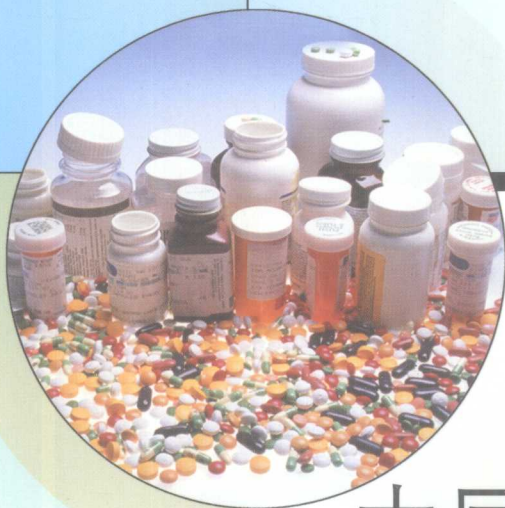




卫生部十年百项冠心病血脂干预技术推广项目



中国胆固醇教育 全国培训教材

胡大一 主编

CCEP

同济大学出版社

中国胆固醇教育全国培训教材



中国胆固醇教育 全国培训教材

—— 中国胆固醇教育委员会编

CEP

中国胆固醇教育委员会编

卫生部十年百项冠心病血脂干预技术推广项目

(CCEP)

中国胆固醇教育全国培训教材

主 编：胡大一
编 委：赵水平 叶 平 姚崇华 赵 冬
陆国平 陆宗良 潘长玉 鄢盛恺

8

19

同济大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国胆固醇教育全国培训教材/胡大一主编. —上海:
同济大学出版社, 2005. 4

ISBN 7-5608-2953-8

I. 中… II. 胡… III. 胆固醇—控制—技术培训
—教材 IV. R151.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 030320 号

卫生部十年百项冠心病血脂干预技术

中国胆固醇教育全国培训教材

胡大一 主编

责任编辑 赵 黎 责任校对 郁 峰 封面设计 潘向葵

**出 版
发 行**

同济大学出版社

(上海四平路 1239 号 邮编 200092 电话 021-65985622)

经 销 全国各地新华书店

印 刷 同济大学印刷厂印刷

开 本 787mm×960mm 1/16

印 张 13.25

字 数 265000

印 数 1—10500

版 次 2005 年 4 月第 1 版 2005 年 4 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 7-5608-2953-8/R·109

定 价 20.00 元

本书若有印装质量问题, 请向本社发行部调换

序

心脑血管疾病是威胁全球人民健康与生命的头号杀手。在中国,每年大约有260万人死于心脑血管疾病,每天大约有7000人死于心脑血管疾病,每12秒就有一人死于心脑血管疾病。

心脑血管疾病最重要的危险因素是高血压、高胆固醇、糖尿病、肥胖和吸烟。

新近卫生部公布的“中国居民健康与营养状况调查”结果不仅显示中国高血压人群增加了7000万,更值得我们重视的是此次研究首次得到了中国人群的血脂流行病学数据,而且同样令我们震惊,中国的高血脂人群也达到了1.6亿。1984~1999年的15年期间,北京市成人总胆固醇水平增加40mg/dl,增幅为24%。同期北京35~44岁心肌梗死的死亡率增加154%,导致死亡上升原因的77%来自血胆固醇水平增高。

这次调查另一个重要意义是首次同时得到营养和健康状况的数据,并揭示了其中密切联系:随着经济发展,生活水平的提高,生活方式发生和饮食结构都发生了巨大变化,从50~70年代的以粮食和蔬菜为主,油、鸡蛋、鱼、肉、瓜子、花生等等定量,转变成高脂肪、高蛋白、高热量的三高饮食,加上汽车进入家庭,电视和电脑的普及,运动减少,我国超重人群已达2亿、肥胖人群达6000万,血脂异常达1.6亿,而且中年人与老年人患病率接近,城乡差别不大。这些生活方式和危险因素的变化不仅会影响中老年人,而且会危害中青年和青少年的健康。

近年心脑血管疾病还有年轻化的趋势。新近公布的APCSC(亚太心血管队列研究)显示,亚洲心血管疾病发病率增长迅速,而且今后将会集中在青壮年和城市人口。预计2010年中国中年人患心脏病的几率将会和美国持平,中国将会迎来脑卒中居高不下,心肌梗死快速上升的第二次心血管疾病的浪潮,这将会造成沉重的负担,并影响劳动力人口和经济的增长。

在这些变化带来的中国第二次心脑血管疾病浪潮中,胆固醇起了不容忽视的作用,所以我们不仅要继续关注高血压,更要重视胆固醇,以应对这次浪潮和挑战。所以,胆固醇的防治刻不容缓!

