

AHA临床系列

American Heart
Association



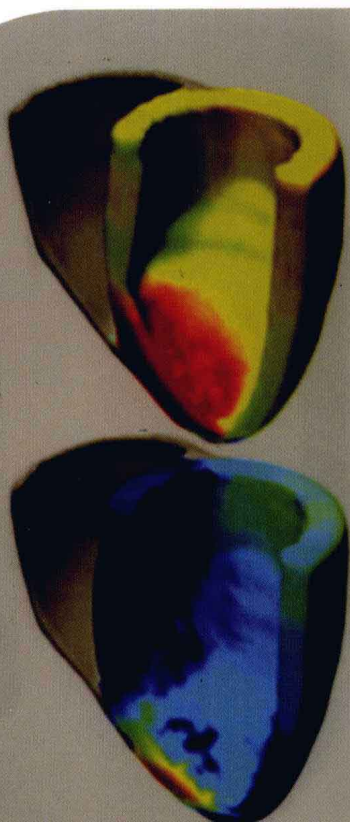
Learn and Live

心力衰竭的起搏治疗

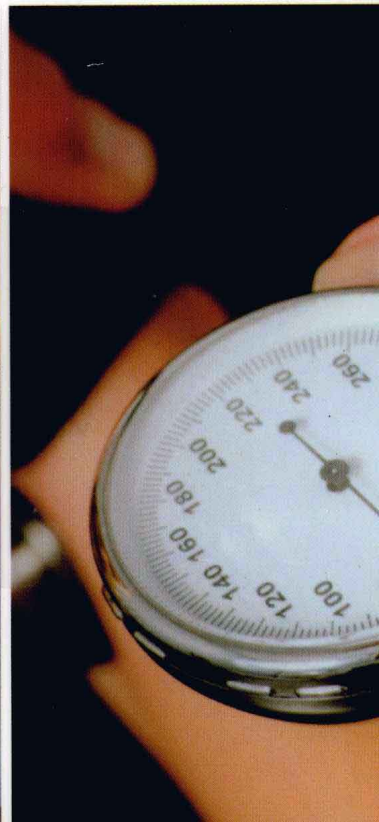
Pacing to Support the Failing Heart

原著 Kenneth A. Ellenbogen
Angelo Auricchio

主译 陈新华 伟



人民卫生出版社



AHA 临床系列

心力衰竭的起搏治疗

Pacing to Support the Failing Heart

原 著 Kenneth A. Ellenbogen Angelo Auricchio

主 译 陈 新 华 伟

译 者

陈 新 华 伟 陈 刚 丁立刚 陈若菡
孙 奇 宁小晖 韩 君 沙 晶 乔 青
徐世杰 范桂娟 樊颖婕 罗 军 林 娜

人民卫生出版社

Pacing to Support the Failing Heart

Copyright © 2008 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA

Originally Published in the English language by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstrasse 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany.

Copies of this book sold without a Wiley sticker on the cover are unauthorized and illegal.

心力衰竭的起搏治疗

陈新华伟主译

中文版版权归人民卫生出版社所有。

敬告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新,强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

图书在版编目(CIP)数据

心力衰竭的起搏治疗 / (美) 艾伦伯根(Ellenbogen, K.) 主编; 陈新等译. —北京: 人民卫生出版社, 2011.7

ISBN 978-7-117-13930-4

I. ①心… II. ①艾…②陈… III. ①心力衰竭—治疗
②心脏起搏器—基本知识 IV. ①R541.605②R654.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 001346 号

门户网: www.pmph.com

出版物查询、网上书店

卫人网: www.ipmph.com

护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

图字: 01-2010-1853

心力衰竭的起搏治疗

主 译: 陈新华伟

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 三河市双峰印刷装订有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710×1000 1/16 印张: 18 插页: 8

字 数: 350 千字

版 次: 2011 年 7 月第 1 版 2011 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-13930-4/R·13931

定 价: 52.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

作者前言

50 年来,心脏起搏已成为众多患有危及生命的心动过缓或心动过速类心律失常患者的唯一非药物治疗方法。目前,心脏起搏正步入一个全新概念阶段,或者叫做“电 - 机械时代”。心脏再同步治疗(CRT)是以电学为基础的高效治疗方法,为研究心力衰竭的潜在致病机制,提高心力衰竭的诊治水平开启了一个全新的领域。

