

GISSF-HF试验：一项随机、双盲、安慰剂对照试验探究n-3多不饱和脂肪酸对于治疗慢性心衰患者的疗效

GISSF-HF研究员*

概要

背景 众多流行病学和实验研究表明，n-3多不饱和脂肪酸（n-3 PUFA）治疗包括心律失常在内的动脉粥样硬化心血管疾病的效果良好。为验证n-3 PUFA是否能降低该类疾病的发病率和死亡率，我们在众多因任何原因而出现心衰症候的人群中展开了一项调查研究。

方法 在意大利的326家心脏病学中心和31所内科医学中心，我们进行了一项随机、双盲、安慰剂对照试验。该试验不考虑引起心衰的原因和左心室射血分数等因素，将纽约心脏协会（NYHA）心功能II~IV级的患者用一台隐蔽的、由计算机控制的电话随机系统分组，患者随机每日服用1g n-3 PUFA（n=3494）或安慰剂（n=3481），并在随后3.9年中位随访期内（四分位距为3.0~4.5）接受随访观察。试验的主要终点为至死亡发生的时间和至死亡或因心血管疾病入院的时间。采用意向治疗分析。此项研究已在临床试验网（网址为：ClinicalTrials.gov）登记注册，编号为NCT00336336。

研究发现 我们对所有随机选取的患者进行分析，其中n-3 PUFA组和安慰剂组中分别有955名（27%）和1014名（29%）患者因任何原因出现死亡（校正后的风险比[HR]为0.91，[95.5% CI 0.833–0.998]，P=0.041）。两组中分别还有1981名（57%）和2053名（59%）患者因心血管疾病死亡或入院（校正后的HR为0.92，[99% CI 0.849–0.999]，P=0.009）。按绝对值计算，56名患者需要接受中位随访期为3.9年的治疗才能预防一例死亡，或是44名患者需要接受中位随访期为3.9年的治疗才能预防一例如心血管疾病导致的死亡或入院。两组中出现的主要不良反应均为肠胃功能紊乱，这一比例在n-3 PUFA组中为3%（96人），而安慰剂组也为3%（92人）。

结论 在心衰患者的日常护理中采用操作简单而安全的n-3 PUFA疗法能稍微减少由心血管疾病导致的死亡和入院次数。

资助方 意大利抗生素产品协会（SPA），辉瑞制药公司，西格玛托制药公司，阿斯利康制药公司。

《柳叶刀》2008年
第 372 期（第
1223-1230页）

网络版

2008年8月31日出
版

标识符：

10.1016/S0140673
6(08)61239-8

通信地址：意大利
佛罗伦萨市马莫
拉大街34号，
ANMCO 研究中
心，GISSF-HF协调
中心

邮编：50121

邮 箱：
gissihf@anmco.it

前言

尽管在过去的15年中，医疗方面取得了显著成就，但心衰仍是心血管疾病发病率、死亡率的总体负担的主要组成部分之一。在众多由心血管疾病导致的死亡事件中，心脏性猝死占了一半。因此，寻找新途径以预防此类死亡的发生是人类面临的一项重大挑战。

意大利心肌梗死生存研究组（GISSI）关于预防心肌梗死的试验显示，发生心肌梗死后服用n-3 多不饱和脂肪酸（n-3 PUFA）的患者较之试验对照组中的患者，前者死亡率更低。该结果与之前应对突发性死亡所做的预防有关，同时也首次经临床对照证实了n-3 PUFA在抗心律失常方面的潜在效力。通过观测性研究所探索到的有关n-3 PUFA的效用已被广泛记录于细胞及动物模型之中。人们已对冠心病一级和二级预防的试验结果进行了反复探讨。由于一级预防中足够规模的对照试验到目前还尚未结束，因此有关n-3 PUFA在一级预防中的效力还难以明确，但试验结果总体表明：冠心病高危患者死亡风险相对降低20%与n-3 PUFA有关。目前，一些针对体内植入心脏复律除颤器的患者进行的小型试验重点评估了n-3 PUFA在抗心律失常方面的潜在功效，试验结果仍存争议。

目前为止，尚无大规模试验专门评估n-3 PUFA治疗心衰的效果。引起人们在大范围心衰患者中进行n-3 PUFA测试兴趣的原因有二：其一，大量试验证明n-3 PUFA能对炎症过程（包括减少内皮激活和细胞因子的产生）、血小板聚集、血压、心率、心室功能、自主神经系统施加有益影响；其二，GISSI预防性试验中测试的试剂具有安全性和耐受性的特点，不会对因患有指标临床疾病而已接受药物治疗的心衰患者产生不良影响。

