

TATINGLEI YAOWU
ZHILIAOXUE



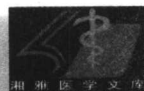
湘雅医学文库

他汀类药物 治疗学

主 编 赵水平 副主编 李向平

 中南大学出版社

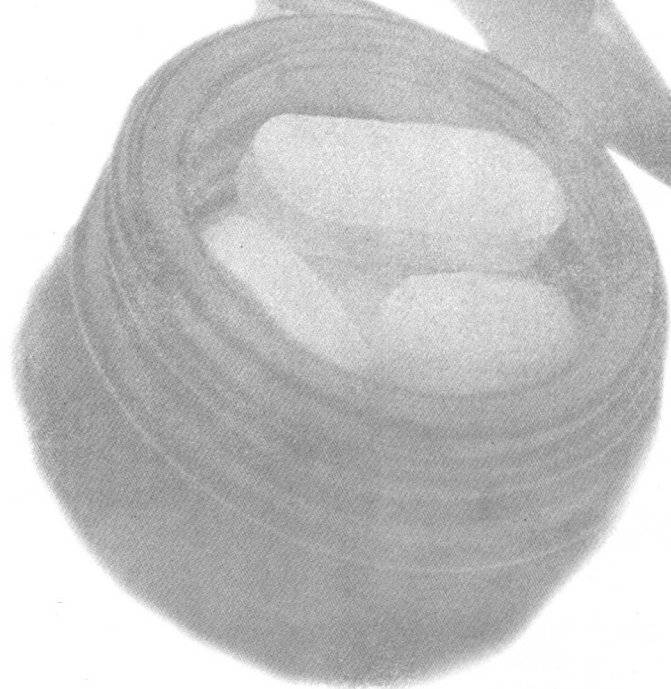
TATINGLEI YAOWU
ZHILIAOXUE



他汀类药物 治疗学

主 编 赵水平 副主编 李向平

 中南大学出版社



图书在版编目(CIP)数据

他汀类药物治疗学/赵水平主编. —长沙:中南大学出版社,2005. 8
ISBN 7-81105-164-8

I. 他... II. 赵... III. 药物治疗 IV. R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 077172 号

他汀类药物治疗学

赵水平 主 编

☐责任编辑 李 炯 张碧金

☐责任印制 汤庶平

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-8876770

传真:0731-8710482

☐印 装 衡阳博艺印务有限责任公司

☐开 本 787 × 1092 1/16 ☐印张 23.75 ☐字数 554 千字

☐版 次 2005 年 7 月第 1 版 ☐2005 年 7 月第 1 次印刷

☐书 号 ISBN 7-81105-164-8/R · 011

☐定 价 40.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

前言

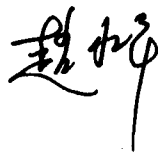
PREFACE

他汀类 (statins) 药物是指一类能抑制细胞内胆固醇合成的药物, 即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制药, 具有很强的降低胆固醇和甘油三酯的作用, 是目前临床应用最为广泛的降脂药物。此外, 他汀类药物还具有许多其他的作用, 如抗炎、调节免疫、抗血栓形成、改善认知功能等。他汀类药物最突出的临床作用是能有效防治动脉粥样硬化及其相关性疾病如冠心病和脑梗死等。

第一个他汀类药物于 1987 年用于临床, 随后不断有新的他汀类药物相继用于临床。现有 6 个他汀类药物在临床上应用, 还有数个新的他汀类药物在进行临床前的研究。他汀类药物不仅是目前应用最为广泛的降脂药物, 而且也是心血管领域最常应用的药物。从 2000 年以来, 全球处方药物销量前 10 位的药物有数个是属于他汀类药物。由此可见, 他汀类药物已成为许多专科医生关注的药物。同时, 与他汀类药物相关的新内容和新观点也在不断的出现。编写一部有关他汀类药物的专著, 将有助于临床医生合理地应用这类药物, 并对关注动脉粥样硬化及其相关性疾病的研究学者也极有帮助。

在编写过程中, 我们尽可能详尽地把他汀类药物相关知识收集在本专著中。为了方便读者, 我们采取专题形式分章编写。注重临床相关的知识和内容, 但也有较新的、近期发表的与他汀类药物相关研究的新成果和可能的治疗作用的介绍。旨在较全面地反映目前有关他汀类药物的各方面信息, 以便该书成为他汀类药物全书, 为广大临床医生和研究生提供一部有价值的参考书。