众所周知,心力衰竭患者常常存在电学激动异常,这可能引起心室局部机械运动失同步。要实现同步起搏左心室和右心室纠正电学和机械失同步,经冠状静脉窦将左室导线植入心脏侧静脉技术的发展成熟是必要条件;通过冠状动脉造影类似的器械植入左心室导线,需要高超的手术技巧和超强的自信。CRT 改善心力衰竭患者的症状,降低死亡率,逆转逐渐恶化的心室重构进程。CRT 植入适应证和其他以电学为基础的心力衰竭治疗方法正在快速发展,包括在心力衰竭病情较轻的患者以及传统起搏器植入适应证人群应用 CRT。不过,我们同样应该看到,并非所有的心力衰竭患者都能从 CRT 中获益,有些患者并未实现预期改善。近期开展了大量研究工作,以竭力明确这一人群的特征。已经设计开展的一些研究,发现了不同的 CRT 无反应者的潜在预测因素,但研究成果还没有常规应用于临床实践。一些新技术的应用使我们能够持续的进行基于器械的心力衰竭监测和管理,史无前例地整合了现有的医学知识,为心力衰竭患者的医疗保健和专业治疗提供了全新策略。

心力衰竭一直被认为是一个进行性恶化和高度致死性的疾病,目前我们已经在心力衰竭治疗领域取得长足的进步。心脏起搏支撑衰竭心脏是心力衰竭治疗领域的又一巨大进展。本书将与对心力衰竭治疗领域感兴趣的医学生、卫生保健专业人员、内科医师分享起搏治疗心力衰竭的最新进展。我们衷心感谢美国心脏协会和美国心脏协会系列丛书编辑 Elliott Antman 博士,为我们收集和编辑在心脏器械治疗和心力衰竭治疗领域的世界级专家的观点提供这一良机。

Kenneth A. Ellenbogen
Angelo Auricchio

原书序

美国心脏协会(AHA)始终致力于降低心血管疾病和脑卒中患者的致残率和致死率,通过为卫生保健专业人员提供最新医学信息和治疗方法来促进当前临床实践的发展。完成这一战略目标的支柱是知识发现、知识更新和知识传播三大要素。AHA 临床系列丛书,包括本书,聚焦于心血管病学最焦点和最前沿的问题。这一系列丛书是支撑美国心脏协会上述使命,促进人类健康,改善患者诊疗的有力工具。心脏病学是一个快速发展的领域,临床医师需要不断更新知识以指导临床决策的制订。针对这一需求,美国心脏协会临床系类丛书对日常临床实践中面临的众多疾病的生理学、诊断和治疗方面提供了最新信息。

Rose Marie Robertson, MD,FAHA

Elliott Antman, MD,FAHA

译者前言

心力衰竭是心内科治疗学上的难题,是使患者丧失工作能力,具有较高死亡率的严重疾患,每年有成千上万的患者死于心力衰竭。最近几十年来,心力衰竭的发病逐年增加。流行病学资料显示:在美国,大约有 400 万~500 万人罹患心力衰竭,全球心力衰竭患病人数高达 2250 万,并且每年新增病例数 200 万。几十年来,随着血管紧张素转化酶抑制剂(或血管紧张素拮抗剂)、醛固酮拮抗剂、 β 受体阻滞剂的推广应用,心力衰竭的治疗取得了巨大的进展。鉴于宗教信仰、心脏供体有限等原因,对那些药物治疗无效的心力衰竭患者而言,起搏治疗是一种优于人工心脏植入、心脏移植的新的治疗方法。

自从 1958 年世界上首例全埋藏式人工心脏起搏器植入以来,心脏起搏已成为症状性心动过缓患者的有效治疗方法。不过,心脏起搏引起心室机械运动异常,进而导致心力衰竭发生率增加,这一问题日益引起人们的关注。由自发或起搏诱发的心室机械运动异常可以引起心力衰竭,对于这一新发现的病理生理机制,需要加强研究,找出更好的预防和治疗方法。Ellenbogen 和 Auricchio 是世界知名的起搏电生理专家,他们组织了一批在心力衰竭起搏治疗领域卓有建树的团队,合力著就《心力衰竭的起搏治疗》,为我们提供了当前起搏治疗心力衰竭方面的最新信息。

