

- [5] The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288: 2981-2997
- [6] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*, 2000, 356: 359-365
- [7] Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*, 1997, 350 (9080): 757-764
- [8] FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*, 2005, 23: 2157-2172
- [9] ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906
- [10] HOT-CHINA 临床研究协作组. 非洛地平缓释片在高血压治疗中的达标率和安全性研究, *中华心血管病杂志*, 2004, 32 (4): 291-294
- [11] The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*, 2007, 25: 1105-1187
- [12] VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*, 2004, 363: 2022-2031
- [13] Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens*, 2006, 24: 2163-2168
- [14] Study Group of the Regional Unit of the Italian Society of Hypertension. Improved tolerability of the dihydropyridine calcium-channel antagonist lercanidipine: the lercanidipine challenge trial. *Blood Press*, 2003, Suppl1: 14-21
- [15] COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens*, 2002, 15 (11): 932-40
- [16] ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*, 2005, 23: 641-648

文章编号: 1672-3384 (2007)-06-0011-05

血管紧张素 II 受体阻滞剂临床应用进展

【作者】 严晓伟

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 自上个世纪 90 年代中期应用于临床高血压治疗以来, 其有效性

和突出的安全性得到临床医生和广大患者的普遍认可。大量的临床试验显示, ARB 不仅是治疗高血压

的有效药物,而且在心力衰竭、心肌梗死、糖尿病和高血压肾脏保护等治疗领域具有广阔的应用前景,其临床应用的适应证不断扩大。ARB通过阻断血管紧张素 II (AngII) 与其 AT_1 受体的结合从而阻断 AngII 对机体的不良作用,可同时阻断 ACE 途径和非 ACE 途径合成的 AngII 的作用。本文综述了 ARB 近年来临床应用的进展以及未来的发展趋势。

1 ARB 在高血压治疗中的应用

ARB 是目前公认的五大类常用的降血压药物之一,其降血压作用的有效性和安全性在大量的临床试验中得到充分肯定。荟萃分析显示,ARB 的降血压疗效 (12.3/6.5mmHg) 与 ACEI 相似 (10/5.7mmHg)。在 LIFE 研究^[1]中,在左心室肥厚的高危高血压患者,氯沙坦与阿替洛尔相比,在获得相同程度的血压下降同时,发生包括死亡、心肌梗死和卒中在内的心血管联合终点的相对危险性降低 13% ($P=0.021$); 新发糖尿病的相对危险性降低了 25% ($P=0.001$); 左心室质量指数在氯沙坦治疗组显著降低 ($P=0.02$)。而在糖尿病亚组,上述联合终点的发生率在氯沙坦治疗组降低了 24% ($P=0.01$), 而心血管死亡的相对危险性降低了 38% ($P=0.019$)。

VALUE 试验^[2]对高危的高血压患者直接比较了缬沙坦和氨氯地平长期治疗的效果,整个治疗过程中收缩压/舒张压平均相差 2.0/1.6mmHg (服药后的前一个月内相差 4.0/2.1mmHg), 以氨氯地平为基础的降压疗效优于以缬沙坦为基础的降压疗效。研究结束时,主要研究终点的发生率在两个治疗组间无显著差别,但氨氯地平治疗组心肌梗死的发病率显著降低 ($P=0.02$), 脑卒中的发病率有下降趋势; 而缬沙坦治疗组心力衰竭的发病率有下降趋势。VALUE 研究显示,在治疗开始后 6 个月内血压得到良好控制的患者,其心脑血管事件的并发症明显低于在该阶段血压没有得到控制的患者,提示对高危高血压患者的降压治疗,应尽快 (3 个月内) 控制患者的血压,以最大限度地降低血管事件的发生; 另一方面,该研究提示,ARB 与钙通道阻断剂

