

# 血管紧张素 受体拮抗剂在冠心病患者中的临床应用建议 (2018)



扫一扫下载指南原文

李建平 霍勇 陈韵岱 高传玉 李勇 苏国海 孙宁玲 唐熠达  
王继光 魏盟 严晓伟

【关键词】 血管紧张素 受体拮抗剂;冠心病;ST 段抬高型心肌梗死

【中图分类号】 R541.4

## 1 引言

《中国心血管病报告 2016》显示,我国罹患冠心病的人数高达 1100 万,且发病率和死亡率仍呈上升趋势<sup>[1]</sup>。BRIG 研究<sup>[2]</sup>显示,从 2006 年至 2012 年,我国急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者抗血小板药物和他汀类药物的使用量逐年上升,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素 受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonists, ARB)的使用量却略有降低,且随着患者出院会进一步降低,出院 1 年后甚至不足 1/3。

在欧洲 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)指南<sup>[3]</sup>、非 ST 段抬高型心肌梗死指南<sup>[4]</sup>和稳定性冠心病指南<sup>[5]</sup>中,均明确推荐不同类型的冠心病患者应该使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂(RAASi)治疗。为规范 RAASi 在冠心病患者中的临床应用,2016 年我国发布了《血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识》<sup>[6]</sup>。但该专家

共识对于 ARB 在冠心病中的应用并未提及,且我国适用 ARB 的人群更为广泛。纳入冠心病患者的 ONTARGET 研究<sup>[7]</sup>、VALIANT 研究<sup>[8]</sup>及新近发表的荟萃分析<sup>[9]</sup>均表明,ACEI 和 ARB 在减少不良心血管事件风险方面疗效相似。2018 年发表在 JACC 的关于 ACEI 的述评显示,ARB 在降低血压、心血管病死亡率、全因死亡率、终末期肾病发生率等的疗效与 ACEI 相当<sup>[10]</sup>。中国人群对 ARB 的耐受性好,不良反应发生率低,具有普遍的适用性。在临床工作中,无论哪类 RAASi,只有及早和长期使用,最终降低心血管病事件发生率,才能真正让更多患者受益,这也是临床医务工作者的职责所在。有调研显示,临床医师对于 ARB 在冠心病患者中规范化应用的认识并不深入,对起始治疗时机、疗程、剂量调整和肾功能管理以及不良反应的处理并不熟悉,即使在合并糖尿病或高血压病的患者中处方比例也仅为 46.1% 和 56.3%,而对于血压正常的冠心病患者及高危人群治疗存在较大顾虑,尤其是与其他对血压有影响的药物联合治疗时,担心低血压的风险<sup>[11]</sup>。为整体提升临床医师对 RAASi 在冠心病患者中的规范化使用,提高临床医师对 ARB 的认识,针对 ARB 用于治疗冠心病患者的临床建议具有较大的实践指导意义。因此,撰写《血管紧张素 受体拮抗剂在冠心病患者中的临床应用建议》非常必要。本文对于 ACEI 在冠心病中应用的推荐不再赘述。

## 2 ARB 治疗冠心病的重要证据和治疗需求

ONTARGET 研究<sup>[7]</sup>纳入冠心病或糖尿病合并其他危险因素的患者,发现替米沙坦在减少心血管病死亡、心肌梗死、卒中和因心力衰竭住院方面

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2018.08.001

作者单位:100034 北京,北京大学第一医院心内科(李建平、霍勇);中国人民解放军总医院心内科(陈韵岱);河南省人民医院心内科(高传玉);复旦大学附属华山医院心内科(李勇);济南市中心医院心内科(苏国海);北京大学人民医院心脏中心(孙宁玲);中国医学科学院阜外医院心血管病中心(唐熠达);上海交通大学医学院(王继光);上海市第六人民医院心内科(魏盟);北京协和医院心内科(严晓伟)

通信作者:霍勇, Email: huoyong@263.net.cn

的作用不劣于雷米普利,证实了 ACEI 和 ARB 在冠心病患者中的等效性。而 OPTIMAAL 研究<sup>[12]</sup>比较了氯沙坦和卡托普利对急性心肌梗死患者死亡率和病残率的影响,发现氯沙坦组患者发生死亡的相对危险为 1.13,但两组患者比较差异无统计学意义( $P=0.07$ )。VALIANT 研究<sup>[8]</sup>发现,对急性心肌梗死患者 12 h~10 d 内起始缬沙坦治疗,预防左心室重构的作用与卡托普利相当,患者发生致死性或非致死性动脉粥样硬化事件风险与卡托普利相当。2017 欧洲心脏病协会(ESC)STEMI 指南<sup>[3]</sup>尤其推荐缬沙坦治疗合并心力衰竭和(或)左心室舒张功能不全的心肌梗死患者。