由于参加编写本书的作者较多, 写作的风格不尽一致, 且相关的内容容易出现交叉、重叠现象, 故书中可能会有极少数重复的内容; 同时由于编写时间仓促, 书中不尽如人意的地方或错误在所难免, 敬请见谅, 并予指正。



于长沙

目 录

CONTENTS

第一篇 他汀类药物基础

第 1 章	绪论	(3)
第 2 章	他汀类药物的发现和应用概况	(10)
第 3 章	他汀类药物代谢动力学	(17)
第 4 章	血浆脂蛋白代谢与他汀类药物降脂作用的机制	(24)
第 5 章	影响他汀类药物降脂疗效的因素	(30)
第 6 章	他汀类药物稳定动脉粥样硬化斑块的作用及机制	(34)
第 7 章	他汀类药物延缓或消退动脉粥样硬化	(41)

第二篇 各种他汀类药物

第 8 章	洛伐他汀	(55)
第 9 章	血脂康	(59)
第 10 章	普伐他汀	(65)
第 11 章	辛伐他汀	(71)
第 12 章	氟伐他汀	(80)
第 13 章	阿托伐他汀	(87)
第 14 章	西立伐他汀	(100)
第 15 章	瑞舒伐他汀	(103)
第 16 章	匹妥伐他汀	(110)

第三篇 他汀类药物与心脑血管疾病防治

第 17 章	他汀与冠心病整体防治	(117)
第 18 章	他汀类药物相关的重要临床试验	(122)
第 19 章	急性冠脉综合征与他汀治疗	(137)
第 20 章	他汀与脑卒中的防治	(145)
第 21 章	他汀治疗周围动脉疾病	(152)
第 22 章	他汀与冠脉血管重建术	(156)

第 23 章	高血压防治与他汀的应用	(161)
第 24 章	他汀在慢性心力衰竭防治中的利弊	(166)
第 25 章	他汀防治老年退行性心脏瓣膜病变	(170)
第 26 章	他汀的抗心律失常作用	(174)

第四篇 他汀类药物的非降脂作用

第 27 章	他汀的抗炎作用	(181)
第 28 章	他汀与免疫调节	(189)
第 29 章	他汀的保护和改善血管内皮功能	(194)
第 30 章	他汀对血凝和纤溶的影响	(203)
第 31 章	他汀对心肌结构及心室重构的影响	(215)
第 32 章	他汀与骨质疏松症	(218)
第 33 章	他汀的肾脏保护作用	(225)
第 34 章	他汀治疗脂肪肝	(233)
第 35 章	他汀防治老年性痴呆	(236)
第 36 章	他汀治疗多发性硬化	(248)
第 37 章	他汀与神经保护作用	(253)
第 38 章	他汀对呼吸器官的保护作用	(257)
第 39 章	他汀与血管再生	(261)
第 40 章	他汀与类风湿关节炎	(268)
第 41 章	他汀与败血症治疗	(272)
第 42 章	他汀非降脂作用的临床证据及利弊评价	(278)

第五篇 他汀类药物的临床应用与评价

第 43 章	他汀治疗家族性高胆固醇血症的评价	(285)
第 44 章	他汀与其他调脂药联合应用	(293)
第 45 章	老年人他汀治疗的现状和进展	(305)
第 46 章	他汀在儿科临床中的应用	(312)
第 47 章	他汀在妇女中的应用	(320)
第 48 章	他汀和糖尿病血脂异常的治疗	(327)
第 49 章	他汀与代谢综合征	(333)
第 50 章	他汀与环氧合酶-2 抑制药合用的意义和评价	(339)
第 51 章	他汀临床应用注意事项及安全性评价	(342)
第 52 章	他汀与氯比格雷相互作用的意义及评价	(351)
第 53 章	他汀与肿瘤	(356)
第 54 章	他汀少见的不良反应	(365)