与先前GISSI的研究相承接，具有国内广泛代表性的医院、流动护理器材网络接到提议，拟开展一项大规模、随机、安慰剂对照的试验，以测试一项关于n-3 PUFA的假说：n-3 PUFA能降低因任何原因诱发心衰症候及有着不同左心室射血分数（LVEF）等级的患者的发病率、死亡率。

方法

病例

我们开展了一项随机、双盲、安慰剂对照、多中心的试验，共涉及意大利的326家心脏病学中心及31

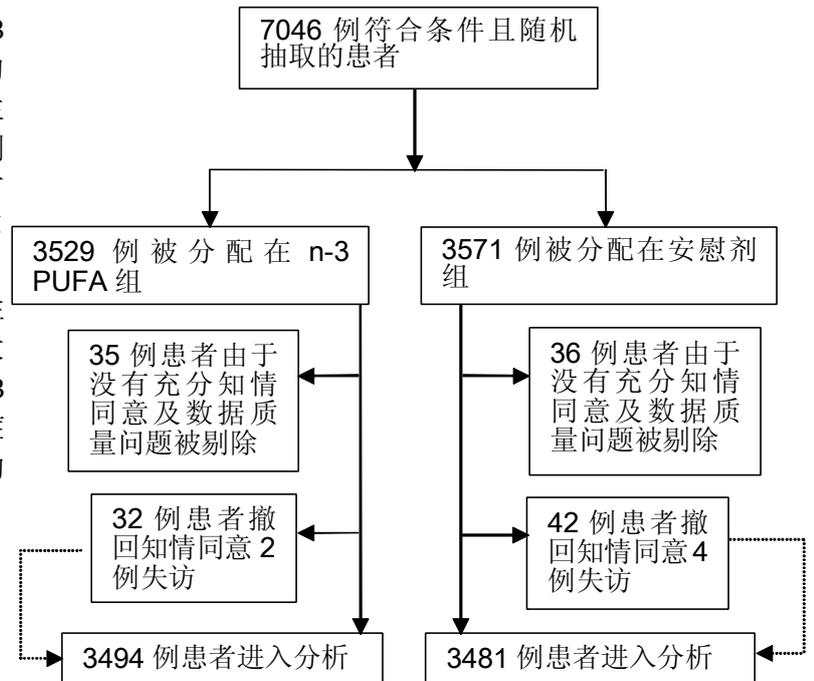
家内科医学中心（见图1）。GISSI-HF试验设计在其他文献中已有详细描述，包括随机分组、监测以及随访过程。

符合条件的患者为年龄在18周岁以上、有临床证据表明NYHA心功能（此分级以欧洲心脏病学会[ESC]的指导方针为依据）II~IV级的、由各种原因导致心衰的男性和女性。该试验规定这些患者在受试前3个月内均已做过左心室射血分数检查，而且若患者左心室射血分数大于40%时，他们需在前一年曾因心衰至少入院一次，否则便不符合入选条件。

主要排除条件为：患者对n-3 PUFA表现出特殊适应症或禁忌症；已知对研究治疗方案有超敏反应；患有任何非心脏类并发症（如：癌症）而不宜接受长期随访调查；随机分组前一个月内曾接受试验药物治疗；随机分组前一个月内出现急性冠状动脉综合征或接受血运重建手术；随机分组后三个月内预计将实施心外科手术；患有明显肝病；妊娠或哺乳期女性，或没有采取充分避孕措施的生育期女性。

在被纳入试验之前，所有患者均需签署书面知情同意书。本试验已得到所有参与试验地点伦理委员会的许可，并已成立一个独立的数据和安全监测委员会用以监视该试验中应征患者的安全及

试验进度。该委员会经一名独立的统计员便可访问所有数据。试验运用预定义的停止规则监测全因死亡率方面的疗效。



家内科医学中心（见图1）。GISSI-HF试验设计在其他文献中已有详细描述，包括随机分组、监测以及随访过程。

步骤

2002年8月6日至2005年2月28日期间，患者被随机安排每日服用一粒含1g n-3 PUFA的胶囊（其中包含850~882mg作为乙酯的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸，平均比例为1: 1.2），或者被安排服用剂量相当的安慰剂。具体治疗措施分配对所有患者和研究人员均设盲。与此同时，对他汀类药物无特殊适应症或禁忌症的患者也被安排每日服用10mg的口服类瑞舒伐他汀或剂量相当的安慰剂。

