

ACEI在心力衰竭治疗中的应用

【作者】 崔清夏 杨水祥

首都医科大学附属北京世纪坛医院心内科 (北京 100038)

【摘要】 本文简述血管紧张素转化酶抑制药 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 的发展、药理和生理作用及治疗心力衰竭的循证医学依据, 同时讨论 ACEI 的不良反应。

【关键词】 心力衰竭; ACEI; 循证医学

【中图分类号】 R541; R972

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0005-05

Application of ACEI in the treatment of heart failure

【Writers】 Cui Yu-xia Yang Shui-xiang

【Abstract】 The development of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), their pharmacological and physiological action, also the side effects, and clinical trial data of medicine evidence were discussed in this article.

心力衰竭 (HF) 是一个以神经体液激活为特点的复杂综合征。许多年前就已证实, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (RAAS) 的激活在慢性心力衰竭 (CHF) 的病理生理机制中发挥着核心作用。然而, 直到 20 世纪后叶, CHF 的药理机制还局限于纠正液体和电解质紊乱 (利尿药) 和增强心肌收缩力 (强心苷)。如今, 血管紧张素转换酶抑制药 (ACEI) 新的制剂对 RAAS 系统的抑制, 增强了我们治疗 HF 的信心。在众多 HF 的保护制剂中, ACEI 有着最广泛的循证医学基础和卓越的临床功效。

1 ACEI治疗CHF的临床试验

ACEI 有效治疗 CHF 的第一个随机对照试验是 CONSENSUS 研究^[1]。该试验在今天看来是一个非常小的试验。127 例患者被随机分配接受依那普利 2.5 ~ 40mg qd 的治疗, 126 例患者则接受相应的安慰剂治疗。该试验中的患者都具有高危因素, 为晚期 HF 患者, 且纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级为 IV 级^[2]。在平均随访的 6 个月中, 安慰剂组的粗死亡率为 44%, 而依那普利组则为 26%, 相对危险度降低了 40%, 这完全得益于 HF 进展过程中死亡的减少。

ACEI 在治疗 HF 的试验中得到的一致结论是病

情最严重的患者在干预中有最大的相对获益。

CONSENSUS 是两个具有里程碑意义的试验之一, 它证实有 CHF 症状的患者使用依那普利可以获益。另一个试验是左心功能不全的研究 (SOLVD), 该试验招募的患者 HF 症状多不明显, 大多数 NYHA 心功能分级为 II / III 级。

这些试验中所看到的绝对和相对危险度的降低, 与需要达到预期治疗效果的患者的数量是一致的。一些较小的随机试验也报道了 ACEI 可以提高生存率, 降低住院率, 提高运动能力和生活质量, 这些都支持了以上的观察结果^[1]。

2 ACEI在无症状HF中的应用

CONSENSUS (NYHA IV 级) 和 SOLVD (NYHA II / III 级) 两项研究论证了 ACEI 对有 HF 症状和 LVEF 降低的患者的疗效^[3]。ACEI 的优点主要是干预病理生理的过程, 而不是干预症状。SOLVD 试验检测了相同剂量的依那普利在试验中治疗无症状左室收缩功能不全 (LVSD) 的患者的疗效。这 2 个试验对死亡率的影响幅度比其他试验小, 但在合并死亡或 HF 的住院患者在统计学上有显著的优点^[3]。因此, 这些证据表明 ACEI 在治疗慢性 LVSD 时与症状的严重程度无关。

为什么在相同的 LVEF 下, ACEI 治疗无症状患者的效果不如治疗有症状患者的效果? 这里有无数的可能的解释, 但观察结果或许表明使用 LVEF 作为变量评估 HF 严重程度的局限性。目前, 拥有更多灵敏的工具可以进行评估, 尤其是像血浆利钠肽这样的生物标志物。然而, 现在仍主要利用超声心动图评估 LVEF^[4]。

3 急性心肌梗死后 ACEI 的临床试验

CHF 患者在病情进展中的任一可变时间点, 推荐初始治疗选用 ACEI 作为二级预防治疗^[5]。因为导致 CHF 最主要的单因素是冠状动脉疾病, 冠心病监护病房 (CCU) 中的急性心肌梗死 (AMI) 患者有机会在病程的早期治疗中开始使用 ACEI。根据 CONSENSUS 和 SOLVD 试验的结果, 在早期 AMI 患者中使用 ACEI 是合理的^[3]。

ACEI 的随机安慰剂对照临床试验在随访的 AMI 患者中, 其选择标准、与初始治疗相关的指数事件和随访的持续时间各不相同。试验可分为两个部分, 对招募的不论是否有 HF 或 LVSD 证据的患者, 在 AMI 的急性期开始使用 ACEI, 并继续治疗一段相对较短的时间; 对招募的左心室功能受损的患者, 在距离心梗指数较远时开始使用 ACEI, 并继续治疗一段较长的时间。以上两种治疗都是有效的。