第一篇

他汀类药物基础

TATINGLEI YAOWU
JICHU



第1章 绪 论

Introduction

动脉粥样硬化是一类慢性血管疾病，累及全身动脉系统，主要包括冠状动脉、颈动脉、主动脉、肾动脉、股动脉等血管床，可导致心肌梗死（简称心梗）、脑卒中、动脉粥样硬化性肾病和间歇性跛行等。虽然目前有关动脉粥样硬化的发病机制尚不完全清楚，但大量的科学研究反复证明，血浆胆固醇尤其是低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）浓度升高是其最重要的致病性危险因素。降低胆固醇（或 LDL-C）已成为防治包括冠心病在内的缺血性心脑血管疾病的主要措施。他汀类药物（简称他汀），即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制药，能有效地降低胆固醇，并且已经被许多大规模临床试验证实能显著降低冠心病的发生率和死亡率。所以，他汀不仅已成为当前降低胆固醇的最常用的药物，也成为冠心病预防和治疗的最有效的药物。

一、冠心病防治重在降低胆固醇

以冠心病为突出临床表现的动脉粥样硬化-血栓性疾病，是一类环境因素与遗传基因相互作用的多因素疾病。全球公认的重要环境性危险因素是胆固醇升高、吸烟、高血压和糖尿病等。人类探讨血浆胆固醇与冠心病的关系已经历了 100 余年。无论是动物实验、细胞和分子水平的研究，还是大规模的临床试验结果都一致支持，胆固醇是动脉粥样硬化发生、发展的必备条件。

近年来，冠心病分级预防的概念与范围发生了重大变化。冠心病二级预防最初涵盖的仅仅是心肌梗死后的患者。之后，冠心病二级预防的目标扩大到冠心病、脑血管病和有外周血管疾病客观证据的患者。随着人们认识到糖尿病在预后意义上是冠心病的等危症，使冠心病二级预防进一步扩展到冠心病高危人群^[1]。当前的冠心病的二级预防包括：①有多种危险因素，在未来 10 年发生心血管事件危险 $>20\%$ 的患者；②糖尿病（尤其是合并有另外一种心血管危险因素者）；③动脉粥样硬化性血管疾病；④曾发生过心肌梗死者。

二级预防的重要策略为：①评估每一位个体的全身综合危险因素；②干预所有的危险因素；③治疗性生活方式改变（TLC）作为干预的基础，其内容包括限制饮食热量摄入、控制体重、有氧代谢运动、戒烟和控制血压；④积极地、较大幅度地降胆固醇，使 LDL-C 降低 $30\%\sim 40\%$ ^[2]。

二、降低胆固醇可阻断或 逆转动脉粥样硬化病变进展

30 多年前就有人提出，动脉粥样硬化不是老龄化的必然后果，动脉粥样硬化是可预防和可逆转的，这已被前瞻性随机降脂干预临床试验所证实。对动脉粥样硬化斑块消退试验进行荟萃分析，结果提示若想阻止动脉粥样硬化病变进展需要使胆固醇平均下降 44%。

动脉粥样硬化的发生、发展均是动脉血管“壁”的疾病过程，而管腔的狭窄只是血管壁病变发展到一定程度的后果。血管内超声技术的应用和对动脉粥样硬化过程中动脉重构更深入理解，为冠心病和急性冠脉综合征的发病机制的研究提供了大量重要信息。

血管内超声技术已揭示，在冠状动脉造影正常的血管段也可存在严重的动脉粥样硬化斑块负荷。即使在严重的斑块负荷情况下，向血管外膜方向的重构仍可使冠状动脉的管腔保持正常。血管内超声可观察到脂核和纤维帽，有助于预后的评估，并可作为针对稳定斑块治疗效果的标志。新近的研究已证实，积极降低 LDL-C，可阻断或逆转动脉粥样硬化斑块的进展。

在强化降脂治疗从病理机制上逆转动脉粥样硬化（REVERSAL）试验^[3]中，比较了阿托伐他汀与普伐他汀在动脉粥样硬化性冠脉病变的进展程度是否不同，采用冠脉内超声技术进行检测。通过共计 502 例稳定型冠心病为期 18 个月的治疗，观察到在限制动脉粥样硬化斑块进展方面，阿托伐他汀优于普伐他汀。在阿托伐他汀治疗组，LDL-C 降低的幅度更为显著。这些研究结果均支持：为了阻断或逆转冠脉动脉粥样硬化进展，临床上应优先选择强效降低胆固醇的措施。