的联合应用不仅可以早期控制血压,而且能够最大限度地降低包括心肌梗死、脑卒中、心力衰竭在内的各项终点,具有广阔的开发和应用前景。

2 ARB 在心力衰竭治疗中的应用

ELITE II 是第一个对心力衰竭患者探索 ARB 疗效的随机、双盲大规模临床试验^[3]。对收缩性心力衰竭患者,比较了氯沙坦 50mg/d 与卡托普利 150mg/d 的临床疗效,死亡、猝死或复苏成功的心脏骤停的发生率在两个组间无显著区别。氯沙坦给药剂量过小可能是导致该研究阴性结果的主要原因。目前正在进行的 HEAAL 试验旨在比较氯沙坦 50mg/d 与 150mg/d 治疗心力衰竭的长期疗效。Val-Heft 试验^[4] 第一个在慢性心力衰竭患者证实了缬沙坦治疗的有效性。在标准抗心衰治疗的基础上 (93%接受 ACEI、35%接受 β 受体阻滞剂治疗), 缬沙坦可以显著降低死亡和住院的联合终点 (RRR 13.2%, $P=0.009$); 在不能耐受 ACEI 的患者,ARB 使患者死亡和住院的联合终点显著降低达 44% ($P<0.00002$); CHARM 研究在心衰患者进一步证实,在接受和未接受 ACEI 治疗的慢性心衰患者,坎地沙坦可以使患者死亡和住院的联合终点分别降低 23% ($P=0.0004$) 和 19% ($P=0.01$)。因此在国外最新的心力衰竭指南中,推荐 ARB (目前主要推荐缬沙坦和坎地沙坦) 不仅可以用于不能耐受 ACEI 的患者,还可以替代 ACEI 做为轻、中度心力衰竭的初始选择。

3 ARB 在心肌梗死后的应用

OPTIMAAL 研究是第一个对 AMI 患者比较氯沙坦 50mg/d 与卡托普利 150mg/d 临床疗效的大规模临床试验。主要研究终点所有原因的死亡在两组之间无显著差别 (RR 1.13, 95% CI 0.99~1.28), 而心血管死亡在氯沙坦治疗组显著增高 (RR 1.17, 95% CI 1.01~1.34), 但氯沙坦治疗组因不良反应终止治疗的患者比例显著低于卡托普利治疗组。

在包括了 1.5 万例急性心肌梗死 (AMI) 患者的 VALIANT 研究中^[5], 缬沙坦 320mg/d 与卡托普利 150mg/d 相比,保留了卡托普利 99.6% 的生存利

益。该研究证实,缬沙坦在降低AMI病死率方面与ACEI具有相同的疗效。正因如此,目前已有包括美国、英国、瑞典等在内的50多个国家批准了缬沙坦治疗AMI高危患者的适应证。在2005年美国心衰指南中,也推荐缬沙坦可以用于心肌梗死的二级预防。

4 ARB的肾脏保护作用

数项研究证实了ARB对糖尿病肾病患者的肾保护作用。IRMA2研究^[6]在微量白蛋白尿的糖尿病患者,显示厄贝沙坦剂量依赖性地降低临床蛋白尿的发病率,厄贝沙坦300mg/d使临床蛋白尿发病的危险性显著降低(RRR 68%, $P<0.001$);在厄贝沙坦150mg/d和300mg/d治疗组,尿白蛋白排泄率分别降低24%和38%。MARVAL研究^[7]对糖尿病肾病患者比较了缬沙坦与氨氯地平对尿白蛋白排泄率(AER)的影响,在获得相同程度血压下降的情况下,与治疗前相比,缬沙坦和氨氯地平治疗组尿白蛋白排泄率分别降低44%和8%(组间差异 $P<0.001$);IDNT研究^[8]对糖尿病合并蛋白尿和轻度肾功能不全的患者,比较了厄贝沙坦和氨氯地平的肾保护作用。与氨氯地平和安慰剂相比,厄贝沙坦治疗组主要研究终点的发生率分别降低了23%($P=0.006$)和20%($P=0.02$),肌酐倍增的发生率分别降低了21%($P=0.02$)和24%($P=0.008$);RENAAL研究^[9]对糖尿病肾病患者观察了氯沙坦100mg/d的肾保护作用。平均随访3.4年,氯沙坦治疗组主要联合终点、肌酐倍增和终末期肾病的发生率分别降低16%($P=0.02$)、25%($P=0.006$)和28%($P=0.002$)。氯沙坦治疗显著延缓了糖尿病肾病发展为肾功能衰竭的进程,使透析和肾移植平均延迟2年。因此,美国糖尿病学会在2004年的糖尿病治疗指南中,明确指出ACEI和ARB均可用于高血压合并糖尿病肾病的患者,对1型糖尿病ACEI可以延缓肾病的进展;对2型糖尿病合并微量蛋白尿的患者,ACEI和ARB均可延缓临床蛋白尿的发生;而对于临床蛋白尿和肾功能不全的患者,ARB可以延缓肾病的进展。