4 早期的 ACEI 研究

4 个主要的试验已经证实了近 1000 例患者在开始有心肌梗死 (MI) 症状后的 0 ~ 36h 内使用 ACEI 的治疗效果。这些试验——CONSENSUS II、GISSI-3、ISIS-4 和 CCS-1, 研究患者初发症状 24h 或 36h 内, 卡托普利、赖诺普利或依那普利分别给药 28d、42d 或 6 个月的治疗效果^[6]。在一项荟萃分析中, 这 4 个试验的结果之间没有异质性。在刚开始随访的 30d 内, 用 ACEI 治疗的患者死亡率为 7.1%, 而对照组为 7.6%, 治疗组的相对危险度降低了 7% ($P=0.004$), 大概每 1000 例患者中死亡人数可相应减少 5 例。可以明显看出, 有 80% 的死亡患者在刚开始的 7d 内没有接受治疗, 相应地, 每 1000 例患者中死亡人数可减少 4 例。同样, 治疗组中非致命性 HF 的发病率在刚开始的 30d 也

有所降低。

CONSENSUS II 的研究结果^[7]在关于 HF 的 ACEI 研究中是独一无二的, 其初始治疗是静脉注射依那普利拉, 之后是口服依那普利。它也是唯一一个对 ACEI 不利影响程度估计的随机对照试验。

在这 4 个试验中, ACEI 在各年龄段的男性和女性中的绝对和相对优势是一致的。值得注意的是, ACEI 在有不良结局的高危患者中有绝对的优势。因此, ACEI 在治疗心率快、Killip 分级高、前壁 MI、早期 MI 或糖尿病的患者上有绝对的优势^[8]。

5 后期的 ACEI 研究

SAVE、AIRE 和 TRACE 这 3 个大型的试验分别研究了在急性期发生的 $\geq 3d$ 内, 卡托普利、雷米普利和群多普利的治疗效果^[9]。荟萃分析表明, ACEI 的早期治疗效果有着显著的优势, 在各试验结果之间没有异质性。这 3 个试验的治疗时间中位数为 31 个月, ACEI 治疗组的死亡率为 23.4%, 而安慰剂组为 29.1%, 其绝对值减少了 5.7%, 死亡率的比值比为 0.74% (95% CI: 0.66 ~ 0.83), 即相当于每 1000 例患者中死亡人数可减少 60 例, 显而易见, 在 ACEI 治疗开始的几个星期内, 可以提高生存率。对左心室功能受损患者进行的长期试验表明, 使用 ACEI 可降低 HF 患者的住院风险和再梗死风险^[10]。

6 ACEI 在 MI 后不良事件的试验

MI 后使用 ACEI 的潜在优势是显而易见的, 其治疗效果在统计和临床上有明显的优势。但治疗的同时肯定会有不良反应的发生。短期的早期治疗试验发现, 持久性低血压在 ACEI 治疗组和对照组的发生率分别为 17.6% 和 9.3%, 即 1000 例治疗的患者中有 > 84 例发生持久性低血压。虽然 ACEI 治疗组心源性休克和肾功能不全事件的发生要比对照组多 (分别为 4.6‰ 和 6.2‰), 但绝对事件的发生率非常小^[11]。

关于 ACEI 的试验开始较晚、持续时间长, 低血压 (ACEI 治疗组的发生率为 14.7%, 对照组为 8.7%, OR=1.86, $P < 0.0001$) 和肾功能不全 (ACEI 治疗组的发生率为 5.2%, 对照组为 3.6%,

OR=1.49, $P < 0.0001$) 的发生较常见, 但绝对事件的发生率较低。

7 AMI后哪些患者选用ACEI?

研究示早期 ($< 36h$) 对所有的患者采用非选择的治疗方法有着相对较小的获益。在 ACEI 刚开始治疗的 7d 内, 可以看到基线风险高的患者有着更大的获益。通过计算包括心源性休克在内的重大不良事件在相同时间内发生的可能性, 可以得出 ACEI 在某种程度上的优势。尤其是 CONSENSUS II 试验中不良事件的发生, 论证了早期通过静脉注射依那普利拉等 ACEI 类药物, 将会有较好的临床效果这一假设^[3]。同时, CONSENSUS II 也驳斥了在 AMI 极早期使用强大的药物治疗这一规定。

总之, 这些资料表明对有左心室功能不全的患者在 MI 后的 3d 左右应使用 ACEI。其他的研究表明, 没有明显 LVSD 证据的患者可能从 ACEI 的治疗中获益, 有早期症状或并发症 (例如糖尿病、早期 MI、高血压), 明确 MI 部位 (前壁) 和范围 (心肌酶或肌钙蛋白高) 的患者应鼓励使用 ACEI^[12]。

