

缬沙坦或卡托普利或二者联合治疗心肌梗塞 伴心力衰竭和(或)左心室功能障碍的评价

评价者:钱卫民

(广东省心血管病研究所心内科,广州 510100)

[关键词] 心肌梗塞;心力衰竭;缬沙坦;卡托普利

[中图分类号] R542.2*205

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2005)02-0075-02

Evaluation of Valsartan, Captopril or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both // Reviewer: QIAN Wei-min

Key words: myocardial infarction; heart failure; Valsartan; Captopril

Reviewer's address: Department of Cardiology, Guangdong Provincial Cardiovascular Institute, Guangzhou 510100, P.R. China

1 文献类型

治疗

2 证据水平

1b

3 文献来源

Pfeffer MA, McMurray JV, 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):1893-1905.

4 背景

在心肌梗塞伴左心室功能障碍和(或)心力衰竭的病人中,血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利可以降低死亡率和心血管的病残率在一项双盲临床试验中得以证明,该研究比较了血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦、血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利以

及两药联用对这组病人死亡率的影响。

5 目的

缬沙坦是一种血管紧张素受体拮抗剂,单用或者联合使用血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利时,可使生存率好于已经验证的血管紧张素转换酶抑制剂的治疗。在缬沙坦既不明显优于也不明显劣于卡托普利的情况下,对缬沙坦的非劣效性进行评价。

6 条件

此项研究是评价缬沙坦治疗心肌梗塞后伴心力衰竭疗效的一项随机双盲临床试验,研究单位来源于24个国家的931个临床中心。研究时间从1998年12月至2001年6月。

7 方法

接受常规治疗的病人在急性梗塞后0.5~10天随机分配接受缬沙坦(4 909例)、缬沙坦加卡托普利(4 885例)、卡托普利(4 909例)治疗。主要临床终点是任何原因所致的死亡。

8 对象

共14 808例患者进入本研究,中位随访时间为24.7个月。入选标准:年龄大于18岁的男性或者女性,在既往的0.5~10天内患有心肌梗塞,伴有心力衰竭的临床体征或放射学征象和(或)左心室收缩功能障碍证据。超声心动图检查或增强的血管造影时射血分数 ≤ 0.35 ,同位素心室造影时射血分数 ≤ 0.40 。在随机分组时要求病人的收缩压大于100 mmHg,血清肌酐低于2.5 mg/dL(221 $\mu\text{mol/L}$)。允许病人在随机分组前12小时使用过血管紧张素转换酶抑制剂或者血管紧张素受体拮抗剂。排除的主要指标是:既往对血管紧张素转换酶抑制剂或者血管紧张素受体拮抗剂不能耐受或者有禁忌证;临床

[评价者简介] 钱卫民(1953-),男,江苏南京人。主任医师,医学博士,主要从事心律失常、心脏起搏和心力衰竭的临床研究。

有明显的瓣膜性疾病;已知患有另一种严重影响寿命的疾病;没有书面知情同意书。

9 干 预

入选病人按照 1:1:1 的比例随机分组,分别接受缬沙坦单药治疗、缬沙坦加卡托普利联合治疗、卡托普利单药治疗。采用一种自动交互式声音应答系统进行随机分组。治疗从下列剂量开始:缬沙坦 20 mg,或缬沙坦 20 mg 加卡托普利 6.25 mg,或卡托普利 6.25 mg。剂量分为四个阶段逐步追加。目标是在第一次住院期间达到第三阶段(缬沙坦 80 mg/次,每天 2 次,或缬沙坦 40 mg/次,每天 2 次加卡托普利 25 mg/次,每天 3 次,或卡托普利 25 mg/次,每天 3 次)。如果临床情况许可,在第三个月复诊时达到第四阶段(缬沙坦 160 mg/次,每天 2 次,或缬沙坦 80 mg/次,每天 2 次加卡托普利 50 mg/次,每天 3 次,或者卡托普利 50 mg/次,每天 3 次)。研究人员可以根据病人的临床状况决定增加或者减少研究药物的剂量。在第一年,对病人进行研究性随访 6 次,以后每隔 4 个月随访一次;在每次随访时,要评估病人的临床状况、研究转归、药物耐受性、生活质量和药物经济学参数。所有预先规定的终点都经过一个不了解治疗分组情况的临床终点委员会裁定。

10 评价指标

各组任何原因的总死亡率,心血管病残率和死亡率;亚组分析:心肌梗塞和心力衰竭所致入院。

11 结 果

在中位数 27.4 个月的随访期间,缬沙坦组死亡病人 979 例(死亡率 19.9%),而缬沙坦加卡托普利组有 941 例(死亡率 19.3%),卡托普利组有 941 例(死亡率 19.5%)。缬沙坦组与卡托普利组比较的风险比为 1.00,97.5%可信区间为 0.90~1.11, $P=0.98$;缬沙坦加卡托普利组与卡托普利组比较的风险比为 0.98,97.5%的可信区间为 0.89~1.09, $P=0.73$,就死亡率、致死性与非致死性心脏事件的复合终点而言缬沙坦组与卡托普利组比较的单侧 97.5%可信区间的上限都在非劣效性的规定范围内。这些结果证实,在降低这组病人的死亡危险性方面,缬沙坦组的效果并不亚于血管紧张素转换酶抑制剂。狭窄的可信区间支持下述结论:在降低重大心血管事件方面,缬沙坦至少与卡托普利一样有效。与药物有关的不良事件在缬沙坦组加卡托普利组最为多见。在