这本书介绍了近期公布的大多数起搏治疗心力衰竭方面的临床试验结果,讨论了众多无创诊断方法,提供了简明的心力衰竭临床治疗建议。特别在下列三个章节浓墨重笔:心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)装置的植入、CRT 装置的程序控制、CRT 装置的故障处理。本书还包括一些除 CRT 外的心力衰竭治疗内容,如最小化心室起搏策略、寻找替代起搏位点和心脏收缩力调制术(CCM)等治疗方法。对未来起搏治疗心力衰竭的发展方向也进行了展望。

本书是美国心脏协会(AHA)推出的临床系列丛书中的一册,著者均为在心脏起搏和心力衰竭研究和治疗领域的世界级专家,具有很高的学术价值和

临床实践指导作用。我国 CRT 治疗心力衰竭的工作已开展 10 年,然而,由于 CRT 起搏器价格较为昂贵,以及国内许多医生对 CRT 治疗心力衰竭的这一新技术认识不够或不了解,而医生的认识问题是主要的。CRT 在我国的应用数量还十分有限,据统计,2008 年我国 CRT 起搏器植入数量 800 余台,与欧美国家相差甚远。相信本书的面世,将为我国心力衰竭起搏治疗提供良好的教材。

本书面向全国医生,不仅是从事心电生理和心脏起搏的医生,而且包括所有的内科和外科医生和护理、技术人员,提高他们对心脏起搏支撑心力衰竭的认识,并由他们向广大的患者宣传、介绍。也要感谢参与本书翻译的同道,他们对译文反复修改,保证了翻译的质量。

陈新华伟

目录

第 1 章	心力衰竭的综合治疗·····	1
第 2 章	左心室不同步与再同步的病理生理·····	28
第 3 章	衰竭心脏的心电学评定·····	50
第 4 章	衰竭心脏的机械评定·····	78
第 5 章	心脏再同步治疗的临床试验及疗效·····	109
第 6 章	CRT 的植入 ·····	129
第 7 章	CRT 程控 ·····	151
第 8 章	CRT 故障处理和临床结局 ·····	184
第 9 章	心力衰竭中其他起搏方式:减少心室起搏和起搏部位选择 ·····	208
第 10 章	心脏收缩性调整:心力衰竭的非 CRT 起搏治疗 ·····	237
第 11 章	心脏器械治疗的临床结局和长期处理 ·····	249
第 12 章	起搏治疗衰竭心脏的未来发展方向 ·····	267
彩图		

心力衰竭的综合治疗

要点

1. 由于人口老龄化和心脏医疗的改善,心力衰竭的负担不断增加。估计在美国每年新增 66 万例心力衰竭患者。
2. 心力衰竭伴正常的射血分数(HFNEF)是心力衰竭实体的一部分,这个实体也包括射血分数降低的心力衰竭。HFNEF 的预后与低射血分数患者的预后相似。
3. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统和交感肾上腺素系统的持续激活是这一疾病进展主要的原因,但不是最重要的一个。
4. 血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂在血流动力学、运动耐量和改善结局等方面有有益的作用,降低了心力衰竭患者的病死率和住院率。
5. 血管紧张素受体阻滞剂(ARBs)具有与 ACE 抑制剂相似的有益作用,因此可以作为不能耐受 ACE 抑制剂患者的替代物。联合应用 ACE 抑制剂时,ARBs 可以进一步改善结局。
6. 除了 ACE 抑制剂、 β 阻滞剂和利尿剂外,醛固酮拮抗剂推荐用于有严重心力衰竭症状和左心室射血分数降低的患者。
7. 令人信服的证据支持 β 阻滞剂对轻至重度心力衰竭患者全因死亡率和心血管死亡率长期疗效。
8. 肼屈嗪(肼苯达嗪)和双硝酸异山梨醇在美国黑人心力衰竭患者治疗是有效的。联合应用可改善症状和结局。
9. 抗心律失常制剂不被推荐用于心力衰竭患者心脏性猝死的预防。
10. QRS 时限延长是各种心力衰竭人群预后不良的独立预测因素。