三、降脂治疗及药物

降血脂治疗方法包括两大类：非药物性降脂治疗和药物性降脂治疗。非药物性降脂治疗包括饮食控制、血浆净化、外科手术和基因治疗等。其中饮食治疗因为是高脂血症治疗的基础，所以已被普遍采用。血浆净化（俗称“洗血”）虽然能在短时间内降低血脂，但这种血脂降低仅持续数天，且费用特别昂贵，除极个别情况外，不适合用于治疗血脂异常。外科手术，如部分回肠切除术等，曾是一种有效的降低胆固醇的治疗措施。由于近 20 年来有效降脂药物不断问世，外科手术已不再用于高脂血症的治疗。基因治疗似乎充满希望，但能否真正用于临床尚需进行大量的研究。

采用药物使过高的血脂降至正常，这在临床上较为常用，由于降脂效果肯定，患者易于接受。目前临床上常用的降脂药物有：

1. 他汀类 他汀类药物即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制药（由于这类药物的英文名称词尾均为 statin，统称为他汀类，简称他汀），能竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中限速酶的活性，继而上调细胞表面低密度脂蛋白（LDL）受体，加速血浆 LDL 的分解代谢，此外还可抑制极低密度脂蛋白（VLDL）的合成。由于他汀能有效地降低 LDL-C 和 TC 水平，具有良好的耐受性和安全性，因而已成为治疗高胆固醇血症最常用的药物。所以，他汀的发现，对

高胆固醇血症和动脉粥样硬化-血栓性疾病的治疗带来了革命性的变化,也是目前临床上应用最广泛的一类调脂药。自1987年第一个他汀即洛伐他汀(Lovastatin)被批准用于治疗高脂血症以来,现已有6种他汀可供临床选用。他汀能有效降低LDL-C达55%,降低TG 7%~30%,能使高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)升高5%~15%,可以说他汀是目前降低LDL-C最强效的药物。

2. 贝特类 贝特类能增强脂蛋白脂酶的活性,加速VLDL分解代谢,并能抑制肝脏中VLDL的合成和分泌。这类药物可降低甘油三酯20%~50%,降低LDL-C 5%~20%,升高HDL-C 10%~20%。其适应证为高甘油三酯血症或以甘油三酯升高为主的混合型高脂血症。

3. 烟酸及其衍生物 属B族维生素,当用量超过作为维生素作用的剂量时,可有明显的降脂作用。烟酸的降脂作用机制尚不十分明确,可能与抑制脂肪组织中的脂解和减少肝脏中VLDL合成和分泌有关。常规剂量下,烟酸可使TG降低20%~50%,LDL-C降低5%~25%,并使HDL-C升高15%~35%。

4. 胆酸螯合剂

此类药物也称为胆酸隔置剂,主要为碱性阴离子交换树脂,在肠道内能与胆酸呈不可逆结合,因而阻碍胆酸的肠肝循环,促进胆酸随大便排出体外,阻断胆汁酸中胆固醇的重吸收。本类药物可使血浆总胆固醇(TC)水平降低15%~20%,使LDL-C降低20%~25%,但对甘油三酯(TG)无降低作用甚或稍有升高。

为了进一步证实各类降胆固醇治疗对冠心病死亡率、总死亡率和非冠心病死亡率的影响,有人搜集了1966年至1996年8月间有关降胆固醇治疗影响死亡率的所有随机对照试验资料,共涉及60个试验,85431例受试者接受降脂治疗,87729例受试者为对照组。根据降胆固醇药物的药理学分类将上述试验组分成7组:他汀类药物组(13个试验)、烟酸类药物组(2个试验)、贝特类药物组(12个试验)、胆酸螯合剂类药物组(8个试验)、n-3脂肪酸类药物组(3个试验)、激素类药物组(8个试验)、饮食控制治疗组(16个试验),通过荟萃分析后系统评价了各类降胆固醇治疗对死亡率的影响。该综合分析结果表明,采用他汀治疗,能使血浆胆固醇水平明显下降(平均降低22.9%);同时能显著降低冠心病患者的死亡率和总死亡率的危险性;且不增加非冠心病死亡率的危险性。基于目前的临床试验证据,已达成的共识是,他汀是目前惟一的能降低冠心病患者死亡率和致残率的降脂药物。

四、他汀类药物降脂防治冠心病的重要临床试验

他汀类药物的问世开启了血脂干预预防冠心病的新时代。这类药物能显著降低TC、LDL-C和载脂蛋白B(Apo B),它们也降低甘油三酯(TG)水平和轻度升高HDL-C。