在欧洲, 目前的指南推荐 LVEF $< 40\%$ 的患者应使用 ACEI。其他的指导性文件 (英国) 建议对由 LVSD 导致 HF 的所有患者应使用 ACEI。实际上, 许多国家规定 MI 后或无论是否有左心室功能障碍的 HF 患者大部分应使用 ACEI。虽然这对绝大部分患者是安全实用的, 但仍应谨慎行事, AMI 后的极早期治疗应避免使用 ACEI。血流动力学或肾功能受损的患者应小心用药^[10]。

虽然高危患者在治疗中获益最大, 但这些患者通常是对 ACEI 及其他药物治疗的最大挑战。他们可能出现广泛的梗死、严重的 HF、低血压和肾脏的损害。

8 ACEI与其在CHF中替代治疗的比较研究

许多最新的研究^[13]对 ACEI 和血管紧张素受体拮抗药的优势进行了比较, 这些药物已成为 RAAS 抑制药的替代品。第一个这样的试验是 ELITE 试验, 它主要评价中老年人使用氯沙坦的疗效, 结果表明与卡托普利相比, 每日口服目标剂量为 50mg 的氯

沙坦, 可以提高 40% 的生存率。ELITE 试验是只有约 700 例患者参与的安全性和耐受性的研究, 随后的 ELITE II 试验结果明确显示出氯沙坦相对于卡托普利没有优势。

ACEI 同样也与血管紧张素受体阻滞药 (ARBs) 进行了对比检验^[9]。在 OPTIMAAL 试验中, 氯沙坦再一次与卡托普利进行了比较 (MI 与血管紧张素 II 受体拮抗药氯沙坦的最佳试验), 该试验通过比较平均剂量为 45mg tid 的卡托普利, 与平均剂量为 44mg qd 的氯沙坦的疗效, 确定了 ACEI 的优势, 这在统计学上没有显著性差异。后期 MI 的试验 VALIANT, 比较了卡托普利、缬沙坦及两者结合在一起的生存获益。VALIANT 证明了卡托普利与缬沙坦有着非常相似的生存获益, 没有证据表明, 两者结合在一起有其他的获益和更大的不良反应。

总之, LVSD、HF 或 AMI 患者使用 ACEI 的效果是令人信服的, 没有任何一种单一的药物可以证明比 ACEI 更显著地改善死亡率和发病率。

9 ACEI的不良反应

ACEI 在总体上有好的耐受性, 并且有可预见的药物不良反应, 它可以降低血压, 减少肾脏肾小球的灌注, 抑制中性肽链内切酶, 导致缓激肽的堆积。由此造成的潜在影响是: 症状性低血压、肾功能不全和咳嗽。不论是否使用 ACEI 治疗, 这些不良反应通常都在 HF 患者发生。

9.1 肾功能不全

肾功能不全是 HF 常见的并发症, 在 ACEI 治疗的初期显著恶化的风险很小。在 SAVE、TRACE 和 SOLVD 研究中, ACEI 治疗组和安慰剂组的患者肾功能不全的比例分别为 5.2% 和 3.6%^[14]。在临床实践中, 患者肾功能不全的进展风险并不容易识别, 但肾血管疾病和周围血管疾病则很常见。因此, 发现外周血管 (足) 减少或缺如可表明患者患肾血管疾病的风险。重要的是, 在 ACEI 治疗或上调 ACEI 的滴度后肾功能恶化程度会增加, 但并不会因为尿素和肌酐的轻微增加而放弃 ACEI 的治疗。肾功能应该被认为是根据患者生活质量和预后情况及 ACEI 治疗过程中没有减轻疾病潜在后果而变化的。

9.2 咳嗽

咳嗽在 HF 患者中很常见，并且经常被错误地认为是 ACEI 的第 2 个并发症，应该时刻监测放弃治疗后的临床反应。

9.3 血压降低

血压降低是 ACEI 治疗的不良反应，但不能仅凭这一点就提高医务人员对 HF 患者的关注。相反，低血压引起的症状更应引起关注，并可能限制治疗。其通常被描述为“首剂低血压”^[15]，许多仅在治疗初期发生，ACEI 个人剂量引起的血压反应与首次剂量多月治疗后的反应是相同的。

虽然许多生理变量与 ACEI 引起的血压反应大小相关，但实际上很难在 HF 患者个体上预测。Khoubaeva 等^[16]试图找出临床变量来预测 144 例 HF 患者在开始使用 ACEI 时血压下降的幅度。年龄、性别、NYHA 分级、利尿药的剂量、钠、钾、肌酐浓度、血清 ACE 活性、血浆肾素浓度均不能预测血压的下降。