尽管稳定性冠心病和 ACS 均属于冠心病,但病理生理机制却不尽相同,治疗需求也存在差异。稳定性冠心病患者通常存在明确的动脉粥样硬化,以内皮功能受损和斑块进展为主,同时在斑块、循环中均存在明显的 RAAS 激活<sup>[13]</sup>。ACS 患者通常会有血流动力学异常,同时由于心肌梗死导致心脏组织 RAAS 激活,能与炎症因子等神经内分泌因素共同介导心室重构<sup>[14]</sup>。稳定性冠心病以血管保护为主,而 ACS 需要对血管和心脏进行双重保护,且心脏组织中的血管紧张素(Ang)浓度较循环高达 5 倍<sup>[15]</sup>。因此,不论患者的血压如何,均应接受 ARB 治疗;而为了最大程度地抑制 RAAS 激活,在患者可以耐受的情况下,均应给予足剂量治疗。

**建议:**

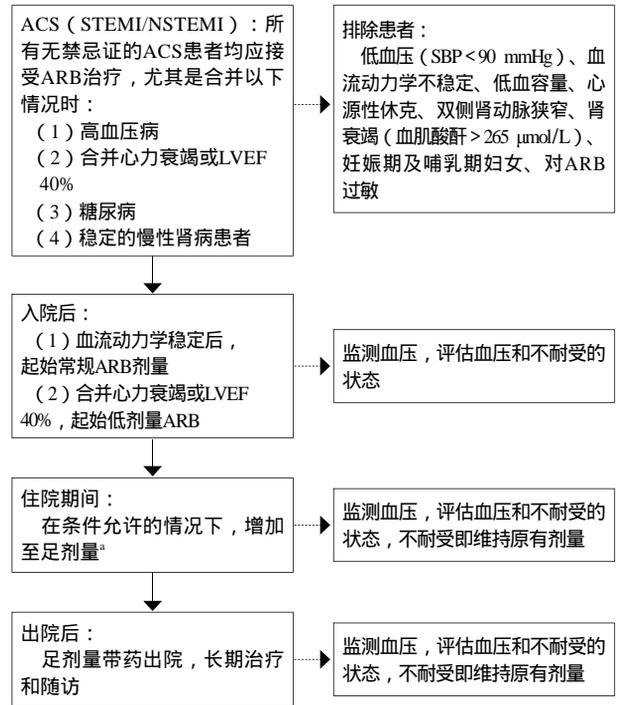
- (1) 根据循证医学证据,ACEI 和 ARB 在冠心病患者中具有等效性。
- (2) 尽管稳定性冠心病和 ACS 的病理生理机制不尽相同,就 ARB 而言都需要足剂量治疗。

**3 冠心病患者 ARB 治疗的临床流程和建议**

**3.1 ACS 患者 ARB 治疗的临床流程和建议**

**3.1.1 ACS 患者治疗流程** 结合临床研究和临床实践的可操作性,建议 ACS 患者应用 ARB 治疗流程如图 1。

**3.1.2 可根据血压水平起始 ARB 治疗** ACS 患者血压有个体差异,使用 ARB 治疗不仅仅控制血压,主要是为了预防或治疗心血管重构。CCS-1 研究<sup>[16]</sup>发现,SBP 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)的患者,使用 RAASi 可显著降低死亡率。FAMIS 研究<sup>[17]</sup>显示,SBP 在 130~140 mmHg 的患者使用 RAASi 可改善临床终点。PREAMI 研究<sup>[18]</sup>发现,急性心肌



注:ACS,冠状动脉综合征;STEMI,ST段抬高型心肌梗死;NSTEMI,非ST段抬高型心肌梗死;ARB,血管紧张素受体拮抗剂;LVEF,左心室射血分数;SBP,收缩压;a,基于VALIANT研究,缬沙坦常规剂量为80 mg、每日1次,足剂量为160~320 mg、每日1次;1 mmHg=0.133 kPa