符合条件的患者由一台隐蔽的、由计算机控制的电话随机系统进行随机分组（按地区划分层次）。随机分组后，患者需要每年两次返回他们所在的资料中心，一为领取药品，二为在试验开始后的1、3、6和12月时接受既定临床观察，此后变为每半年一次临床观察直至试验结束。每次观察研究包括对患者进行心血管检查、生命体征测量、12导联心电图测试、依从性检测、严重不良事件评估以及血液化验。在观察的同时，每半年提供一次研究治疗。研究过程中，每次临床检查均会测试其依从性。我们还测量了临时及明确停止治疗的患者，并对因任何原因停止治疗的患者进行跟踪随访，记录临床事件，直至试验结束。如果一名患者在观测期总天数80%的时间里均服用了该研究药物，则该患者被认定为对治疗依从。

所有被证明适用于慢性心衰的治疗方法（如：血管紧张素转化酶抑制剂、β受体阻滞剂、利尿剂、洋地黄、螺内酯）都已积极推荐给患者。

研究终点

该研究设计中有两项共同主要终点：死亡时间和因心血管疾病的死亡时间或入院时间。次要结局包括：心血管疾病死亡、心血管疾病死亡或任何原因诱发的心血管疾病住院、心脏性猝死、任何原因导致的入院、心血管疾病导致的入院、心衰导致的入院、心肌梗死和中风。

	n-3 PUFA 组 (n=3494)	安慰剂组 (n=3481)
患者特征		
年龄（岁）	67(11)	67(11)
年龄>70 岁	1465(41.9%)	1482(42.6%)

女性	777 (22.2%)	739 (21.2%)
心脏病风险因素		
BMI(kg/m ²)	27 (5)	27 (5)
SBP(mm Hg)	126 (18)	126 (18)
DBP(mm Hg)	77 (10)	77 (10)
心率（次/min）	72 (13)	73 (14)
当前吸烟情况	502 (14.4%)	485 (13.9%)
高血压病史	1886 (54.0%)	1923 (55.2%)
NYHA 分级		
II 级	2226 (63.7%)	2199 (63.2%)
III 级	1178 (33.7%)	1187 (34.1%)
IV 级	90 (2.6%)	95 (2.7%)
LVEF (%)	33.0% (8.5)	33.2% (8.5)
LVEF>40%	333 (9.5%)	320 (9.2%)
病史		
过去一年中因 HF 入院	1746 (50.0%)	1638 (47.1%)
既往 AMI	1461 (41.8%)	1448 (41.6%)
既往卒中	168 (4.8%)	178 (5.1%)
糖尿病	992 (28.4%)	982 (28.2%)
CABG	614 (17.6%)	657 (18.9%)
PCI	425 (12.2%)	441 (12.7%)
ICD	248 (7.1%)	249 (7.2%)
起搏器	471 (13.5%)	421 (12.1%)

房颤病史	682 (19.5%)	643 (18.5%)
周围血管病	292 (8.4%)	318 (9.1%)
COPD	740 (21.2%)	793 (22.8%)
肿瘤	125 (3.6%)	131 (3.8%)
心衰成因		
缺血	1717 (49.1%)	1750 (50.3%)
扩张性心肌病	1053 (30.1%)	972 (27.9%)
高血压	493 (14.1%)	543 (15.6%)
其他原因	107 (3.1%)	89 (2.6%)
未查明/不详	124 (3.6%)	127 (3.6%)
体格检查		
肺部罗音	887 (25.4%)	882 (25.3%)
第三心音	897 (25.7%)	840 (24.1%)
二尖瓣关闭不全	2222 (63.6%)	2189 (62.9%)
主动脉瓣狭窄	82 (2.4%)	61 (1.8%)
(接下表)		
	n-3 PUFA 组 (n=3493)	安慰剂组 (n=3481)
(接上表)		
心电图结果		
RS>120 ms*	1171 (33.9%)	1185 (34.4%)
房颤	573 (16.4%)	567 (16.3%)