5 ARB用于脑卒中的预防

5.1 一级预防

在LIFE研究^[1]中,氯沙坦在合并左心室肥厚的高血压患者与阿替洛尔比较,使致死和非致死性脑卒中的相对危险性降低约25%($P<0.01$)。在同时合并房颤的患者,氯沙坦对脑卒中的预防作用更显著(RRR 49%, $P=0.018$);SCOPE研究^[10]对4964名70~89岁的高血压患者,观察了坎地沙坦对脑卒中的预防作用,平均随访3.7年,与对照组相比,坎地沙坦治疗组的非致死性脑卒中和所有脑卒中事件的相对危险度分别降低了28%($P=0.04$)和23%($P=0.056$);JIKIE心脏研究^[11]是在亚洲心血管高危人群进行的最大规模的ARB临床试验,结果显示以缬沙坦为基础的降血压治疗与非ARB治疗相比,在获得相似程度血压下降的情况下,ARB治疗使新发脑卒中的发病率降低40%($P=0.028$)。因此在脑卒中中的一级预防中,ARB的预防作用已经得到了普遍肯定。

5.2 二级预防

MOSES研究^[12]对1405名高血压脑卒中后(经CT或MRI证实)患者,采用依普沙坦和尼群地平治疗,平均随访2.5年,依普沙坦与尼群地平在获得相同程度血压下降的同时,依普沙坦治疗组再次脑卒中的危险性降低20%($P=0.02$)。众所周知,在Sys-Euro研究中,尼群地平对老年单纯性收缩期高血压患者,在降压同时使所有脑卒中和非致死性脑卒中的相对危险性分别降低42%($P=0.003$)和44%($P=0.007$)。因此,在MOSES研究中,依普沙坦治疗获得的疗效,是在尼群地平治疗作用的基础上进一步使脑卒中事件下降。PRoFESS是一项正在进行的临床试验^[13],患者随机接受替米沙坦或安慰剂治疗,计划纳入18500名脑卒中后的患者。治疗将持续4年,直到2100名患者出现致死性或非致死性的再发脑卒中事件。首要终点是首次发生再发脑卒中事件的时间,次要终点包括血管事件(脑卒中、心肌梗死、血管性疾病死亡)和新发糖尿病。PRoFESS将提供ARB应用于脑卒中二级预

防的最重要证据。

6 ARB 预防新发房颤的发生

ARB 对房颤的预防作用在数项临床研究中得到证实。在复发性房颤患者,厄贝沙坦与胺碘酮联合治疗与单用胺碘酮治疗相比,显著减少房颤的复发率;LIFE 研究^[14]中,氯沙坦与阿替洛尔在引起相同程度血压下降的同时,氯沙坦治疗显著减少新发房颤的发生率 (RRR 33%, $P<0.001$);在 VALUE 研究中,尽管治疗早期氨氯地平治疗组血压下降较缬沙坦治疗组更明显,但缬沙坦治疗使房颤的危险性减少 23% ($P=0.005$);CHARM 研究^[15]入选了 6379 例基线状态时无房颤的心力衰竭患者,平均随访 38 个月,坎地沙坦与安慰剂相比,发生新发房颤的相对危险性降低了 20% ($P=0.039$);包括 11 项临床研究、56 308 例高血压患者的荟萃分析显示,ARB 使房颤的危险性降低 29% ($P=0.00002$)。ARB 预防房颤的确切机制尚不明确,可能与药物降血压作用、抑制细胞内钙超载(电重构)和抑制心房组织纤维化(结构重构)有关。

7 ARB 预防新发糖尿病的发病

ARB 还显示出对糖尿病的预防作用。LIFE 研究^[1]中,氯沙坦与阿替洛尔相比,使新发糖尿病的发生率减少 25% ($P<0.001$),由于该试验无安慰剂对照组,所以难以确定氯沙坦与阿替洛尔比较对糖尿病发病的影响是由于阿替洛尔增加了糖尿病的发病、还是氯沙坦降低了糖尿病的发病所致;在 VALUE 研究^[2]中,缬沙坦与氨氯地平相比,使新发糖尿病的相对危险性降低 23% ($P<0.0001$)。众所周知,双氢吡啶类钙拮抗剂如氨氯地平对糖代谢是中性的作用,因此,在 VALUE 试验显示的缬沙坦治疗组糖尿病发病的降低是由于 ARB 的治疗作用所致。迄今为止,沙坦类药物降低糖尿病发病的机制未明。临床研究显示,高血压患者接受缬沙坦治疗后,血空腹胰岛素水平降低,并可以改善高血压患者胰岛素抵抗的参数。提示 ARB 对肾素、血管紧张素系统的阻断作用,抑制氧化应激和交感神经系统张力,均可能是参与 ARB 对高血压患者糖尿病