引言

定义和流行病学

心力衰竭已定义为一种综合征,患者有心力衰竭的症状,典型的是呼吸急促或者乏力,在静息时和(或)在运动中,踝部肿胀和在静息时心功能异常

的客观证据^[1]。

心力衰竭事实上是所有心脏病的终末阶段,在西方世界代表了一个重要的公共卫生问题^[1~3]。在北美和欧洲^[4]心力衰竭(HF)上升到流行病的水平。估计大约 5 300 000 成年人每年诊断为心力衰竭的患者大约有 660 000。这些患者在过去 20 年里稳定地增加^[5,6]。随着人口的老龄化和急性心脏监护的发展,心力衰竭的负担预期将进一步增长。在 2020 年左右男性和女性患者的发病率将分别达到 31% 和 17%^[7],住院的患者数也将上升到 1 084 000 (在美国与 1979 年比较增加 171%),已从欧洲得到类似的记录。大于 65 岁人群中欧洲人口的发病率为 0.4%~2%,表明急性心力衰竭是住院的主要原因^[8,9],在 2008 年心力衰竭总的花费估计将达到 348 亿美元^[4],在欧洲国家心力衰竭的花费是整个保健费用的 2%~3%。

在过去的 10 年中死亡率显著下降^[10~13],新药物和心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)年死亡率进一步降低到 8%~10%^[14~16]。然而,心力衰竭的预后不佳,再住院死亡率 4%~9%,出院后 6 个月死亡率和再住院率分别为 9%~15% 和 30%~45%^[10~13]。

无症状的和有症状的,收缩性和舒张性左心室功能失常

心力衰竭是由危险因素引发的病程终末阶段,然后,一个心血管疾病引起心肌损害,继以左心室(LV)重构和进展为有症状的心力衰竭^[2,3]。结果引起心力衰竭的处理步骤的第一步是用有效的治疗预防已知的危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症)和对左心室功能不良的早期诊断和治疗,对高危人群(例如,扩张性心肌病的家庭,化疗患者)^[2,3]。收缩期和(或)舒张期左心室功能不良或更多的是它们的组合,可能是心力衰竭的机制。收缩期功能不良通常根据左心室射血分数(EF)而定。通常,38%~54%的心力衰竭患者有保留的左心室射血分数(LVEF)。因为这些患者可能有其他的,更加潜在的左心室收缩期功能异常(例如,降低的左心室长轴缩短),并且舒张期功能异常也存在于低的 LVEF 患者(该异常与症状的关系实际上可能比收缩期功能异常更密切),更倾向(采用)伴有保留 EF 的心力衰竭(HFPEF)或者伴有正常 EF 的心力衰竭的定义,而不是舒张性心力衰竭^[1,21]。

在这一更倾向采用的定义下的假设是心力衰竭是一个单一的实体,其特征是进行性下降左心室收缩功能,导致从 HFPEF 进展为伴有减低 LVEF 的心力衰竭。实际上,经过年龄、性别、体形矫正后,与正常人相比,用三维超声心动图测定的左心室容积常常在 HFPEF 有所增加,提示在这些患者中存在左心室重构的早期阶段^[21]。此外,LVEF 在大量包括心力衰竭患者的研究中显示一个独立于 LVEF 数值的单一形式的分布。这个定义与对 HFPEF 和伴

有减低 LVEF 的心力衰竭的“单一实体假设”相符^[9, 22, 23]。最后, 尽管人口统计方面有不同(HFPEF 患者多见于女性, 老年和有高血压病史), 在住院率和死亡率方面, HFPEF 的预后与伴有低 LVEF 的患者的预后相似^[21]。

一旦心力衰竭诊断成立, 治疗的目的在于改善症状, 提高生活质量^[1~3]。已经发现有几种药物和非药物机械可有效地降低死亡率和发病率^[1~3]。然而, 治疗心力衰竭仍然是一个非常具有挑战性的任务。我们将总结慢性心力衰竭最有意义的内科学治疗, 主要是左心室收缩期功能不良的患者, HFPEF 患者与 LVEF 降低的患者没有大的不同^[24]。本章将不讨论这些患者(HFPEF 或者急性心力衰竭的患者)。