作为医疗工作者,那么我们能做什么

1. 落实治疗性的生活方式改善策略,唱响健康主旋律,掀起健康风暴,构筑健康的健康市场。

应打造科普教育和继续教育的精品,提倡科学性、可行性和可操作性,例如“健康快车”。

2. 建立广泛联盟,营造心血管疾病防治的社会文化环境。

回顾我国高血压防治历程,我们在应对第二次心脑血管疾病浪潮时应该做好打持久战的准备。高血压的防治政府起了重要作用,如在1998年由卫生部设立了“全国高血压日”,政府制定的“35岁以上病人首诊测血压”制度。而且高血压的医生教育和病人教育都推进到社区。企业也在其中发挥积极作用,如辉瑞公司资助了卫生部“全国高血压日”的设立和宣传,并长期与学会、专家、医生合作进行医生继续教育和病人教育。

- 建立不同学科间的横向联盟,包括心血管、糖尿病、老年科、神经科和肾脏内科:打破学科间的壁垒,构建对各个主要危险因素综合干预的公共平台,以达到事半功倍的效果。

- 医院与社区建立纵向联盟:大医院可以帮助周边社区医院提高相关诊疗知识,社区医院可以向大医院输送住院患者,心肌梗死等二级预防患者出院后可以在社区医院接受随访和持续的教育。但是目前很多社区医院的医生不能处方他汀,患者从大医院转到社区医院随诊后无法继续服用他汀,有的改成了中药,有的自己停药或改成服保健品,这样就冲淡了大医院的预防和治疗效果。因此大医院与社区医院的纵向联盟亟待建立。

- 政府、学会、专家、媒体、企业建立立体联盟:政府应起到主导作用,如政府应向美国制定JNC-7(国家联合高血压检测、预防和治疗委员会第七次报告)和NCEP ATP-III(国家胆固醇教育计划成人治疗指南3)一样,主导治疗指南的制定和推广。媒体应形成科学的舆论导向,希望像《人民日报》、《健康报》这样的主导媒体打科学牌,形成健康教育的品牌精品,可以借鉴《健康快车》的成功模式。专家应积极协助政府的工作,在学术支持、媒体健康知识培训方面给予支持。企业可以提供资金支持。同时,非常希望医保机构能够积极参与,在配套政策上给予支持。CCEP(中国胆固醇教育项目)就充分体现了立体联盟。它是政府(卫生部科教司)立项,中华医学会心血管病分会和项目核心专家组提供学术支持,辉瑞公司等企业提供资金支持,媒体也给予了积极报道。在2004年累计教育全国20个城市的4000位医生。

- 政府的有效政策干预:从如中国高血压防治走过的历程看,35岁首诊测血压制度对提高知晓率和诊断率起了重要作用,建议卫生部把这些经验用于高血脂的防治,如强制性的治疗指南中规定高血压、心绞痛、糖尿病、肥胖等患者必须测定血脂,并与医院的评估结合起来。欧美国家同样经历了工业化和生活方式的巨变,在心脑血管疾病防治方面的经验和教训值得我们借鉴。如欧盟刚刚公布其成员国需在香烟盒上印制46种吸烟危害的照片以提高戒烟率;欧洲心脏病学会建议政府积极修建自行车道,鼓励员工骑车上下班;欧盟将心脑血管疾病的防治列入议事日程,并提出了明确的目标。而且从芬兰政府的积极干预也看到了成果,其心肌梗死的发病率显著下降。建议我国政府不应把主要物力人力投入建设少数人使用的健身房,而应为大众提供充足的免费运动场所。

