仍明显低于前者。2001 年 ACC/AHA 慢性心力衰竭指南中提出的心力衰竭 ABCD 分期中指出:在只有高度危险因素的 A 期和有心脏结构改变的 B 期,如冠心病和(或)高血压时期,即使无心衰症状,也应使用 β -受体阻滞剂,有利于预防心力衰竭的发生和发展。2005 年 ACC/AHA 慢性心力衰竭

指南又指出近期或曾经发生心肌梗死的病人无论射血分数如何均应使用 β -受体阻滞剂。

3.2 稳定状态下使用 β -受体阻滞剂在心衰患者中必须在稳定状态下使用。稳定的主要指标为:(1)近期不再需要静脉使用正性肌力药物;(2)没有或仅有很少量的体液潴留;(3)不需要住 CCU 病房的患者。另外,在使用 β -受体阻滞剂前一定要注意除外其禁忌证,包括以哮喘为主的呼吸道疾病,有二度及以上房室传导阻滞或严重窦缓。

3.3 与 ACEI 有协同作用 β -受体阻滞剂和 ACEI 从不同的角度阻断心衰时过度激活的神经体液系统,两种药物合用有很好的协同作用。2001 年 ACC/AHA 指南提出以下要点:(1)ACEI 用在先,并包括足够量的利尿剂及必要的强心甙;(2)稳定后即可考虑加用 β -受体阻滞剂,不需等待 ACEI 剂量递增到很大时再用;(3)二药合用的效果大于单一的大剂量 ACEI。

3.4 注意加量问题 β -受体阻滞剂应用从极小量开始已是大家所知,但一定不要忘记逐渐加量,与 ACEI 一样,指南上都有推荐的靶剂量。加量越困难时越不要着急,这很可能是慢性心衰尚未得到有效控制,此时应多注重利尿剂和 ACEI 的使用。对每一个个体而言,靶剂量不是简单地根据病人当时对治疗的反应而定,而是依据病人能耐受的最大剂量。这就要在临床中不断实践、探索。

3.5 定时监测 β -受体阻滞剂毕竟是有“三负”作用(负性变时、变力、变传导)的药物,尤其在起始应用和加量时,可能会出现心功能的变化。所以在应用药物之前、应用中以及每次加量前都要注意监测患者的心功能、体重、心率等生命指征;注意是否有水钠潴留、心率过低、血压下降等问题,要保持患者的干重,以此判断是否有心衰加重或不能耐受的情况。这是患者能否将 β -受体阻滞剂加到靶剂量和能否长期平稳维持的保证。

3.6 避免 β -受体阻滞剂骤减、骤撤 在应用 β -受体阻滞剂时,一定要告诫患者不要擅自轻易减量、撤药,要保证药源供给;在心衰病情反复时,首先加大利尿剂使用,必要时再考虑临时减量或停药。COMET 研究^[5]亚组分析证实即使在心衰恶化的病人中,减量/停药患者的预后差于继续服药组。更说明长期服用 β -受体阻滞剂在慢性心衰中的作用。但如长期停药已发生,需重新恢复 β -受体阻滞剂时,还需从小剂量开始。

4 心力衰竭治疗中, ACEI/ β -受体阻滞剂孰先孰后

尽管 ACEI 与 β -受体阻滞剂对于心力衰竭的治疗益处已明确,但它们的应用次序对于左室功能与 NYHA 分级心功能的影响尚无足够证据。所有慢性心衰治疗的指南中,都强调在利尿剂、ACEI 的基础治疗上加用 β -受体阻滞剂,这种用药顺序是来源于 ACEI 被证实可降低 AMI、心衰的死亡率和并发症的临床试验早于 β -受体阻滞剂,绝大部分在 20 世纪 80 年代完成;并且 β -受体阻滞剂在心衰中应用的三大研究均是在充分应用 ACEI 的基础上加用 β -受体阻滞剂。对于重度心力衰竭,血流动力学欠稳定的患者,这种用药顺序可能很重要,但对于 NYHA 分级 II ~ III 级的轻中度心力衰竭患者,是否可优先选用 β -受体阻滞剂是近年来研究的热点问题。