图1 ACS患者 ARB 治疗流程

梗死患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)在 120~130 mmHg 的患者使用 RAASi 能改善心室重构。SAVE 研究<sup>[19]</sup>显示,SBP 为 110~120 mmHg 的急性心肌梗死合并左心室收缩功能障碍患者,使用 RAASi 后血压逐渐回升,死亡风险显著降低。ISIS-4 研究<sup>[20]</sup>和荟萃分析<sup>[21]</sup>均证实,对于急性心肌梗死患者 SBP 为 100~120 mmHg 时使用 RAASi 仍获益,但当 SBP < 100 mmHg 时无获益。上述研究已证实,SBP > 130 mmHg 的患者接受 RAASi 治疗获益明确,同时 SBP 为 110~130 mmHg 的患者使用 RAASi 不仅不会带来风险,还仍可获益。

SBP 在 110~130 mmHg,考虑采用 ARB 和 β 阻滞药联合治疗时,需要谨慎处理治疗的先后顺序,应根据血压和心率水平,决定两者的起始治疗顺序:(1)若患者的心率 < 70 次/min,可以先使用 ARB 治疗,若未出现低血压症状,可以加用 β 阻滞药治疗。(2)如果患者的心率 > 70 次/min,可以先使用 β 阻滞药,逐步加用 ARB 治疗。

**3.1.3 疗程** 高危人群如老年、前壁心肌梗死、再次心肌梗死、Killip 心功能 Ⅱ级及以上、心力衰竭、

左心室收缩功能不全的 STEMI 患者应该接受长期 ARB 治疗;所有左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)  $< 40\%$ ,或合并心力衰竭、高血压病、糖尿病的非 ST 段抬高型 ACS 患者应接受 ARB 长期治疗;其他患者也应该接受 ARB 治疗,并根据患者的个体情况决定治疗疗程。

对 ACS 患者使用 ARB 治疗的建议:

(1)所有无禁忌证的 ACS 患者在血流动力学稳定后,均应及早起始 ARB 治疗并调整至最大耐受剂量或足剂量。

(2)血压正常的 ACS 患者也应接受 ARB 治疗,预防或治疗心血管重构

### 3.2 稳定性冠心病患者 ARB 治疗的临床建议

稳定性冠心病主要病理生理特点为冠状动脉内有明确动脉粥样硬化斑块,血管内皮功能受损,存在斑块破裂风险,具有较高的急性心血管病事件发生率。目前,ARB 直接证据较少,但 RAASi 有类似证据,尤其 ACEI 不能耐受或合并高血压病和(或)心功能不全的患者,需要及早应用 ARB 治疗保护血管内皮、稳定和逆转斑块<sup>[5]</sup>。有研究显示,稳定性冠心病合并高血压病患者接受奥美沙坦 20 mg 或者缬沙坦 80 mg 治疗 6 个月后,血管内超声检查发现斑块体积显著减少<sup>[22]</sup>。另有研究发现,对于已经发生心肌梗死的患者,存在心室重构和心力衰竭风险,尤其需要足剂量的 ARB 治疗以降低心室重构和心力衰竭风险,预防心血管事件复发<sup>[8]</sup>。

根据临床研究和指南建议:

合并 LVEF  $< 40\%$ 、心力衰竭、高血压病、糖尿病和慢性肾病的稳定性冠心病患者,属于高危稳定性冠心病患者,需要尽早接受 ARB 治疗,并坚持长期、甚至终身治疗,保护内皮和稳定斑块,预防心血管病事件的发生。

### 3.3 ARB 治疗期间的注意事项

**3.3.1 ARB 治疗的禁忌证** ARB 治疗禁忌证包括:低血压(SBP  $< 90$  mmHg)、血流动力学不稳定、低血容量、心源性休克、双侧肾动脉狭窄、肾衰竭(血肌酸酐  $> 265$   $\mu\text{mol/L}$ )、妊娠期及哺乳期妇女、对 ARB 过敏等。

**3.3.2 肾功能管理** 心肾综合征是对于重度心脏病患者应当关注的,对冠心病患者进行治疗时应当评估肾功能。采用 ARB 治疗后的前 2 周,若血清肌酸酐较基线增加不超过 30% 且保持稳定,被认为在可接受范围内,可继续治疗且无需调整剂量;

若血清肌酸酐较基线增加 30%~50%,应在严密监测下继续治疗且无需调整剂量,如果 5~7 d 内增幅下降,血清肌酸酐较基线增加  $< 30\%$ ,可持续治疗;若血清肌酸酐较基线增加  $> 50\%$ ,建议中断 ARB 治疗,并查找有无其他导致血肌酸酐增高的原因,如血容量不足、肾动脉狭窄等,待去除诱因、血清肌酸酐恢复后再启动 ARB 治疗<sup>[23]</sup>。