3. 充分利用他汀,把循证医学结果转化成社会利益

他汀不仅可以显著降低“坏”胆固醇 LDL-C,而且大量临床研究已证实可以降低心肌梗死、中风,并可以减少死亡,挽救生命。《美国心脏医学杂志》主编 Roberts 教授对他汀的评价如下:“他汀是一类神奇的药物,其对动脉粥样硬化的疗效如同青霉素治疗感染性疾病,对冠心病患者要充分应用这类药物。”著名美国心脏病学专家 Topol 教授在今年 3 月的《新英格兰医学杂志》上写到:“在动脉粥样硬化血管疾病防治中,将很快出现潮流性的巨变。……通过监测 LDL-C 或生物学炎症指标证明,他汀通过强化降脂治疗可更大程度地显现他汀类药物全部的非凡临床益处。”所以,应充分发挥他汀类药物的作用,做到:① 早治疗,早获益:急性心肌梗死、PTCA 和搭桥患者住院期间就应该开始他汀治疗;充分剂量,更大获益:起始剂量应充分,相当于立普妥 10mg(辛伐他汀 20mg,普伐他汀 40mg,氟伐他汀 80mg);急性心肌梗死、糖尿病、PTCA 和搭桥患者强化降胆固醇治疗比常规剂量有更大获益;② 长期治疗,持续获益。

中国是一个高血压大国,同时有高血压和高胆固醇血症的患者在 35 岁及以上的人群中超过 2500 万,并且这些患者得心肌梗死和中风的几率高于只有高血压和只有高胆固醇血症的危险之和,即 $1+1>2$ 。去年公布的 ASCOT 研究结果显示,在已经严格控制血压的患者加用立普妥 10mg/日治疗 3 年,可在降压治疗降低 39% 中风和 16% 心肌梗死的基础上进一步降低 36% 的心肌梗死和 27% 的中风。因此在继续关注高血压的同时,必需重视胆固醇,迎对心血管疾病的新浪潮。

作为入选卫生部推广普及对重大常见疾病防治有重要意义的成熟性适宜技术“十年百项”之一的“中国胆固醇教育计划(CCEP)——冠心病血脂干预推广”项目旨在充分运用在胆固醇干预方面充分的临床研究证据,贯彻我国的血脂异常干预建议,对全国临床医生开展系统的继续教育。在执行项目过程中,强调教学的科学性、针对性和实用性,突出以问题为基础,以病例讨论为中心,教学活动为培训方式。希望通过该项目探索政府、学术团体、大学和医院的研究机构、相关多个学科的专家和专业工作者、企业和媒体的立体合作,控制高血压,关注胆固醇,把我国心血管疾病的防治落到实处。

从欧美国家经历的经济发展、心血管危险因素激增、心脑血管疾病增加,再到政府引导全民干预,疾病减少的历程看,我国还有 10~15 年的窗口期,这是我们惟一的机会,我们一定不能重蹈欧美国家的覆辙,应该立即行动,共同应对!

胡大一

2005 年 4 月 8 日

前 言

“中国胆固醇教育计划(CCEP)暨卫生部十年百项冠心病血脂干预技术推广项目”将对广大临床医生的胆固醇教育作为重点,以提高医生对血脂异常的认识,规范临床调脂实践。该项目从2004年启动,已在全国20个大中城市,先后举办27场学术报告,培训各级医师5000余名。并进行了中国血脂异常规范化治疗临床医师调查。得到广大医师和公众的好评,产生了良好影响。在全民胆固醇教育和血脂异常的防治中发挥了积极作用。