已发表的5项著名的大规模临床试验,为他汀防治冠心病提供了坚实的证据,如北伐他汀生存研究(4S)^[4]、胆固醇和再发事件研究(CARE)^[5]、普伐他汀长期治疗缺血性疾病研究(LIPID)^[6]、西苏格兰冠心病预防研究(WOSCOPS)^[7]和空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究(AFCAPS/TexCAPS)^[8]。这5项大规模临床试验被誉为在冠心病

防治史上具有里程碑的意义，其共同的特点是：①试验所采用的都是他汀类药物；②TC、LDL-C 和 TG 都有降低，HDL-C 有升高，其中特别显著的是 LDL-C 有大幅度的降低；③冠心病的死亡率和致残率明显降低，尤其是总体死亡率显著降低；④非心血管病的死亡率（如癌症、自杀等）并未增加。这些研究结果充分肯定了应用他汀进行降脂治疗的临床益处，并明确了他汀长期应用具有良好的安全性。

另一项研究即阿托伐他汀与血管重建术比较（AVERT）结果表明^[9]，对于稳定型心绞痛患者，强效他汀积极降低 LDL-C，所获得的临床疗效与冠脉介入治疗相当，甚至更好一些。

积极降脂治疗减少心肌缺血事件研究（MIRACL）是他汀治疗急性冠脉综合征的第一项大规模临床试验^[10]，旨在评价早期、快速、强效降脂治疗是否能减少不稳定型心绞痛或无 Q 波心肌梗死患者的心肌缺血事件复发。该研究结果表明，阿托伐他汀积极降脂治疗可使急性冠脉综合征的主要联合终点（死亡、非致死性心梗、心肺复苏或再次发作心绞痛并有客观证据需住院治疗）发生的危险性降低 16%。

氟伐他汀干预预防研究（LIPS）结果表明^[11]，氟伐他汀治疗首次经皮冠脉介入（±支架）术后患者，可使主要不良心脏事件发生的危险性降低 22%，表明即使已接受了冠脉介入治疗的患者，仍然需要进行他汀治疗。

心脏保护研究（HPS）结果^[12]不仅进一步证实了他汀的临床益处，同时也提出了新的问题。对于那些 LDL-C 水平基线“正常”者（按照美国胆固醇教育计划治疗指南确定），即低于 2.6 mmol/L (100 mg/dL)，治疗所获得的益处与基线 LDL-C 浓度高者相同。这就会使人想问，人类的 LDL-C 有无正常值；或他汀的益处是否完全归功于其降低 LDL-C 的作用。

高危老年人的普伐他汀前瞻性研究（PROSPER）是第一项有关老年人的随机对照试验^[13]，结果表明对于年龄在 70~80 岁并伴有血管疾病的病史或危险因素者，普伐他汀治疗（40 mg/d）可使一终点（冠心病性死亡、非致死性心梗及致死性或非致死性脑卒中）的相对危险性降低 15%，冠心病所致的死亡率降低 24%，且非致死性心梗的危险性也下降。

提前公布的盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究（ASCOT）的结果表明^[14]，阿托伐他汀可显著降低冠心病主要终点（冠心病死亡和非致死性心梗），以及脑卒中、所有心血管事件和血管重建术、所有冠心病事件等次要终点。ASCOT 研究的结果令人振奋，其结果有力证明了高血压患者在积极控制血压的基础上加用阿托伐他汀降脂治疗能进一步显著地降低心梗和脑卒中发生的危险。

普伐他汀或阿托伐他汀和感染治疗（PROVE-IT）试验^[15]是一项比较强效降脂治疗（阿托伐他汀 80 mg/d）与一般降脂治疗（普伐他汀 40 mg/d）对急性冠脉综合征的临床终点作用的试验。结果表明对于近期发生急性冠脉综合征的患者，与标准的降脂方案相比较，他汀强化降脂方案将更有助于减少死亡和主要心血管事件发生的危险。该试验证实对极高危者积极强效降脂治疗能获得更大的临床益处。