病理性 Q 波	797 (22.8%)	807 (23.2%)
左室肥厚	660 (18.9%)	678 (19.5%)
药物治疗		
ACE 抑制剂	2696 (77.2%)	2678 (76.9%)
ARBs	673 (19.3%)	648 (18.6%)
ACE 抑制剂 / ARBs	3268 (93.5%)	3252 (93.4%)
β受体阻滞剂	2275 (65.1%)	2247 (64.6%)
螺内酯	1347 (38.6%)	1393 (40.0%)
利尿剂	3127 (89.5%)	3133 (90.0%)
洋地黄	1296 (37.1%)	1292 (37.1%)
口服抗凝剂	1027 (29.4%)	982 (28.2%)
阿司匹林	1673 (47.9%)	1685 (48.4%)
其他抗血小板药	345 (9.9%)	371 (10.7%)
硝酸酯	1236 (35.4%)	1236 (35.5%)
钙通道阻滞剂	343 (9.8%)	366 (10.5%)
胺碘酮	668 (19.1%)	690 (19.8%)
他汀类 (开放)	778 (22.3%)	801 (23.0%)
<p>数据为平均值 (SD) 或n (%)。</p> <p>PUFA=多不饱和脂肪酸, BMI=身体质量指数, SBP=收缩压, DBP=舒张压, NYHA=纽约心脏协会, LVEF=左心室射血分数, HF=心衰, AMI=急性心肌梗死, CABG (=冠状动脉旁路移植术, PCI=经皮冠状动脉介入治疗, ICD=植入型心脏复律除颤器, COPD=慢性阻塞性肺病, ACE=血管紧张素转化酶, ARBs=血管紧张素受体阻滞剂。</p> <p>*获得了 6899 例患者的相关资料 (n-3 PUFA 组 3455 例, 安慰剂组 3444 例)。</p>		
表 1: 患者基线特征		

该试验中所有记录事件均由一特别委员会依照预先协定的定义和程序进行盲法认定。所有试验报告均包含记叙体概要及每个事件的证明材料（如：临床记录、死亡证明和任何其他相关文件）。

我们将心脏性猝死定义为因心脏原因、自出现症状起一小时之内死亡。假定心律失常死亡的定义：记载为先天性心律失常或被研究员及裁决委员会假定为心律失常的心源性死亡。

关于对研究药物作用于由全因死亡和心血管疾病导致入院的联合终点的效力评估在患者子群中展开。评估按照如下项目进行：年龄（大于/小于中位年龄），左心室功能（LVEF>40%/LVEF≤40%），心衰成因（缺血性/非缺血性），心脏功能能力（NYHA II级/NYHA III级 或 NYHA IV级），患有糖尿病（是或否），以及基线总胆固醇浓度（高于/低于中位值）。

统计分析

该统计分析的总体显著性水平为0.05，根据两项主要终点校正：对第一个主要终点（死亡时间）以双侧0.045的显著性水平进行检验；对第二个主要终点（死亡时间或因心血管疾病的入院时间）以0.01的显著性水平进行检验。考虑到这两个联合主要终点之间的关联，保留净 α 消耗值。

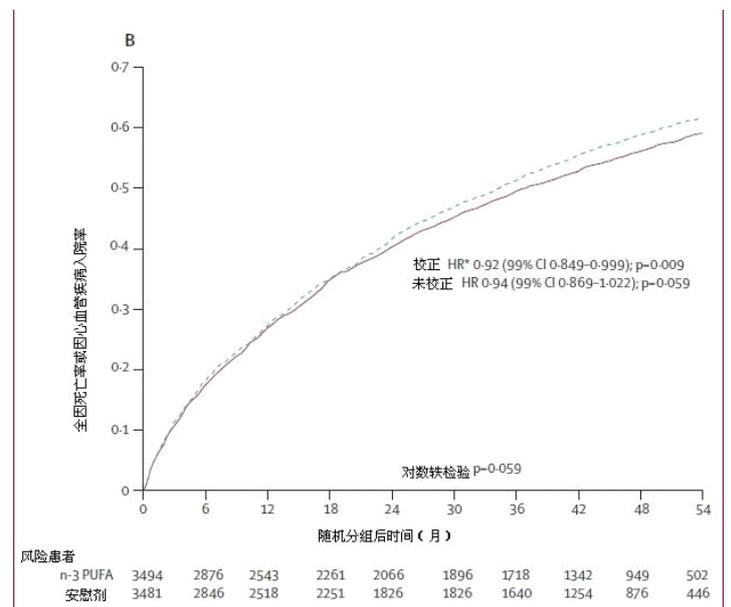
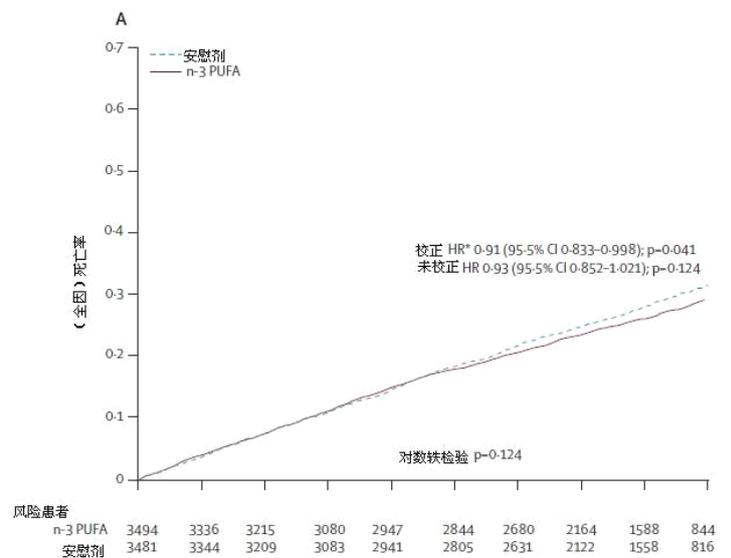
由于我们认为，随机指定参与 n-3 PUFA 测试的病人中 70%应参加瑞舒伐他汀研究测试，故我们将瑞舒伐他汀随机队列用作计算样本量时的参考。我们的假设是 3 年追踪随访中，在安慰剂组预计绝对死亡率为 25%的情况下，服用 n-3 PUFA 可令该数据降低 15%（例如绝对约简为 3.75%）；统计功效为 90%，双侧显著性水平 0.045，且样本容量被限定为可得出降低 15% 结论的大小。