为了搞好2005年度的中国胆固醇教育,在2004年专家讲义的基础上,针对当前临床调脂实践中存在的主要问题和新的进展,由国内知名血脂学和心血管病学专家编写了这本教材。全书共分十章。内容涉及血脂学的基础知识、人群流行病学和临床问题,并涵盖了血脂检验学和相关疾病的血脂异常。第一章由胡大一教授(同济大学医学院,首都医科大学北京同仁医院心血管病诊疗中心)编写;第二章由赵冬教授(北京安贞医院流行病学研究室)撰写;第三章和第四章由赵水平教授(中南大学湘雅二院)编写;第五章由叶平教授(解放军总医院心内科)编写;第六章由姚崇华教授(北京安贞医院流行病学研究室)编写;第七章由陆国平教授(上海第二医科大学附属瑞金医院)编写;第八章由陆宗良教授(中国医学科学院,阜外心血管病医院)编写;第九章由潘长玉教授(解放军总医院内分泌科)编写;第十章由鄢盛恺教授(中国医学科学院,中国协和医科大学,北京协和医院检验科)编写。为使授课内容生动形象,作者进一步制作了幻灯稿。图文并茂,以益于增强学习效果。

这本作为中国胆固醇教育计划的教材,以循证医学和临床指南为基础和依据,突出实用性和科学性。我们希望本书提高广大读者对血脂的认识,搞好我国高脂血症和冠心病的防治。限于时间限制,成书仓促,疏漏错误之处在所难免,恳请同仁批评指正。在此表示诚挚的谢意!

编者

2005年1月

目 录

序

前言

第一章	遵循循证医学原则 合理应用降脂药物	(1)
第二章	中国人群的血脂流行病学研究	(9)
第三章	血脂代谢基础及临床相关问题	(21)
第四章	冠心病防治中降低 LDL-C 为首要目标	(29)
第五章	积极降脂 有效防治冠心病	(36)
第六章	血脂异常的生活方式治疗	(42)
第七章	调脂治疗常见问题解答与建议	(49)
第八章	冠心病患者血脂异常的正确处理	(55)
第九章	糖尿病血脂异常与调脂治疗	(62)
第十章	临床血脂测定与应用	(70)
附录 1	NCEP 专家委员会关于成人高胆固醇血症查出、评估及治疗第三个 报告的执行总结	(84)
附录 2	血脂异常防治建议	(100)
附录 3	ACC/AHA/NHLBI 关于他汀类药物使用及其安全性的临床建议	(111)
附录 4	简明 ATP III	(118)
附录 5	关于国家胆固醇教育计划成人治疗组 III 指南的最新报告	(123)
附录 6	幻灯资料	(140)
参考文献		(200)

第一章

遵循循证医学原则 合理应用降脂药物

血浆胆固醇水平和冠心病危险之间的可预测的相关性已被大量流行病学研究和前瞻性随机临床试验的结果证实。合理使用降脂药物对动脉粥样硬化防治具有重大意义。

一、“他汀”时代,循证医学的丰硕成果

尽管应用他汀类药物之前,应用其他降脂药物(如“贝特”类、胆酸类等)的临床试验显示,它们在一定程度上降低总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),并降低冠心病事件或死亡,但未能证实总病死率下降,从而提示非冠心病死亡危险增加之可能性:

1995年以来发表的4S、CARE、LIPID、WOSCOPS、AFCAPS/Tex CAPS、HPS、LIPS、Post-CABG、MIRACL、PROSPER等大规模临床试验以令人信服的证据表明了以下结论。

1. 他汀类药物(辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀)不但可明显降低TC和LDL-C,而且对于冠心病的一级和二级预防有明显作用,可显著减少致命或非致命心肌梗死、心血管死亡,减少对PCI(Percutaneous coronary intervention,经皮冠状动脉介入治疗干预)与CABG(Coronary arterial bypass surgery,冠状动脉旁路移植术)的需要及减少脑卒中的发病率,降低总病死率。

2. 对于用药前基线TC/LDL-C水平明显升高或处于平均水平的患者均有效。

3. 与PCI或CABG合用,可明显减少干预后重要心血管事件的发生或减缓动脉粥样硬化病变的进展,并减少再次PCI或CABG的需要。

4. 急性冠脉综合征早期用药安全有益。

5. 糖尿病、高龄(>70岁)、有外周动脉粥样硬化的患者或女性均可从他汀类药物干预中获益。

长期以来,人们认为动脉粥样硬化是进展性不可逆转的疾病。20世纪80年代以来,以冠状动脉造影和颈动脉超声为评价手段的斑块消退试验显示,他汀类药物降脂的强化干预能够减慢,甚至逆转动脉粥样硬化斑块的进展;他汀类药物干预对冠状动脉狭窄减轻的程度相对较小,但对减少冠心病事件的发生十分显著。

