

β -受体阻滞剂在慢性心衰中的应用近况

★ 崔山凤 沃联群 (浙江医药高等专科学校 宁波 315100)

关键词: β -受体阻滞剂; 慢性心衰

中图分类号: R 541.6⁺1 文献标识码: A

心衰时交感神经肾上腺素系统激活, 血浆去甲肾上腺素(NE)水平增高, 体外试验证明, 人体衰竭, 心脏 NE 的浓度足以产生心肌细胞的损伤, 刺激心肌细胞的肥大, 介导心室重塑, 造成心功能恶化。 β -受体阻滞剂除能延缓和逆转心室重塑外, 还有抗心律失常、降低猝死、抗心肌缺血的作用。目前已有大规模临床研究证实, β -受体阻滞剂能明显提高心衰存活率, 其中尤以美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛的治疗效果最好。

1 临床试验情况

1.1 美托洛尔 MERIT-HF^[1] 选择 3 991 例缺血性或非缺血性心肌病、NYHA(纽约心脏协会)心功能 II-IV 级患者, 平均随访 18 个月, 结果美托洛尔释片组总死亡率降低 34% ($P=0.006$); 此外, 心血管死亡率降低 38% ($P=0.000\ 03$), 心力衰竭引起的死亡率降低 49% ($P=0.002\ 3$), 猝死下降了 41% ($P=0.000\ 2$)。亚组分析显示, 795 例 LVEF(左心室射血分数) $<25\%$ (平均 19%), NYHA 心功能 III-IV 级严重心力衰竭患者, 美托洛尔缓释片组 ($n=399$) 与安慰剂组 ($n=396$) 年死亡率分别为 11.7% 和 19.1%, 死亡危险性降低 39% ($P=0.008\ 6$), 猝死降低 45% ($P=0.024$)。

1.2 比索洛尔 1998 年 8 月, 用 Merck 公司的比索洛尔所做的 CIBIS-II 临床试验第一次提示 β -受体阻滞剂对轻至中度的 CHF 治疗有益, CIBIS-II^[2] 选择 2 647 例缺血性或非缺血性心肌病伴中、重度心力衰竭患者(主要是 NYHA 心功能 III 级), 比索洛尔最大剂量 10 mg/天, 平均随访 16 个月, 结果总死亡率降低 34% ($P<0.000\ 4$), 任何原因的住院率降低 20% ($P=0.000\ 6$), 心力衰竭恶化的住院降低 36% ($P<0.000\ 1$), 猝死降低 44% ($P=0.001$)。

1.3 卡维地洛 Roche/SB 公司的 β -受体阻滞剂卡维地洛最近也被证实对严重心力衰竭有效。USCP(美国卡维地洛治疗心力衰竭试验研究计划)^[3,4] 共选择 1 094 例缺血性或非缺血性心肌病患者, 综合

分析有关存活率, 发现安慰剂组死亡率 7.8% ($n=3$), 卡维地洛组死亡率 3.2% ($n=22$), 卡维地洛组降低死亡危险性 65% ($P=0.000\ 1$)。

COPERNICUS 试验^[5,6] 为观察卡维地洛在严重心力衰竭病人中的作用, 选择 2 289 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, 结果安慰剂组年死亡率 18.5%, 卡维地洛组 ($n=115\ 6$) 年死亡率 11.4%, 降低了 35% ($P=0.001\ 4$)。该研究证实, 卡维地洛可明显降低严重心衰病人的死亡率。

1.4 布新洛尔 BEST 试验(β -受体阻滞剂评价生存试验)^[7] 共选择 2 708 例 NYHA 心功能 III 级为主(占 92%) 的患者, 结果布新洛尔降低死亡率 10%, 二级终点心血管死亡率降低 14% ($P=0.04$), 心力衰竭的住院率降低 22% ($P<0.001$), 但总死亡率无显著降低。这表示布新洛尔对严重心衰患者降低死亡率有效, 可能与布新洛尔(与美托洛尔、卡维地洛不同)有内在拟交感活性作用有关。

到目前为止, 已有 20 个以上随机对照试验, 超过 10 000 例心力衰竭患者应用 β -受体阻滞剂治疗, 所有入选患者均是收缩功能障碍(LVEF $<45\%$), NYHA 心功能分级主要是 II、III 级。结果均显示: 在应用 ACEI 和利尿剂的基础上用 β -受体阻滞剂长期治疗慢性心力衰竭, 能改善临床情况、左室功能, 降低死亡率和住院率。根据综合分析, 39 个应用 ACEI 的临床试验(8 308 例心力衰竭、1 361 例死亡), 死亡危险性下降 24%; 而 β -受体阻滞剂并用 ACEI 的死亡危险性下降 36%, 这说明同时抑制二种神经内分泌系统可产生相加效应。

2 临床应用情况

2.1 适应症 所有 NYHA 心功能 II、III 级患者病情稳定、LVEF $<40\%$ 者, 均必须应用 β -受体阻滞剂, 除非有禁忌症或不能耐受。上述患者若尽早开始应用 β -受体阻滞剂, 可防止可能死亡; 但应在使用

ACEI和利尿剂的基础上加用 β 受体阻滞剂。病情不稳定的或NYHA心功能Ⅳ级患者,一般不用 β 受体阻滞剂;但NYHA心功能Ⅳ级如病情已稳定,且无液体潴留、体重恒定、不需静脉用药者,可考虑在严密监护下,由上级专科医师指导下应用。