为了评估治疗效果，利用校正随机组（ $P<0.1$ ）之间不平衡的变量的拟合 Cox 比例风险模型进行分析。尽管统计学中并不推荐仅校正基线严重不平衡（ $P<0.1$ ）时的协变量，但由于患有此种心力衰竭的预后因素尚无统一认定，所以我们在本医疗方案中提前要求使用这一方法。第一第二联合主要终点置信区间计算在 95.5% 到 99%之间。用对数曲线（ $-\log$ [生存率]）及随时间变化的协变量测试来检验随机治疗的假定比例风险。Kaplan-Meier 生存曲线及对数秩测试的结果已一并给出。为在次要终点（校正分析）及复合主要终点下对预设亚组的疗效，我们用 Cox 比例风险模型计算（95%CI）风险比。除了在 4994 名没有明显违背医疗方案（比如，随机试验发生前 30 天，五位有心肌梗塞或血管重建过程的、参加试验治疗期天数 80%（n-3 PUFA 或匹配的安慰剂）的患者中进行了一

项联合主要终点的完成治疗分析，所有分析均在意向治疗人群中进行。我们利用重复测量的方差分析法检验了整个研究中对随机组间血脂检查的差异。凡实验室参数不满足正态假设的，我们便使用对数转换。所有分析均使用 SAS 软件（8.2 版本）。本研究在 ClinicalTrials.gov 注册，注册编号为 NCT00336336。

研究经费赞助者的角色

GISSI-HF 研究指导委员会设计了此次研究，在该委员会的监督下，GISSI-HF 研究小组负责统筹协调整个研究项目，管理并分析数据。不论是试验设计、操作、数据收集、研究分析、数据解释，或是撰写研究报告，研究经费赞助者均未参与。通讯作者有权使用所有试验数据。数据储存于并由 GISSI-HF 协调中心（位于弗洛伦撒和米兰）分析处理。指导委员会及论文写作委员会的所有成员均可使用数据库，并对论文发表决定负有最终责任。



结果

图 2 显示两个联合主要终点的试验发现。治疗开

	n-3 PUFA 组 (N=3494)	安慰剂组 (N=3481)	校正		未校正	
			HR (95%CI)*	P	HR (95%CI)*	P
因心血管疾病死亡	712 (20.4%)	765 (22.0%)	0.90 (0.81–0.99)	0.045	0.92 (0.83–1.02)	0.121
SCD	307 (8.8%)	325 (9.3%)	0.93 (0.79–1.08)	0.333	0.94 (0.80–1.10)	0.413
住院	1986 (56.8%)	2028 (58.3%)	0.94 (0.88–1.00)	0.049	0.96 (0.90–1.02)	0.178
因心血管疾病住院	1635 (46.8%)	1687 (48.5%)	0.93 (0.87–0.99)	0.026	0.95 (0.89–1.02)	0.122
因心力衰竭住院	978 (28.0%)	995 (28.6%)	0.94 (0.86–1.02)	0.147	0.97 (0.89–1.06)	0.511
因心血管疾病死亡或因任何原因住院	2157 (61.7%)	2202 (63.3%)	0.94 (0.89–0.99)	0.043	0.96 (0.90–1.02)	0.159
(非) 致命性 MI	107 (3.1%)	129 (3.7%)	0.82 (0.63–1.06)	0.121	0.82 (0.64–1.06)	0.135
(非) 致命性卒中	122 (3.5%)	103 (3.0%)	1.16 (0.89–1.51)	0.271	1.18 (0.91–1.53)	0.225
缺血性	97 (2.8%)	79 (2.3%)				
出血性	13 (0.4%)	10 (0.3%)				
分类不明	12 (0.3%)	14 (0.4%)				