综上所述,他汀类药物干预在冠心病预防的各个方面与层面均获得了充分的临床试验证据,使脂质革命进入了“他汀”时代。

二、NCEP ATPⅢ首次提出的要点

美国胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组第三次指南(ATPⅢ),目前被评价为循证医学的典范、全球影响最大的血脂干预指南。

与1993年的前一版NCEP的ATPⅡ相比较,ATPⅢ仍坚持,LDL-C水平增高为冠心病的主要危险因素,在降脂干预中,首要目标是降低LDL-C水平,同时在新的指南中首次提出下述要点:

1. 根据冠心病的危险程度分级(高、中、低),强化危险因素控制,而不是泛指一级和二级预防。采用Framingham危险积分系统估算10年冠心病危险。

2. 冠心病等危症,包括动脉粥样硬化的其他临床表现形式(周围动脉粥样硬化疾病、腹主动脉瘤和有症状的颈动脉粥样硬化)、糖尿病和存在多项危险因素者、估计10年内患冠心病危险 $>20\%$ 者、尚未患有明确的冠心病者,他们是冠心病危险性最高的人群,称冠心病等危症。

3. 将糖尿病从主要危险因素中重新分类归入冠心病等危症,将糖尿病患者冠心病的一级预防置于冠心病二级预防的同等位置。

4. 明确代谢综合征定义,它在任何LDL-C水平均增加冠心病的危险。该综合征为仅次于LDL-C升高的危险因素,应列为干预的次级靶标(secondary target)。

5. 认识到三酰甘油(TG)水平增高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低为冠心病的独立预测因素。TG水平 $\geq 200\text{mg/dl}$ 时,降“非HDL-C”(Non-HDL-C=TC-HDL-C)为次级干预目标。

6. 考虑到脂质异常以外的特殊因素,如炎症在动脉粥样硬化形成与发展中具有重要意义。

7. 强调治疗性生活方式改变(therapeutic life style changes, TLC)不但包括饮食改变,而且注意体育活动。TLC是降脂治疗必不可少的基本干预措施,是合理有效使用降脂药物的基础。

三、NCEP ATPⅢ最新报告

本世纪初相继公布的大型临床试验(HPS、PROSPER、ALLHAT-LLT、ASCOT-LLA、PROVE IT-TIMI22),提出了极高危的概念和更为积极的降脂目标。极高危即指心血管病(CVD)危险性极高病人。这些对象包括明确的CVD加上:(1)多种主要危险因素(尤其是糖尿病);(2)严重并且控制较差的危险因素(尤其继续吸烟);(3)代谢综合征的多种危险因素(尤其是TG $\geq 200\text{mg/dl}$ 加上non-HDL-C $\geq 130\text{mg/dl}$ 并且低HDL-C $< 40\text{mg/dl}$);(4)急性冠脉综合征的病人。对于列为极高危患者,ATPⅢ补充报告建议将LDL-C降低 $< 70\text{mg/dl}$ 作为可选择目标。ATPⅢ补充报告还建议,对于中度高危病人,目标LDL-C $< 100\text{mg/dl}$ 可作为一种治疗选择,LDL-C水平在 $100\sim 129\text{mg/dl}$ 也可选择此目标;对于高危或中度高危病人使用降

LDL-C 药物治疗时,建议其治疗强度足以使 LDL-C 水平至少降低 30%~40%。

四、降脂药物的选择

我国目前临床上应用的降脂药物主要有两类,即 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀)类与贝丁酸(贝特)类。他汀类主要降 LDL-C,贝特类升高 HDL-C 和降 TG 作用优于他汀类(表 1)。

鉴于降脂干预的首要目标是将 LDL-C 降至“指南”设定的目标水平或更低,只要 LDL-C 未达标而需用降脂药物时,应首选他汀类药物。尽管糖尿病和代谢综合征的血脂异常特征表现为 TG 和小 LDL 颗粒升高、HDL-C 降低,但多数患者的 LDL-C 未达标,仍应选用他汀类药物。