慢性心力衰竭患者的药物治疗

一般认识

药物治疗是基于不同的药物摄入, 其目的是改善预后(主要通过神经内分泌抑制)和(或)减轻症状。血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂和 β 阻滞剂组成了所有患者的治疗背景, 其他制剂的摄入, 诸如血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARBs)、醛固酮拮抗剂(aldosterone antagonist)、肼屈嗪(肼苯达嗪)(hydralazine)、异山梨醇(isosorbide dinitrate)可能对生存提供额外的益处^[1~3]。通常, 只有药物在大规模临床对照试验中证实有效才推荐作为临床应用, 这些药物应当使用在临床试验中有效的剂量^[1~3]。如不能达到靶剂量可能使临床益处减低或者根本无临床益处。为了有效, 神经内分泌拮抗剂治疗心力衰竭, 其药物选择应当是最好的, 包括推荐剂量的上限滴定^[1~3]。其他制剂是重要的, 不是为了预后, 而是对症状的疗效。利尿剂在控制容量状态上具有特别重要的意义, 可改善液体潴留和充血引起的症状, 而地高辛可改善状态和减少由于心力衰竭而导致的住院的需要^[1~3]。

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors)

血管紧张素转换酶抑制剂在临床应用, 从根本上改变了心力衰竭的治疗。它们的应用是基于无数的显示它们对结局益处的对照研究^[25, 26]。它们的效果也显示出与血管扩张剂不同的和较好的疗效。基于这些资料, 血管紧张素转换酶抑制剂已经成为且仍然是治疗慢性心力衰竭的首选药物^[1~3]。其效果也间接地证实神经内分泌机制的假说, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin-angiotensin aldosterone system, RAAS)在心力衰竭患者左心室功能不

良和结局不良方面起了关键作用^[28~33]。

机制

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)以及交感神经肾上腺系统(sympathoadrenergic system)的持续激活,虽然最初的作用是作为代偿机制,是心力衰竭发展和进展的一个重要的决定性因素,引起左心室功能不良和适应不良的重构。这些神经内分泌系统的调节在心力衰竭的处理上起到关键性作用,肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的抑制剂和 β 受体阻滞剂是现代心力衰竭药物治疗的基石^[28~33]。心力衰竭患者的肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统被激活,具有使心力衰竭加重的多种作用^[31, 32, 34]。血管紧张素II(AII)引起周围血管的收缩,加大左心室的后负荷,参与动脉粥样硬化的发展和在肾脏水平引起电解质和水的潴留。AII长期刺激可引起平滑肌血管细胞的增生,进一步使外周血管收缩和心肌细胞肥大,心肌细胞病理性肥大和纤维化引起左心室重构和功能不良。

此外,通过从神经末梢释放的增高的正肾上腺素 AII刺激交感神经激动,也刺激醛固酮分泌,醛固酮进一步导致潴留盐和水,丧失钾,心肌纤维化和交感神经激动增强。

临床作用

血管紧张素转换酶抑制剂作用于肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的上游,阻滞血管紧张素I转换为血管紧张素II和降低缓激肽^[1~3]。然而清楚的是,血管紧张素转换酶抑制剂仅有对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统不完全的抑制作用,因此同时应用血管紧张素受体抑制剂和(或)醛固酮拮抗剂对许多心力衰竭患者是合理的^[14, 35]。

早在30年前,血管紧张素转换酶抑制剂显示许多对血流动力学参数和运动耐量有益的作用^[36, 37]。更加重要的是在长期治疗中这些制剂显示出抑制或者逆转左心室重构伴以稳定的或减少的左心室容积^[38, 39]。

血管紧张素转换酶抑制剂长期治疗对结局的影响已在几个随机的、对照的临床试验中被评定,在不同的临床情况下被评定,包括慢性心力衰竭^[25, 26]、心肌梗死后心力衰竭和(或)左心室收缩功能不良^[40~43],以及无症状的左心室收缩功能不良^[44](表1.1)。慢性心力衰竭患者长期摄入血管紧张素转换酶抑制剂,其死亡率和住院率显著地下降^[25~27]。在心肌梗死后,血管紧张素转换酶抑制剂有利于左心室重构,减少心力衰竭住院以及反复发作的缺血性事件,改善生存率^[40~43]。