除非另有说明，数据均为 n (%)。PUFA=多不饱和脂肪酸，SCD=心脏性猝死，MI=心肌梗塞。*用 Cox 比例风险模型计算 CI 95%，对前年因心力衰竭入院，之前使用的起搏器，主动脉瓣狭窄进行校正。

表 2: 次要结果

7046 名患者被随机分配 (图 1)。随机分组后，由于知情同意环节履行得充分与否和数据质量的好坏无法保证，我们在揭盲前剔除了一个地点 71 名患者的资料。其余 6975 名患者中，3494 名患者被分到服用 n-3 PUFA 的小组，3481 名患者被分到服用安慰剂的小组。追踪随访于 2008 年 3 月 31 日截止。中位追踪随访时间为 3.9 年 (IQR 3.0–4.5)。

表 1 给出了所有患者的基线特征，包括治疗背景。患者的平均年龄为 67 岁 (SD 11)，其中 2947 名患者 (42%) 的年龄在 70 岁以上。女性患者共 1516 名 (22%)。研究入院情况时，6520 名患者 (94%) 在入院时使用了肾素-血管紧张素系统阻滞剂，4522 名患者 (65%) 使用了β受体阻滞剂，2740 名患者 (39%) 使用了螺内酯 (表 1)。

	n-3 PUFA 组 (N=3494)	安慰剂组 (N=3481)
总死亡率	955 (27.3%)	1014 (29.1%)
急性心肌梗塞	20 (0.6%)	25 (0.7%)
心力衰竭恶化	319 (9.1%)	332 (9.5%)
假定心律失常	274 (7.8%)	304 (8.7%)
卒中	50 (1.4%)	44 (1.3%)
其他心血管疾病原因	49 (1.4%)	60 (1.7%)
肿瘤	107 (3.1%)	112 (3.2%)
其他非心血管疾病原因	97 (2.8%)	102 (2.9%)
原因未知	39 (1.1%)	35 (1.0%)

除非另有说明，数据均为 n (%)。PUFA=多不饱和脂肪酸。

表 3: 死亡原因

始两年后，两种情况下的 Kaplan-Maier 生存曲线开始趋异：n-3 PUFA 小组中 955 名患者 (27%) 与安慰剂小组 1014 名患者 (29%) 因任何死亡；n-3 PUFA 小组与安慰剂小组中产生全因死亡或因心血管疾病入院的协同主要结局的患者数量分别为 1981 名 (57%) 和 2053 名 (59%)。从绝对值计算，全因死亡的风险降低率为 1.8% (95% CI 0.3–3.9)，因心血管疾病导致的死亡或入院的风险降低率为 2.3% (0.0–4.6) ——举

例解释，56名患者需要接受中位随访期为3.9年的治疗才能预防一例死亡，或是44名患者需要接受中位随访期为3.9年的治疗才能预防一例如心血管疾

病导致的死亡或入院。表2显示了次要结局的试验果。除中风率外，n-3 PUFA小组的结局发生率比安慰剂小组的结局发生率低。n-3 PUFA小组中因心血管疾病死亡的患者、在随机分配后因心血管疾病或任何原因入院的患者、复合终点（因心血管疾病死亡的或因任何原因入院）的患者所占比例均低于安慰剂小组。n-3 PUFA小组中307名患者（9%）及安慰剂小组325名患者（9%）

	n-3 PUFA 组 事件/患者 (%)	安慰剂组 事件/患者 (%)	HR (95% CI) *
年龄 < 69 岁 (中位数)	856/1740 (49.2%)	906/1729 (52.4%)	0.92 (0.84–1.01)
年龄 ≥69 岁 (中位数)	1125/1754 (64.1%)	1147/1752 (65.5%)	0.96 (0.88–1.04)
LVEF≤40%	1788/3161 (56.6%)	1871/3161 (59.2%)	0.94 (0.88–0.99)
LVEF>40%	193/333 (58.0%)	182/320 (56.9%)	1.02 (0.83–1.25)
缺血性原因	1079/1717 (62.8%)	1137/1750 (65.0%)	0.95 (0.87–1.03)
非缺血性原因	902/1777 (50.8%)	916/1731 (52.9%)	0.94 (0.86–1.03)
NYHA II 级	1130/2226 (50.8%)	1170/2199 (53.2%)	0.93 (0.86–1.01)
NYHA III~IV 级	851/1268 (67.1%)	883/1282 (68.9%)	0.96 (0.87–1.05)
糖尿病	623/992 (62.8%)	660/982 (67.2%)	0.89 (0.80–0.99)
无糖尿病	1358/2502 (54.3%)	1393/2499 (55.7%)	1.393/2499 (55.7%)
总胆固醇 ≤4.87mmol/L†	1033/1748 (59.1%)	1080/1719 (62.8%)	0.91 (0.84–0.99)
总胆固醇> 4.87mmol/L†	929/1719 (54.0%)	957/1732 (55.3%)	0.96 (0.88–1.05)