LDL-C 已在目标水平以下、HDL-C 水平降低时,应选用吉非罗齐等贝特类药物。

对于“混合型”血脂异常,使用他汀类药物不能满意降脂时,可联合使用合理剂量的他汀与贝特类药物。

LDL-C $\geq$ 190mg/dl 时,应考虑家族性高胆固醇血症之可能,应对家族成员筛查,应选择他汀与其他类降脂药物联合使用。

表 1 他汀与贝特类降脂的疗效

	LDL-C	HDL-C	TG
他汀	↓ 20%~60%	↓ 5%~15%	↓ 10%~40%
贝特	↓ 10%~15%	↓ 5%~20%	↓ 20%~50%

五、血脂水平分类

ATPⅢ对血脂水平进行了分类(表 2)。《中华心血管病》杂志 1997 年发表了我国血脂异常防治建议对血脂水平的分类(表 3)。

表 2 ATPⅢ对血脂水平的分类

血脂水平(mg/dl)	ATPⅢ分类
LDL-C	
<100	理想
100~129	接近或高于理想
130~159	边缘升高
160~189	升高
$\geq$ 190	非常高
TC	
<200	理想
200~239	边缘升高
$\geq$ 240	升高
HDL-C	
<40	降低
$\geq$ 60	高(理想)

ATPⅢ将 TG 的正常范围定于<150mg/dl。

表 3 中国血脂异常防治建议对血脂水平的分类

血脂水平 (mg/dl)	防治建议分类
TC	
<200	合适范围
201~210	边缘升高
>220	升高
LDL-C	
<120	合适范围
121~139	边缘升高
>140	升高
HDL-C	
>40	合适范围
<40	减低
TG	
<150	合适范围
>150	升高

六、降脂的靶标水平和考虑使用降脂药物的血脂水平

关于此问题,有临床试验证据的仅有降 LDL-C 的干预。ATPⅢ和中国血脂异常防治建议分别列于表 4 和表 5。

表 4 ATPⅢ关于 LDL-C 的靶标与开始用降脂药物的血脂水平

危险分类	LDL-C 靶标 (mg/dl)	开始用降脂药物的 LDL-C 水平 (mg/dl)
冠心病和冠心病等危症 (10 年冠心病危险>20%)	<100	≥130(100~129 可酌情考虑)
≥2 个危险因素 (10 年冠心病危险≤20%)	<130	10 年危险 10%~20% : ≥130 10 年危险<10% : ≥160
0~1 个危险因素	<160	90(160~189 可酌情考虑)

表 5 中国血脂异常防治建议的血脂治疗目标值和开始治疗的标准值

危险分类	饮食疗法开始标准 (mg/dl)	药物治疗法开始标准 (mg/dl)	治疗目标值 (mg/dl)
动脉粥样硬化病(-)	TC>220	TC>240	TC<220
其他危险因子(-)	LDL-C>140	LDL-C>160	LDL-C<140
动脉粥样硬化病(+)	TC>200	TC>220	TC<200
其他危险因子(+)	LDL-C>120	LDL-C>140	LDL-C<120
动脉粥样硬化病(+)	TC>180	TC>200	TC<180
	LDL-C>100	LDL-C>120	LDL-C<100

我国的建议起草于 ATP II 之后和 ATP III 之前,它注意了尽可能综合我国已有的流行病学资料,以上表中所列标准仍有参考价值。其中虽未提及冠心病等危症,但危险分类中使用的重要标准“有无动脉粥样硬化病”,在一定意义上包括了冠状动脉以外的动脉粥样硬化之其他表现。在未来的修订建议中,显然应将糖尿病作为冠心病等危症考虑,并强化对其血脂干预的力度。

应强调治疗性生活方式的重要作用,注意掌握调脂药物的适应证。对于未达“开始用降脂药物血脂水平”者,应首先认真改变生活方式,即使开始使用调脂药物的患者,也必须同时强化生活方式改变。