β 受体阻滞剂是一作用强大的负性肌力药,治疗初期有抑制心肌收缩、延缓心肌传导作用,但长期治疗(大于3个月)则均可改善心功能,LVEF增加。因此, β 受体阻滞剂只适用于慢性心力衰竭的长期治疗,绝对不能作为“抢救”治疗应用于急性失代偿性心力衰竭。

另外,医师还应向患者交待:(1)症状改善在治疗2~3个月后可出现,病人一定要耐心,要坚持下去,不能自作主张,更不能突然停药,否则会造成心功能恶化;(2)即使症状未能改善, β 受体阻滞剂仍能减少疾病进展的危险;(3)不良反应可在治疗早期就发生,但一般并不妨碍长期治疗。

2.2 禁忌症 严重或急性心衰发作伴有肺水肿或体内水钠大量潴留、支气管痉挛性疾病、慢性阻塞性肺病、心动过缓(心率小于60次/分)、Ⅱ度及以上房室传导阻滞(除非已安装起搏器)、血压过低、对 β 受体阻滞剂过敏等均不能应用。

2.3 临床应用注意 (1)使用 β 受体阻滞剂前需确定NYHA分级(Ⅱ~Ⅲ级症状)、无用药禁忌、无急性内科疾病。

(2) β 受体阻滞剂治疗起始2~6周内应监测血压、心率、心律、体重。血压变化一般在首剂或加量的1~2天内发生,为减少低血压危险,可将ACEI或血管扩张剂与 β 受体阻滞剂在每日不同的时间给药;清醒静息心率不宜<55次/分,否则应减量或停用 β 受体阻滞剂。

(3)无严重水钠潴留的体征。由于常在起始治疗3~5天后体重增加,故应先服用利尿剂、ACEI,治疗前和治疗期间患者必须体重恒定,无明显液体潴留,利尿剂维持在最合适剂量;如有液体潴留,应立即增加利尿剂用量,否则有增加心力衰竭恶化的危险。

(4)治疗剂量需从极低剂量开始,通常为目标剂量的1/8~1/6,缓慢地加大剂量(每周1次),如美托洛尔缓释片12.5 mg,每天1次;比索洛尔1.25 mg,每天1次;卡维地洛3.125 mg,每天2次(给药梯形方案:3.125→6.25→12.5→25 mg,2次/天,每二周或更长时间加药)。如患者能耐受前一剂量,可每隔2~4周将剂量加倍;如前一较低剂量出现不良反应,可延迟加量直到不良反应消失。临床试验 β

受体阻滞剂的耐受性为85%~90%。

(5)确定 β 受体阻滞剂治疗心衰剂量。应增加到事先设定的靶剂量,如患者不能耐受靶剂量,也可用较低剂量,低剂量临床治疗效果虽不如高剂量,但仍能降低死亡率;因此,如不能耐受高剂量,低剂量仍应维持应用。由于 β 受体阻滞剂的个体差异很大,治疗宜个体化,以达到最大耐受量。

(6)应避免突然停药,以防引起病情显著恶化。如在 β 受体阻滞剂用药期间,患者心力衰竭有轻或中度加重,首先应调整利尿剂和ACEI用量,以达到临床稳定;如病情恶化需静脉用药时,可暂时减量或停用 β 受体阻滞剂,病情稳定后再加量或继续应用。

3 应用前景

尽管此类药物有许多品种,但目前仅有几种能用于慢性心衰的治疗。临床试验表明:选择 β_1 受体阻滞剂与非选择性 β 兼 α_1 受体阻滞剂同样可降低心衰患者的死亡率和罹患率;但二种制剂何者为优,尚无定论。目前的意见是: β 受体阻滞剂美托洛尔、比索洛尔和非选择性 β 兼 α_1 受体阻滞剂卡维地洛均可用于慢性心力衰竭,但又以卡维地洛为优。新近一项比较卡维地洛和美托洛尔的临床试验^[8]证实了先前小规模、短期试验的结果,卡维地洛治疗慢性心衰比美托洛尔更加有效。卡维地洛/美托洛尔欧洲心衰研究(COMET)试验的结果也提供了明显的证据,即卡维地洛在治疗慢性心衰时对病人生存的益处优于美托洛尔,与美托洛尔相比,卡维地洛可使患者生存延长1.4年,这意味着每年可以挽救数以千计的患者生命。

参考文献

- [1] Jaffe R, Riegelman MY, Halon DA, Lewis BS. Ventricular remodeling: from bedside to molecule[J]. Adv Exp Med Biol, 1997, 430: 257
- [2] CIBIS Investigators and committees. A randomized trial of β blockade in heart failure the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) [J]. Circulation, 1994, 90(4): 1765
- [3] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol heart failure Study Group [J]. N Engl J Med, 1996, 334(2): 1349
- [4] Teerlink JR, Massie BM. Beta-adrenergic blocker mortality trials in congestive heart failure [J]. Am J Cardiol, 1999, 84(9A): 94R
- [5] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure [J]. N Engl J Med, 2001, 344(22): 1651
- [6] Ohlstein EH, Arleth AJ, Storer B, et al. Carvedilol inhibits endothelin-1 biosynthesis in cultured human coronary artery endothelial cells [J]. J Mol Cardiol, 1998, 30(1): 167
- [7] The beta blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure [J]. N Engl J Med, 2001, 344(22): 1659
- [8] The American Heart Association. Circulation, 2000, 102: 484

(收稿日期: 2005-01-11)