9.4 血红蛋白下降

最后，血红蛋白的轻微下降可在 ACEI 的治疗中观察到，红细胞前体的形成可能与血管紧张素 II 作用的效果有关。红细胞压积下降的幅度很少 > 5%。临床上显著的变化其整体风险是非常小的，它与高肌酐和并发的体重下降密切相关^[17]，这 2 者在进行性 HF 中更常见。

上述结果表明，ACEI 的使用可引起不良事件的发生，虽然罕见，但具有潜在的重要性和不可预测性。于是，所有国家和国际关于 HF 管理的指南，推荐应采用初始个体化低剂量治疗，同时认真监测血压和肾功能，这是既简单又中肯的建议。

【参考文献】

- [1] Sica DA. Pharmacotherapy in congestive heart failure: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in congestive heart failure: do they differ in their renal effects in man [J]. Congest Heart Fail, 2001, 7:156-161.
- [2] Weintraub WS, Cole J, Tooley JF. Cost and cost-effectiveness studies in heart failure research [J]. Am Heart J, 2002, 143:565-576.
- [3] Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL

Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial [J]. Lancet, 2002, 360:752-760.

- [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, 349:1893-1906.
- [5] Squire IB, O' Kane KP, Anderson N, et al. Bradykinin B(2) receptor antagonism attenuates the blood pressure response to acute ACE inhibition in normal man [J]. Hypertension, 2000, 36:132-136.
- [6] McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk of admission: a systematic review of randomized trials [J]. J Am coll Cardiol, 2004, 44:810-819.
- [7] Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction; systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trial. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group [J]. Circulation, 1998, 97:2202-2212.
- [8] Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients [J]. Lancet, 2000, 355:1575-1581.
- [9] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. Eur Heart J, 2008, 29:2388-2442.
- [10] Levy PD, Nandyal D, Welch RD, et al. Does aspirin use adversely influence intermediate-term postdischarge outcomes for hospitalized patients who are treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers? Findings from Organized Program to Facilitate Life-Saving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) [J]. Am Heart J, 2010, 159:222-230.
- [11] Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure [J]. Lancet, 1997, 349:747-752.
- [12] 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, 355:1582-1587.

(下转第 12 页)

展望 CJD 的有效治疗手段, 应该是阻止正常的朊蛋白 PrPC 向致病性 PrPSc 的转化或是阻止 PrPSc 与 PrPC 结合来防止疾病的恶化进展。现临床研究的热点药物为抗疟药物奎那克林 (quinacrine)。培养的神经母细胞瘤细胞被朊蛋白感染后使用 quinacrine 可以治愈。也有研究使用抗 PrP 抗体来消除细胞中致病的 PrPSc, 但尚在研究过程中, 还未获得明确的临床治疗效果^[11-12], 希望随着科技的发展能攻克此疾病。

【参考文献】

- [1] Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004 [J]. BMC Public Health, 2009, 9:18.
- [2] WHO EMC/EDI/98/9. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, 9-11 February 1998 [R/OL]. http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO EMC_ZDI_98_9/en/.
- [3] Brown K, Mastrianni JA. The Prion Diseases [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2010, 23:277-298
- [4] Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, et al. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease [J]. J Neurol, 2011, 258:1464-1468.
- [5] Appleby BS, Appleby KK, Barbara J, Crain BJ. Characteristics of Established and Proposed Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Variants [J]. Arch Neurol, 2009, 66:208-215
- [6] Hernández Echebarria LE, Saiz A, Graus F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy [J]. Neurology, 2000, 54:1539-1540.
- [7] Jacobs DA, Lesser RL, Mourelatos Z. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease: Clinical, Pathologic, and Neuroimaging Findings [J]. J Neuroophthalmol, 2001, 21: 99-102.
- [8] Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings [J]. Neurology, 1988, 8: 1481-1482.
- [9] Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Arch Neurol, 1999, 56:577-583.
- [10] Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Neurology, 2004, 63:443-449.
- [11] Barret A, Tagliavini F, Forloni G, et al. Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases [J]. J Virol, 2003, 77:8462-8469
- [12] Trevitt CR, Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models [J]. Brain, 2006, 129:2241-2265.

(上接第 8 页)

- [13] Heidenreich PA, Zhao X, Hernandez AF, et al. Patient and hospital characteristics associated with traditional measures of inpatient quality of care for patients with heart failure [J]. Am Heart J, 2012, 163:239-245.
- [14] McAlister FA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. Eur Heart J, 2012, 33:505-514.
- [15] Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anaemia, and the impact of incident anaemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45:391-399.
- [16] Khoubaeva A, Murray K, Mitchell PM, et al. Are patients aware of Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated adverse effects [J]. Am J Ther, 2012, 19:180-184.
- [17] Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure [J]. Am J Public Health, 1997, 87:643-648.