在左心室功能不良(SOLVD)预防研究中首次评价了血管紧张素转换酶

表 1.1 有症状和无症状左心室功能不良心力衰竭患者药物治疗的里程碑式的对照试验

试验	药物	入选标准		患者 例数	靶剂量	随访时间	总死亡率(-)
		NYHA 分级	LVEF				
血管紧张素转换酶抑制剂							
慢性心力衰竭	Captopril Multicenter Research Group	卡托普利	Ⅱ~Ⅲ	92	100mg tid	12 周	n/a
	CONSENSUS	依那普利	Ⅳ	253	20mg bid	188 天	-40%
	SOLVD-Treatment	依那普利	Ⅱ~Ⅲ	2569	10mg bid	41.4 个月	-16%
	SAVE	卡托普利	—	2231	25~50mg tid	42 个月	-19%
	AIRE	雷米普利	临床心力衰竭	2006	5mg bid	15 个月	-27%
心肌梗死后	TRACE	群多普利		1749	4mg sid	24~50 个月	-22%
	SOLVD-Prevention	依那普利		4228	10mg bid	37.4 个月	NS
无症状左心室功能不良							
血管紧张素受体阻滞剂							
慢性心力衰竭	CHARM-Added	坎地沙坦	Ⅱ~Ⅳ	2548	32mg sid	41 个月	NS
	CHARM-Alternative	坎地沙坦		2028	32mg sid	33.7 个月	-23%*
心肌梗死后	VALIANT	缬沙坦 vs 卡托普利	—	14 703	320mg sid vs 80mg tid	24.7 个月	非劣效

表 1.1 (续)

试验	药物	入选标准		患者 例数	靶剂量	随访时间	总死亡率 ⁽⁻⁾
		NYHA 分级	LVEF				
醛固酮拮抗剂							
慢性心力衰竭	安体舒通	Ⅲ~Ⅳ	≤35%	1633	25 sid	24 个月	-30%
	依普利酮	—	≤40%	6632	50mg sid	16 个月	-15%*
β 阻滞剂							
慢性心力衰竭	US Carvedilol Heart Failure Study	Ⅱ~Ⅳ	<35%	1094	25~50mg bid	7 个月	-65%
	CIBIS II	Ⅲ~Ⅳ	<35%	2647	10mg sid	15.6 个月	-34%
	MERIT-HF	Ⅱ~Ⅳ	<40%	3991	200mg sid	15 个月	-34%
	COPERNICUS	Ⅲ~Ⅳ	<25%	2289	25mg bid	10.4 个月	-35%
心肌梗死后	CAPRICORN	—	≤40%	1959	25mg bid		-23%

注：* = 心血管死亡或心力衰竭住院；AIRE = 急性心肌梗死中雷米普利治疗的有效性；CAPRICORN = 卡维地洛梗死后生存对照评价；CHARM = 坎地沙坦治疗心力衰竭；降低死亡率与发病率的评价；CIBIS = 心功能不全比索洛尔治疗研究；CONSENSUS = 北斯堪的纳维亚依那普利生存合作性研究；COPERNICUS = 卡维地洛对累积生存率影响的随机、前瞻性研究；EPHESUS = 依普利酮急性心肌梗死后心力衰竭有效性和生存率研究；LVEF = 左心室射血分数；MERIT-HF = 美托洛尔治疗心力衰竭的随机干预临床试验；NYHA = 纽约心脏病学会（心功能分级）；RALES = 随机醛固酮评价研究；SAVE = 左心室扩大生存研究；SOLVD = 左心室功能不良研究；TRACE = 群多普利治疗心功能评估；VALIANT = 缬沙坦在急性心肌梗死中的应用试验；^(*) = 总死亡率降低

抑制剂在无症状左心室功能不良患者中的作用。这项试验包括 4228 例无症状的左心室功能不良患者 ($EF < 35\%$)，随机分为依那普利组 (10mg bid) 或对照组，结果显示使用血管紧张素转换酶抑制剂的患者死亡数和心力衰竭住院数明显减少，而不仅仅是死亡率 (危险性减少 20%，95%CI 9%~30%； $P < 0.001$)^[44]。在原来的研究中缺乏对死亡率的作用，被解释为低的事件数量。随后，Jong 等报道在将 SOLVD- 预防研究人群随机分为依那普利组和安慰剂组，在长期随访后，与对照组相比，依那普利组患者的 12 年生存率有所改善^[45]。在 CONSENSUS 试验随机分组的患者中，对其进行 10 年的随访，发现血管紧张素转换酶抑制剂治疗的有益作用持续存在 (RR 30%，95%CI 11%~46%， $P = 0.008$)。这个长期随访研究显示，与对照组相比，依那普利组的有益作用至少持续 4 年，生存时间平均延长 50% (521~781 天)^[46]。因此，这些资料也显示血管紧张素转换酶抑制剂的有益作用在时间上是有限制的，就肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的抑制而言，或者更普遍一点，改善结局而言，血管紧张素转换酶抑制剂不能作为慢性心力衰竭患者的唯一治疗方法。