七、降脂药物的用法和剂量范围

他汀类:洛伐他汀,10~80mg,每晚 1 次或每日分 2 次口服;辛伐他汀,10~40mg,每晚 1 次口服;普伐他汀,10~40mg,每晚 1 次口服;氟伐他汀,10~40mg,每晚 1 次口服。

贝特类:非诺贝特,100mg 每日 3 次或微粒型 200mg 每日 1 次口服;苯扎贝特,200mg 每日三次或缓释型 400mg 每日 1 次口服;吉非罗齐,300mg 每日 3 次或 600mg 每日 2 次,或缓释型 900mg 每日 1 次口服。

八、降脂药物的安全性评价和安全用药注意事项

由于西立伐他汀(拜斯亭)在欧美国家导致横纹肌溶解症和部分死亡病例,2001 年 8 月 8 日,该药生产厂家(拜耳)和美国 FDA 一致同意将其撤市。这一事件对于他汀类药物的安全性在部分医生与病人中产生了疑虑。针对这一问题,美国、欧洲与我国的相关学会与专家组先后发表了共识意见。

入选至西立伐他汀之外的关于他汀类药物的临床试验的病人数超过 50 000 人(随机入他汀或安慰剂组),未见他汀干预组的并发症或病死率增高。药物与药物的相互作用很少见。

肝转氨酶增高见于 0.5%~2.0% 的病人,为剂量依赖性,它是否为真正的药物

肝脏毒性尚不能确定。由他汀类药物所致的肝衰竭极为罕见。减少剂量,转氨酶升高常可逆转,并且重新用药或换用其他的他汀类药物,一般无转氨酶再次增高。胆汁郁积和活动性肝疾病被列为使用他汀类药物之禁忌证,但无特殊证据显示他汀类药物加重肝疾病。未见他汀类药物恶化因 B 型和 C 型肝炎慢性转氨酶升高患者的预后。用他汀类药物治疗高脂血症实际上可能使脂肪肝时升高的转氨酶下降。

他汀类药物在某些情况下确可引起肌痛。常见的主诉为非特异性肌痛或关节痛,通常不伴有肌酸激酶(CK)增高。在安慰剂对照试验中,这种主诉的发生率大约为 5%,真药与安慰剂组间类似,提示可能与药物无关。但在某些病人,与他汀类药物治疗的时间有相关性,强烈提示该药物为该主诉的原因。另一些病人可有 CK 轻至中度增高,而无肌痛主诉。虽这种升高可能为非特异性,但不能除外他汀类药物的作用。

在接受他汀类药物治疗的病人中,以肌痛或肌无力为表现特征,伴有 CK 水平显著升高(一般大于正常高限 10 倍)的严重肌炎少见。此时如不及时停药,可致横纹肌溶解症、肌红蛋白尿和急性肾坏死。肌炎在单一使用他汀类药物时少见,最可能发生于病情复杂和(或)同时服用多种药物(如与环孢菌素、贝特类、大环内酯类抗菌素、某些抗真菌药物、烟酸等联合应用)的病人。某些药物间相互作用涉及与细胞色素 P₄₅₀ 药物代谢系统,尤其是 3A4 同工酶的特殊相互作用。鉴于他汀与贝特类药物合用时存在肌病的潜在危险,既往曾将该二药联合视为“禁忌”。近年来,临床用药情况显示,在大多数病人二者联合使用安全。在已完成的对照临床试验中,约 600 例患者联合使用他汀与贝特类药物,1%有 CK 大于正常上限 3 倍,但无症状;1%因有肌痛停药,无一被视为严重,未见到横纹肌溶解症或肌红蛋白尿。这些资料主要来自洛伐他汀与吉非罗齐合用,但有理由相信,他汀与贝特合用时其他的情况类似。ATP III 与我国专家共识均主张,在必要时,二药可联合使用,但应加强对不良反应的监测,并适当减少各自的剂量。

美国 FDA 的资料表明,美国上市的其他的他汀类药物引起的致命性横纹肌溶解症死亡数极为罕见(少于 1/100 万处方药病人)。西立伐他汀引起的致命性横纹肌溶解症比其他的他汀类药物高 16~80 倍。即使在除外与吉非罗齐合用的病人之后,西立伐他汀单一用药时的致命性横纹肌溶解症死亡数仍为 1.9/100 万处方,比其他的他汀类药物高 10~50 倍,并且 60% 的死亡病人使用了西立伐他汀的最大剂量(0.8mg/d)。