单药治疗时,低血压和肾功能障碍的情况更常见于缬沙坦组,而咳嗽、皮疹和味觉障碍更常见于卡托普利组。

12 结 论

在心肌梗塞后具有发生心血管事件高度危险的病人中,缬沙坦与卡托普利一样有效。缬沙坦联用卡托普利增加了不良事件的发生率,但未提高死亡率。

13 注 释

此试验在 24 个国家的 931 个医学中心进行,参加研究的医生众多,由于研究人员可以根据病人的临床状况决定增加或者减少研究药物的临床用量,各个医生的研究水平和临床工作能力各不相同,可能会影响研究结果。

资金来源:本研究由诺华制药有限公司资助。

14 评 论

心肌梗塞病人使用血管紧张素转换酶抑制剂治疗可以提高生存率且降低非致死性心血管事件的发生率,高危病人伴有心力衰竭或左心室收缩功能障碍的患者长期服用这些药物时效果尤为突出。因此国际性治疗指南常把血管紧张素转换酶抑制剂作为心肌梗塞患者合并左心室功能不全的一线治疗药物。在极高危心肌梗塞患者采用血管紧张素转换酶抑制剂长期治疗的临床试验中,无论选择哪种药物和剂量进行比较,卡托普利、雷米普利和群多普利都已优于安慰剂,使死亡率大幅度下降,但各种药物之间没有显著差异^[1]。然而,即使充分地使用血管紧张素转换酶抑制剂,血管紧张素 II 仅下降 13%,因为体内存在独立于血管紧张素转换酶的途径,如胃促胰酶、蛋白酶和激肽释放酶等,能够把肾素转变为血管紧张素 II。当血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂合用时,可以从不同环节充分阻断血管紧张素的作用,此外 Val-HeFT 试验已经证明缬沙坦能降低心衰死亡率和心衰住院率^[2]。基于上述原因,研究者设计了前瞻性临床试验,以明确缬沙坦治疗心肌梗塞合并左心室功能不全的患者与卡托普利是否有相同的疗效。试验以卡托普利作为对照,评估缬沙坦的疗效。为证明缬沙坦不能优于卡托普利,研究者设计了非劣效性检验,只对接受缬沙坦或卡托普利单药治疗的病人进行比较。目的是证明在降低重大心血管病事件方面,缬沙坦至少和卡托普利一样有效。作者对联合使用缬沙坦和 (下转第 79 页)

略。但是即使本试验“选择”组采用没有顽固心绞痛或运动试验阳性作为放弃介入策略的联合指标,似乎再次住院率仍比积极介入的“早期”组高,这在生活质量和费用上降低了此策略可能的优势。本试验再一次提示我们对病人进行分层的重要性和复杂性。

总之,本试验与先前试验异质性较大,结果并未改变早期介入策略用于高危病人的地位。我们所要做的是积极地、恰当地分层,这是正确实施介入策略的前提。正如 Robbert W 在回答提问时所说的,虽然还需要大型临床研究,但是研究应该评价的不是早期介入的临床需要,而是早期介入的因素。“在常规早期介入中,哪些危险因子是合理的,对于这个问题需要重新考虑。”

另一方面,本试验的结果不排除这样的假设:早期 NSTEMI 病人处在不稳定状态,延迟造影和血管重建提供更多时间让其“冷却”,减少了并发症。但是多长时间才合适,尚不得而知,为此设计的 OASIS-5 试验的亚组研究将可能提供答案^[8]。

[参 考 文 献]

- [1] Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial [J]. *Lancet*, 2000, 356:9-16.
- [2] Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein II b/III a inhibitor tirofiban [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344:1879-1887.
- [3] Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Randomized Intervention Trial of Unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina [J]. *Lancet*, 2002, 360:743-751.
- [4] Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, et al. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II troponin T electrocardiogram substudy [J]. *Am Heart J*, 2002, 143:760-767.
- [5] Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial [J]. *JAMA*, 2001, 286:2405-2424.
- [6] Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23:1809-1840.
- [7] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(7):1366-1374.
- [8] David P. Best of the ESC 2004 [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2004, 5(4):223-225.

(推荐者 陈纪言)

[收稿日期] 2005-03-04

(上接第 76 页) 卡托普利的疗效进行了评估,以确定在使用 2 种肾素—血管紧张素系统抑制剂时是否取得更大的临床益处。本研究证明,在心肌梗塞后具有发生心血管事件高度危险的病人中,缬沙坦与卡托普利一样有效。缬沙坦降低心力衰竭死亡率可能和降低心衰病人房颤的发病率有关。但是试验结果出乎研究者的意料之外,这种联合治疗方案不能降低研究人群的死亡率或重要次要转归的发生率,并且明显增加了不能耐受治疗的发生率,其原因是低血压的发生率增加。本项研究提示,在急性心肌梗塞合并心力衰竭的病人中,控制血压的理想水平是一个尚未解决的重要问题,问题的关键是联合用药时药物剂量的选择^[3]。在本试验设计中,有一个非常不利于评价缬沙坦与卡托普利合用疗效的因素,就是缬沙坦与卡托普利合用组的药物剂量明显大于缬沙坦和卡托普利单用组的剂量。当缬沙坦和卡

托普利合用的剂量类似于缬沙坦或者卡托普利单用组的剂量时,可能会得出不同的试验结果。

[参 考 文 献]

- [1] Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Longterm 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.
- [2] Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al. Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40:1414-1421.
- [3] Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction — a matter of dose [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20):1963-1965.

(推荐者 钱卫民)

[收稿日期] 2004-08-13