发病的预防。

总而言之,ARB 对肾素血管紧张素系统有效的阻断作用和突出的安全性为其在临床心血管疾病的治疗奠定了基础。多项荟萃分析均显示,长期采用 ARB 治疗的患者拥有最佳的治疗依从性,以及最高的持续用药率,ARB 已经成为心脑血管疾病一级预防和二级预防的主要药物之一。

【参考文献】

- [1] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study: a randomized trial against atenolol. *Lancet*, 2002, 359: 995-1003
- [2] Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients as high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the Value randomised trial. *Lancet*, 2004, 363: 2022-2031
- [3] Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355: 1582-1587
- [4] Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1667-1675
- [5] Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1893-1906
- [6] Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345: 870-878
- [7] Viberti G, Wheeldon NM, for the MARVAL Study Investigators. Microalbuminuria Reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. A blood pressure independent effect. *Circulation*, 2002, 106: 672-678
- [8] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2001, 345: 851-860
- [9] Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2001, 345: 861-869

(下转第 35 页)

卫星广播呼吸道疾病管理方法,在诊所和医疗部门举行抗菌药物学术会议以及向医务人员定期报告细菌耐药趋势。

香港医管局感染控制协会的“抗菌药物导向计划”小组制定了改善医院处方抗菌药物的原理和要求,具体如下:①制定医院抗菌药物处方集以及限制性抗菌药物处方集;②教育改善医生处方药物习惯;③感染控制专家或微生物专家向临床医师提供咨询;④监控医院抗菌药物使用情况和耐药状况,并定期将耐药趋势反馈给医生并提供相应的药物选择建议。

鉴于我国抗菌药物滥用现状与医务工作者知识结构,应该积极开展合理使用抗菌药物知识的教育,以医生、护士及药师为对象定期举办合理用药知识讲座,召开医院感染研讨会,通过各种信息交流,如耐药监测信息、病原学检查和药物敏感试验有关知识及其在感染性疾病诊疗中的作用等,以求达到医务人员合理使用抗菌药物的共识;医院应该建立抗菌药物合理应用教育培训机制与专业队伍,经常性开展教育工作,保证医生知识的及时更新;教育部门应该在医药院校开设“合理用药”或“抗菌药理学”等专门课程,弥补当今教育缺陷,使医务人员在进入临床工作前对合理应用抗菌药物具有足够的认识与知识保障。

【参考文献】

- [1] 卫生部抗菌药物临床应用监测网. 外科组抗菌药物使用情况数据分析. 2005
- [2] 刘皈, 阳柴栋, 钱皎, 等. 医务人员抗菌药物合理应用知识水平调查, 药物不良反应杂志, 2005, 7 (3): 175-179
- [3] Zhang Y, Harvey K. Rational antibiotic use in China: lessons learnt through introduce Australian guidelines. Aust New Zealand Health Policy, 2006, (3): 5
- [4] Liabsuetrakul T, Chongsuivitwong V, Lumbiganon P, et al. Obstetricians' attitudes, subjective norms, perceived controls, and intention on antibiotic prophylaxis in caesarean section. Social Science & Medicine, 2003, 57: 1665-1674
- [5] CDC & NCID. Introduction to program evaluation for public health programs: Evaluating appropriate antibiotic use programs. Atlanta, GA: CDC, 2006
- [6] Chamany SI, Chulkin J, Rose C Jr, et al. Knowledge, attitudes, and reported practices among obstetrician gynecologists in the USA regarding antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections. Infect Dis in Ob. Gyn, 2005, 13 (1): 17-24
- [7] Juzych NS, Banerjee M, Essenmacher L, et al. Improvements in Antimicrobial Prescribing for Treatment of Upper Respiratory Tract Infections Through Provider Education. J Gen Intern Med, 2005, 20 (10): 901-905
- [8] Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, et al. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. JAMA, 1995, 700-705
- (上接第14页)
- [10] Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens, 2003, 21: 875-886
- [11] Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet, 2007, 369: 1431-1439
- [12] Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality after Stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke, 2005, 36: 1218-1226
- [13] Diener HC. Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes (PROFESS): rationale and design. Cerebrovasc Dis, 2000, 10: 147-150
- [14] Wachuell K, Lehto M, Olsen MH, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol, 2005, 45: 712-9
- [15] 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. Am Heart J, 2006, 152: 86-92