在任何亚组分析中均未见显著相互作用。PUFA=多不饱和脂肪酸。NYHA=纽约心脏病协会。LVEF=左心室射血分数。*用Cox比例风险模型计算CI 95%。†中位值。共获得6918位患者的总胆固醇水平数据（n-3 PUFA组3467例，安慰剂组3451例）。

出现了心脏性猝死（校正后HR 0.93 [95% CI 0.79–1.08], P=0.333）。n-3 PUFA小组中在随机分配后出现了首次心肌梗塞的患者有107名（3%），安慰剂小组（校对后P=0.121）中这样的患者有129名（4%）；n-3 PUFA小组中122名患者（4%）出现了中风，安慰剂小组中103名患者（3%）出现了中风（校对后P=0.271）。两个小组的出血事件率相同，各小组患者在使用抗栓药物上亦无差异。n-3 PUFA小组中首次入院原因为心衰的患者有978名（28%），而安慰剂小组里这样的患者有995名（29%）（校正后HR 0.94 [95% CI 0.86–1.02], P=0.147）。n-3 PUFA小组中首次入院原因为室性心律失常的患者有97名（3%），安慰剂小组里这样的患者有132名（4%）（校正后HR 0.72 [95% CI 0.55–0.93], P=0.013）。

表 4：预设亚组分析—全因死亡或因心血管疾病入院的复合终点

	n-3 PUFA 组 (N=3494)	安慰剂组 (N=3481)	P
终止治疗的患者	1004 (28.7%)	1029 (29.6%)	0.45
ADR	102	104	
患者决定	478	500	
医生决定	33	41	
研究者决定	266	257	
公开试验	11	10	
其他原因	114	117	
因 ADR 终止治疗的患 者	102 (2.9%)	104 (3.0%)	0.87
胃肠道疾病	96	92	
过敏反应	3	9	
肝功能障碍	1	1	
血脂异常	0	1	
肝细胞性黄疸	0	1	
硬膜下血肿	1	0	
肌肉相关症状	1	0	
因严重 ADR 终止治疗 的患者	1 (<0.1%)	0	
硬膜下血肿	1	0	

PUFA=多不饱和脂肪酸，ADR=药物不良反应。

因心衰恶化而死亡的患者最多，其次是假定心律失常（表3）。n-3 PUFA小组里274名患者（8%）的死亡原因是假定心律失常，这样的患者在安慰剂小组里有304名（9%）（校正后HR 0.88 [95% CI 0.75–1.04], P=0.141；表3）。n-3 PUFA小组里因心衰恶化而死亡的患者有319名（9%），安慰剂小组里这样的患者有332名（10%）（校正后HR 0.92 [95% CI 0.79–1.07], P=0.275）。两小组中患者死亡原因为癌症、非心血管疾病的人数相当。

n-3 PUFA对所有预定义亚组患者的全因死亡风险或因心血管疾病入院的风险的影响大体相同，且无证据表明治疗效果上有差异（表4）。本研究疗法对血压（收缩压P=0.47，舒张压P=0.43）或心率（P=0.73）无太大影响。与预期一致，n-3 PUFA小组的患者基线时甘油三酸酯的血药浓度中位数为1.42 mmol/L（IQR 1.05–1.98），一年后下降到1.36 mmol/L（0.99–1.93），三年后下降到1.34 mmol/L（0.98–1.85），但安慰剂组无变化（治疗时间与相互作用P<0.0001）。n-3 PUFA小组患者或安慰剂小组患者的HDL或LDL水平无差异

表 5：终止治疗及药物不良反应

(数据未显示)。

研究结束时, n-3 PUFA 小组 1004 名患者 (29%) 及安慰剂小组 1029 名患者 (30%) 因各种原因 ($P=0.45$; 见表 5) 未再服用研究药物。两小组中因发生不良反应而终止服用研究药物的患者比例大致相同 (102 [3%] 与 104 [3%], $P=0.87$), 其中胃肠道功能紊乱是其中最常见的原因 (表 5)。