他汀类药物单一应用伴有少见但确实存在的肌病危险。根据数个大规模临床试验的数据库,使用洛伐他汀和辛伐他汀时报告的严重肌病发生率为 0.08%;使用普伐他汀的患者,CK 高于正常上限 10 倍的发生率为 0.09%。所有目前在我国临床上应用的 5 种他汀类药物,这一不良作用的危险类似。

(一) 肌病并发症的预防

注意容易发生肌病的危险人群,包括高龄[尤其>80 岁和(或)女性]、瘦小低体

重、多系统疾病(如慢性肾功能不全,尤其是由糖尿病引致者)、同时使用多种药物和围手术期者。在这些情况下需用他汀类药物时,应注意加强对不良反应的监测。

肌病常见于使用大剂量时,不宜使用超过“指南”降脂达标所需的剂量。

(二) 肌病的诊断和处理

如无临床症状或体征时,常规实验室监测 CK 的意义不大。应向所有开始接受他汀类药物治疗的病人明示,及时报告肌痛、肌无力或褐色尿,此时应立即检测 CK。

起始他汀类药物治疗前,基线检测项目包括血脂、脂蛋白水平、肝功能(谷丙和谷草转氨酶)和 CK。

转氨酶轻度升高($<$ 正常上限 3 倍)不应视为起始或继续他汀类治疗的禁忌证,但应加强对病人的监测。

用药前无症状的 CK 增高常见,事先了解这一情况,有利于以后临床用药的决策。

一旦启动他汀类药物治疗,肌肉症状可在任何时候发生。如果发生或强烈提示肌炎,应立即停用他汀类药物,检测 CK,与用药前水平对比。由于甲状腺功能低下时易发生肌病,在所有主诉肌病的病人均应检测促甲状腺素水平。

如病人有肌肉症状,无论是否伴有 CK 增高,应注意除外运动或过度体力劳动的原因,应注意调节运动和工作量。

对于有肌病、酸胀或无力的患者,CK 高于正常上限 5 倍时,应停用他汀类药物,如在联合应用烟酸或贝特类药物时,也应一并停用。

如病人有肌肉症状,无 CK 增高,或 CK 中度增高(3~5 倍正常上限之间,应每周监测病人症状和 CK 水平,直至不再存在药物安全性问题的疑问或情况恶化。对于有肌肉症状,连续监测 CK,水平逐渐升高时,可减量或暂时停药观察。之后再酌情是否及何时重新开始他汀类药物治疗。

无症状的 CK 增高:如使用他汀类药物,尤其联合用药的病人出现无症状的 CK 增高,大于正常上限 5 倍时,应停药,等待 CK 降至正常再考虑重新用药,此时,起始剂量应减小,如为联合用药,可先用一种药物。

有些无症状病人在基线、用药过程中或暂停用药后有中度(3~10 倍正常上限)CK 增高,他们一般可接受他汀类药物治疗而无不良后果,但对之应特别加强监测症状和经常复查 CK。

九、结语

1998 年,美国心脏协会(AHA)主席指出,我们面临一场“脂质革命”,进入了一个“他汀”的全新时代。他汀类药物在动脉粥样硬化的预防方面将等同于,甚至超出青霉素问世对传染性疾病和风湿热预防的贡献与成就。

他汀类药物对大多数用药病人的安全性已被证实,主要的不良反应在临床试验中罕见,药品上市后报告的不良事件在大量用药病人中少见。但与任何临床应用的

药物一样,他汀类药物不是无不良反应的药物,应注意合理应用,预防与避免副作用,及时发现和正确处理副作用。

目前突出的问题是在临床试验和指南与临床实践之间存在巨大差距。他汀类药物用得太少、太晚、太短,达标率过低。贯彻循证医学原则,在强化治疗性生活方式改变的基础上,合理和充分应用降脂药物,将对我国动脉粥样硬化的防治起到巨大的作用。