众多研究证实,ACEI 对心血管疾病死亡率的作用主要在于降低 CHF 的恶化,而无减少室颤、猝死的功效。因为 ACEI 缺乏对交感神经系统的阻断作用和对心率的减慢作用,缺少对室早、室颤的遏制作用。如果花费较长时间滴定 ACEI 剂量,使之达到靶剂量后再启用 β -受体阻滞剂,会使这段时间内猝死率不能有效降低。

COMET 研究共入选轻度心力衰竭患者 572 例,随机分为 3 组:一组为单纯卡维地洛组($n = 191$),二组为单纯依那普利组($n = 190$),三组为两药联合组($n = 191$),观察指标为 6 个月、12 个月与 18 个月的左室重塑情况,结果显示,联合用药组效果最佳,单药组是卡维地洛组有优于依那普利组的趋势(但未达统计学意义)。该研究的结论是在慢性心力衰竭的治疗中, β -受体阻滞剂的应用不应过迟。

CIBIS-III 的结果在刚刚结束的欧洲心脏病学会 2005 年会上公布,这是前瞻性、随机、非劣势、开放、盲终点评估试验,研究共入选 1010 例年龄 ≥ 65 岁、LVEF $< 35\%$ 、稳定 7d 以上的初治 CHF 患者(NYHA II-III 级),随机分为 2 组,分别首先给予 β -受体阻滞剂比索洛尔或 ACEI 依那普利滴定治疗,到靶剂量后维持,单药治疗 26 周后,开始联合用药 6~8 个月,主要终点为研究结束时全因死亡率和所有原因住院率的复合终点。结果显示:先用比索洛尔治疗的疗效并不劣于先用依那普利治疗,且安全性无显著差异。二级终点分析,先用比索洛尔组 1 年时全因死亡率有降低趋势 HR:0.69, $P = 0.06$;6 个月内虽有因心衰住院率增加,HR:1.8, $P = 0.01$ 。但此差异在治疗 1.5 年后即不存在。最后结果也表明联合

用药无论从疗效和安全性角度而言都是最好的。

上述研究结果确实对指南建议的用药顺序提出了挑战,即专家可根据患者的具体情况因人而异地作出“自由选择”。这些研究结果将改变 CHF 的临床实践,在有选择的病人中可先用 β -受体阻滞剂;至于哪些患者适于先接受 ACEI/ β -受体阻滞剂尚需进一步研究,目前仍取决于对临床情况的综合分析判断。由于轻中度心衰患者中猝死成为死亡的主要原因,对新发生的、轻中度的心衰患者,尤其有较多室早、室速者首先选用 β -受体阻滞剂可能比较适宜;同时要充分考虑患者的血压、心率以及血流动力学稳定程度。

笔者在近十年来对心力衰竭患者治疗的经验是多数患者在使用利尿剂和普通剂量的 ACEI 后,只要病情平稳、能平卧,无明显水钠潴留,就及时开始小剂量 β -受体阻滞剂治疗,即尽早二药联合治疗。然后采用交错逐步滴定的方式,使 ACEI/ β -受体阻滞剂逐渐达到各自的最大剂量。而并不需要在某一治疗加至最大剂量后才开始加用另一药物。

随着临床研究的积累, β -受体阻滞剂在慢性心衰治疗中的地位更加受到重视。在整个心衰的治疗过程中,我们都要牢牢记住 β -受体阻滞剂在心力衰竭治疗中不可取代的重要作用,紧紧把握住 β -受体阻滞剂应用的时机,对每例心衰患者都要尽量早地开始应用,并尽量争取达标且长期应用,最大限度地发挥其生物学效应,以便减少猝死和改善心脏重构,这即是心衰治疗指南的精神。

参考文献

- 1 The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet, 1999, 353: 9-13.
- 2 Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 1999, 353: 2001-2007.
- 3 Packer M, Fowler M, Rouleau J, et al. COPERNICUS(carvedilol prospective randomized cumulative survival trial). A multi-center in severe congestive heart failure. Cardiovasc Drugs Ther, 1999, 13:24.
- 4 Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Lancet, 1993, 342:1441-1446.
- 5 Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleand JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with CHF in the Carvedilol or Metoprolol European Trail (COMET): randomized controlled trial. Lancet, 2003, 362:7-13.