根据对 4994 名完全依从的患者进行完成治疗分析 (完全依从的患者指在至少 80% 的观察时间接受了治疗, 且未明显违反医疗方案行为的患者), n-3 PUFA 小组的全因死亡率是 26% (658/2512), 安慰剂小组的全因死亡率是 29% (725/2482) (校对后 HR 0.86 [95.5% CI 0.77–0.95], $P=0.004$)。n-3 PUFA 与瑞舒伐他汀没有相互作用 (数据未显示)。

讨论

本研究表明, 长期每日服用 1 克 n-3 PUFA 能有效减少心血管疾病导致的全因死亡及住院。虽然试验效益比预计的小, 但应看到, 这是在已使用推荐疗法患者中试验得到的结果, 所有预设亚组的试验效果一致, 而且完全治疗分析方案的发现进一步提供了证明。在有心脏症状的全体患者中均未产生副作用, 且此前未对患者进行 n-3 PUFA 测试——证明这一药物是安全的。

两个联合主要终点 (减少心血管疾病导致的致命事件及入院) 记录的 n-3 PUFA 的益处表明, 它能影响心力衰竭病情发展机制。这一思路与以下领域已发表的研究发现相一致: 流行病学、实验研究, 记录降低血管阻力及降低血管收缩对血管紧张素 II 的的研究, 提高左室舒张功能、减少高血压相关疾病引起的心室肥大问题。

由于此次研究的中心假设为长期服用 n-3 PUFA 可减少致命性或非致命性心律失常事件的发生概率, 故讨论焦点应为 n-3 PUFA 对此类事件有何疗效。而且, 这一疗效正是最具说服力的实验研究、流行病学及临床试验前证据所一直探寻的。将 n-3 PUFA 掺入靶细胞及靶组织的膜中可能降低电兴奋性, 减少致命性或非致命性心律失常 (不管体内体外试验模型中记载的基本机制) 的发生概率。因为目前植入型心律转复除颤器是预防致命性心律失常的唯一具体措施, 所以一项抗心律失常药物的发现对治疗心律失常具有重大意义。在总死亡率的绝对风险下降中, 心律失常死

亡所占比例最大 (图 2, 表 1)。而且, 首次入院因为心血管疾病的患者的绝对风险下降的原因一半要归因于室性心律失常入院率的降低。

虽然此次试验中抗心律失常作用的程度、时间与 GISSI 预防组织的记录可能有所不同, 但应注意在心律失常并发症的预计时间与影响上, 这两项研究中的患者群体几乎不具可比性。通过与近期心肌梗塞发作的患者对比, 鉴于这种疾病的患者不会在研究初期出现心律不齐例次增长的情况, 慢性心力衰竭的生存曲线在两年后趋异并非意料之外, 这与 GISSI 预防组织的心肌梗塞研究开展几周后的情况一样。相应的, 一项治疗干预的功效需要几个月或几年时间才能在心衰患者身上显现出来。其他测试具体疗法的试验 (比如植入式除颤器) 的时间进度也是如此, 与本研究一样——需要一段时间才能出效果。

本研究与其他试验报告一样, 对治疗动脉粥样硬化血栓性疾病——即心肌梗塞与中风——没有疗效, 这与 GISSI 预防组织对少发动脉粥样硬化血栓性疾病的患者的研究发现相一致。由于对左室收缩功能代偿性心衰 (PLVEF) 的流行病学关联性日益了解, 纳入标准中并将此变量的界限考虑在内。然而本研究中此类患者的比例低于 10%。如此少的样本量无法对射血分数大于 40% 的患者亚组的主次终点进行有意义的评估。

虽然加大剂量服用 n-3 PUFA 会有更大疗效, 但我们仍采用 GISSI 预防组织对心衰患者测试时的所用剂量, 因为这一剂量与大幅降低心肌梗塞发作的患者的死亡率相关联。此外还因为心衰患者此前已服用过试验药物, 加大药品剂量可能会产生患者依从性降低的风险。

我们已确认, 除以多药治疗为特征的心力衰竭管理外, 服用 n-3 PUFA 是安全的。导致患者停用 n-3 PUFA 的药物不良反应的临床关联性较少 (大多为胃肠道功能紊乱)。试验记录显示脑血管事件略多, 这与 GISSI 预防组织的试验报告内容是一致的。这些过多的脑

总之, 本研究显示, 对由各种原因诱发心衰的、正在接受由意大利各医院和各急救组织提供的标准临床护理的大部分患者是有效的、安全的。我们邀请了意大利所有心血管疾病研究中心参与本次试验, 而且多数研究中心也确实参与了本试验, 所以本试验结果显示了多重用药护理的未来发展趋势。