对临床实践的建议

所有当前的指南推荐将血管紧张素转换酶抑制剂作为一线药物治疗所有左心室射血分数 ($LVEF \leq 40\%$) 降低的、具有或不具有心力衰竭现有症状或过去症状的患者。治疗心力衰竭的血管紧张素转换酶抑制剂的剂量 [例如卡托普利、依那普利、赖诺普利 (lisinopril)、雷米普利 (ramipril)、群多普利 (trandolapril)] 应该是在临床试验中的有效剂量^[1~3]。

血管紧张素受体阻滞剂 (Angiotensin receptor blockers)

血管紧张素受体阻滞剂 (ARBs) 阻滞 AII 对 AII I 型受体 (AT1) 的作用^[1, 2, 14, 47]。与血管紧张素转换酶抑制剂一样，血管紧张素受体阻滞剂不干涉缓激肽的降解。血管紧张素受体阻滞剂与 ACEI 有两方面的不同：首先，缺少对外周血管扩张和左心室重构有益的激肽水平增加；其次，缺少激肽介导的副作用，例如咳嗽、血管神经性水肿。此外，应用血管紧张素受体阻滞剂伴随有 AII 水平的增高，其对 AII II 型受体有更大的刺激，这似乎介导了在外周血管扩张和心肌肥厚方面的主要的有益作用。

临床作用

血管紧张素受体阻滞剂的血流动力学和抗重构的作用与血管紧张素转换酶抑制剂相似^[48]。经过数月 to 数年的血管紧张素转换酶抑制剂治疗，AII 水平逐渐增加^[35] (所谓的逃逸现象)，其结果是，血管紧张素转换酶抑制剂对

心脏重构作用在治疗 1 年后减弱。这些观察结果和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统较完全抑制生物学理论一起, 促进了血管紧张素受体阻滞剂与血管紧张素转换酶抑制剂联合应用的发展。

临床试验

特别设计的试验用来评价坎地沙坦、氯沙坦、缬沙坦的作用, 这些药物是目前推荐应用于慢性心力衰竭患者的血管紧张素受体阻滞剂, 作为血管紧张素转换酶抑制剂的替代^[49~52]或与血管紧张素转换酶抑制剂联合应用^[53~55]。

在这些心肌梗死后左心室收缩功能不良或心力衰竭的试验中, 关于血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂氯沙坦的 Optimal 试验 (OPTIMAAL) 显示: 与卡托普利比较, 氯沙坦对结局有相似的作用。缬沙坦在急性心肌梗死的试验 (VALIANT) 证实就全因死亡率、联合心血管终点以及所有次级终点方面而言, 与卡托普利比较, 缬沙坦疗效并不差^[49]。

在缬沙坦治疗心力衰竭试验 (Val-HeFT) 中, 5010 例慢性心力衰竭患者随机分为缬沙坦组 (经过滴定的剂量 160mg bid) 和安慰剂组, 接着是最佳药物治疗, 包括 93% 患者使用血管紧张素转换酶抑制剂, 35% 患者使用 β 受体阻滞剂^[54]。服用坎地沙坦伴随以患病率和死亡率的一级终点以及心力衰竭的住院率的下降, 但不仅仅减少死亡率^[54]。在坎地沙坦用于心力衰竭: 加入评定死亡率和患病的下降的试验 (CHARM) 中, 2548 例患者, NYHA 分级Ⅱ~Ⅳ级左心室功能不良 ($EF < 40\%$), 已经用血管紧张素转换酶抑制剂治疗 (所有患者), β 受体阻滞剂 (55%), 醛固酮拮抗剂 (17%), 随机分为坎地沙坦组 (32mg, qd) 或安慰剂组。加入坎地沙坦后降低了一级终点的发生率 ($RR = 15\%$, $95\%CI\ 4\% \sim 15\%$, $P = 0.011$) 以及减少了心血管死亡人数 ($P = 0.029$)、心力衰竭住院 ($P = 0.014$)^[55]。结果显示, ARB 和血管紧张素转换酶抑制剂在 β 受体阻滞剂和 (或) 大剂量的血管紧张素转换酶抑制剂治疗的患者伴随以心脏事件的减少。这些结果与 Val-HeFT 试验不同^[54, 55], 与 Val-HeFT 试验相比, 在 CHARM 试验里, 更多的患者接受 β 受体阻滞剂治疗和心力衰竭较严重, 很有可能是导致两者之间的差异的原因 (如: 心功能为Ⅱ级, 6 个月前因心脏原因住院的患者中, 更多的患者使用 β 受体阻滞剂, 发病率更高)。