**3.3.3 血压管理** 因低血压最容易发生在首次治疗后的 24~48 h 和增加剂量后,因此,在冠心病患者接受 ARB 治疗时应密切监测其初始治疗期间的血压变化。尤其急性心肌梗死患者早期血压波动较大,后期随着病情的稳定和心功能逐渐改善,血压会逐渐稳定和回升。ARB 治疗期间发生低血压(SBP  $< 100$  mmHg)时,若患者无其他症状可继续使用。治疗期间出现低血压症状的冠心病患者,可先尝试停用其他有降压作用的药物,如硝酸酯类、钙拮抗剂等。如患者无液体潴留,可考虑利尿剂减量或暂停使用,然后根据心率情况,决定 ARB 和  $\beta$  阻滞药的减少剂量和停药顺序<sup>[6]</sup>。

**3.3.4 血钾管理** 在开始应用 ARB 或在增量过程中,应注意监测血钾水平的变化,尤其是老年、应用大剂量 ARB、合并肾功能不全、合并应用螺内酯的患者,当血钾水平大于 5.0 mmol/L,建议停用螺内酯。

## 4 总结

ARB 应用于冠心病患者的疗效和安全性已经得到大规模临床研究证实,但临床医师对冠心病患者使用 ARB 的重要性认识并不充分。希望本建议能够为临床工作者提供一些参考和借鉴,在实际应用中还需要结合患者的具体情况实施个体化治疗,让冠心病患者真正从 ARB 的规范化治疗中获益。

### 参 考 文 献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要.中国循环杂志,2017,32(6):521-530.
- [2] 刘军,赵冬,刘静,等.2006 至 2012 年急性冠状动脉综合征住院患者诊疗状况的变化.中华心血管病杂志,2014,42(11):957-962.
- [3] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2017, 39(2):119-177.
- [4] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines

- for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
- [ 5 ] Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [ 6 ] 陈纪言, 傅国胜, 傅向华, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识. *中国循环杂志*, 2016, 31(5): 420-425.
- [ 7 ] Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008, 358(15): 1547-1559.
- [ 8 ] 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(20): 1893-1906.
- [ 9 ] Messerli FH, Bangalore S. Angiotensin receptor blockers reduce cardiovascular events, including the risk of myocardial infarction. *Circulation*, 2017, 135(22): 2085.
- [ 10 ] Messerli FH, Bangalore S, Bavishi C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(13): 1474-1482.
- [ 11 ] 刘佳敏, 葛蕾, 李静, 等. 高危冠心病患者血管紧张素转换酶抑制剂类药物应用现状调查. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(1): 18-22.
- [ 12 ] Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet*, 2002, 360(9335): 752-760.
- [ 13 ] Oosterlaan M, Voors AA, Buikema H, et al. Angiotensin II formation in human vasculature after chronic ACE inhibition: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2000, 14(1): 55-60.
- [ 14 ] 白向锋, 段玉印, 张桂敏, 等. 左心室重建与心肌梗死后左心室重构的研究进展. *中国心血管病研究*, 2008, 6(12): 937-939.
- [ 15 ] Danser AH, Koning MM, Admiraal PJ, et al. Production of angiotensins I and II at tissue sites in intact pigs. *Am J Physiol*, 1992, 263(2 Pt 2): H429-H437.
- [ 16 ] Liu L. Long-term mortality in patients with myocardial infarction: impact of early treatment with captopril for 4 weeks. *Chin Med J (Engl)*, 2001, 114(2): 115-118.
- [ 17 ] Borghi C, Marino P, Zardini P, et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens*, 1997, 10(10 Pt 2): 247S-254S.
- [ 18 ] Ferrari R. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med*, 2006, 166(6): 659-666.
- [ 19 ] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial (SAVE). *N Engl J Med*, 1992, 327(10): 669-677.
- [ 20 ] Collins R, Peto R, Flather M, et al. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*, 1995, 345(8951): 669-685.
- [ 21 ] Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*, 1998, 97(22): 2202-2212.
- [ 22 ] Ishii H, Kobayashi M, Kurebayashi N, et al. Impact of angiotensin II receptor blocker therapy (olmesartan or valsartan) on coronary atherosclerotic plaque volume measured by intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 2013, 112(3): 363-368.
- [ 23 ] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(5 Suppl 1): S1-S290.

(收稿日期: 2018-08-01)