CHARM-Alternative (特异的) 试验验证了 ARBs 可用于替代不能耐受血管紧张素转换酶抑制剂的患者的疗效的假说^[52]。与对照组比较, 入选试验的 2028 例患者用坎地沙坦 32mg/d 治疗, 其心血管死亡率和心力衰竭住院率显著降低 (未调整 $RR = 23\%$, $95\%CI\ 11\% \sim 33\%$, $P < 0.0004$, 共变调节 (covariate adjusted) $RR = 30\%$, $95\%CI\ 19\% \sim 40\%$, $P < 0.0001$)。与对照组相比, 中止率

相似(30% vs 29%)。在临床终点方面也发现类似的结果^[52]。回顾性分析 Val-HeFT^[56] 显示,与安慰剂相比,ARB 的疗效广泛,且疗效优于持续使用血管紧张素转换酶抑制剂。

临床实践的建议

在心力衰竭试验中已经证实有效的 ARBs 可推荐作为对血管紧张素转换酶抑制剂不能耐受的患者的一线治疗。尽管背景治疗是常规药物^[1~3, 57], ARBs 和血管紧张素转换酶抑制剂联合应用于左心室射血分数降低但仍有症状的患者是合理的。

醛固酮拮抗剂(Aldosterone antagonists)

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活引起血浆醛固酮水平的增高。尽管用血管紧张素转换酶抑制剂和(或)ARB 治疗,醛固酮水平还持续增高(醛固酮逃逸现象, aldosterone escape phenomenon)^[35, 58]。醛固酮有许多不良作用,包括盐和水潴留、钾丢失增多、伴低血钾症、交感性张力增高、心肌肥厚和纤维化。这些改变与有较高血浆醛固酮水平患者心血管事件增多是一致的^[59~61],并在用最佳药物治疗的心力衰竭患者建立了用醛固酮受体阻滞剂的理论。在随机醛固酮评价试验(RALES)^[62]和依普利酮在急性心肌梗死后心力衰竭疗效和生存试验(EPHESUS)^[63]中正式试验了。

RALES 试验评定螺内酯 25mg/d,作为血管紧张素转换酶抑制剂和利尿剂联合用药,在 1633 例严重的心力衰竭患者中的效果(LVEF < 35%, NYHA 心功能Ⅳ级或 6 个月前为Ⅲ级而不是Ⅳ级)。螺内酯治疗后死亡率相对危险降低 30%(95%CI 18%~40%, $P < 0.001$)和心力衰竭住院率危险降低 35%(95%CI 33%~46%, $P < 0.001$),与心功能分级的改善平行^[62]。EPHESUS 试验评价了选择性醛固酮拮抗剂依普利酮在 6632 例新近心肌梗死、左心室收缩功能不良、有症状的心力衰竭或糖尿病患者中的疗效。依普利酮(50mg/d)治疗,全因死亡率下降 15%(95%CI 4%~25%, $P = 0.008$),心血管死亡率显著下降(包括心脏性猝死),心力衰竭和心血管病住院率下降^[63]。

临床实践的建议

除了血管紧张素转换酶抑制剂、 β 阻滞剂和利尿剂外,建议有严重症状的心力衰竭(NYHA 分级Ⅲ~Ⅳ级)和 LVEF 降低的患者使用醛固酮拮抗剂,这些药物的加入也建议用于心肌梗死后具有左心室功能不良和心力衰竭的患者,必须仔细地监测血钾和肌酐^[1~3, 57]。对于仍然有症状的患者和仍然接受血管紧张素转换酶抑制剂和 β 受体阻滞剂治疗的患者,现有的指南未指出应