五、防治冠心病降脂治疗的指南

在2001年发表的美国胆固醇教育子计划(NCEP)成人治疗组(ATP)制定的第三次报告指南(简称APT III)中^[1],除再次明确规定将冠心病的血浆LDL-C控制在2.6 mmol/L (100 mg/dL)^①外,还提出应将具有冠心病同等危险性情况(等危症)的个体血浆LDL-C也应降至2.6 mmol/L。有3种情况属冠心病等危症:①有其他临床表现的动脉粥样硬化,包括周围动脉疾病、腹主动脉瘤和症状性颈动脉病等;②糖尿病;③存在多项危险因素且预计10年冠心病危险性>20%。

对因急性冠脉综合征或行冠脉介入手术收住院治疗的患者,应在住院后立即或24小时内进行血脂测定,并以此作为治疗的参考值。只要患者的LDL-C $\geq$ 3.4 mmol/L,住院期间就应给予降脂药物,若LDL-C为2.6~3.4 mmol/L,是否进行药物降脂治疗则由临床判定。有学者认为,只要患者是因冠心病而住院,LDL-C>2.6 mmol/L则应进行药物降脂治疗。在住院期间开始药物治疗有2点明显的益处:①能调动患者坚持降脂治疗的积极性;②能缩小临床上的“治疗空隙”,即能使更多的患者得到必要的降脂治疗。

从循证医学的观点出发,现阶段应大力提倡积极的降脂治疗。一方面是因为许多应该接受降脂治疗的人群没有服用有效的降脂药物;另一方面是即使已进行降脂治疗的个体,其血脂下降的幅度并没有达到多数指南规定的目标值。脂质治疗分析项目(L-TAP)报道了在美国的5个临床中心的降脂治疗现状,4888名被观察者中,低危者(无冠心病且危险因素小于2项)占23%;中危者(无冠心病但危险因素有2项或更多)占47%;冠心病患者占30%。仅有38%的降脂治疗达到目标值,其中低危者达标率为68%,中危者37%,冠心病患者18%。国内的调查资料表明,我国冠心病患者接受降脂治疗达到目标值者仅占5%左右。由此可见,我们应该提倡更积极的降脂治疗,以使更多的患者受益。

虽然多数冠心病防治指南都主张将冠心病患者的LDL-C降至2.6 mmol/L作为目标值,但仍有不少学者认为将LDL-C降得更低,冠心病患者的获益会更大。已有初步的临床研究结果支持这种观点。冠脉旁路移植术(搭桥术)后试验(Post-CABG)研究结果支持积极降脂治疗,使LDL-C降至2 mmol/L左右,可获得更大的临床益处。2004年发表的ATP III补充说明^[2]中提出,对极高危险的人群,将LDL-C降至1.8 mmol/L,也是一种合理的临床选择。

六、他汀类药物临床应用的思考

美国心脏病学会/美国心脏协会/美国国家心、肺、血研究所(ACC/AHA/NHLBI)在2002年8月就他汀联合进行了专题研讨,并发表了他汀应用的临床建议^[16]。这是给专业人士提供的合理使用他汀的最新建议,其中包括他汀治疗的注意事项、禁忌证和安全性监测。其目的并非限制他汀的合理使用,因为对于合适的患者,尤其是明确的冠心病

① LDL-C单位换算:mg/dL $\times$ 0.026=mmol/L;mmol $\times$ 38.5=mg/dL。

(CHD) 和其他 CHD 的高危患者, 合理使用他汀可以挽救生命。

他汀类相关性肌病大多见于有易患因素的患者。通常, 对于老年患者, 尤其是体型瘦小、虚弱的老年女性, 他汀治疗应慎重; 但对于这类患者和其他一些高危患者, 他汀治疗并非禁忌。有多系统疾病的老年患者显然是处于高危状态。合并慢性肾功能不全的糖尿病患者发生肌病的危险较高, 应严密监测。在使用他汀治疗时, 应高度重视药物的相互作用。虽然他汀类+贝特类这种联合用药可增加肌病的危险, 但是中等剂量的他汀类与贝特类合用, 肌病的发生率是比较低的, 尤其是对于没有多系统疾病和未合用多种药物的患者更是如此。他汀类+烟酸似乎比他汀类+贝特类发生肌病的危险要低。

“拜斯亭”事件的出现对人们应用强效降 LDL-C 药物即他汀带来某些负面影响。然而, 目前临床应用的 5 种他汀使用时间已较长, 与他汀相关的肌病发生率却是非常低。只要我们能合理地用药, 并注意监控药物的不良反应, 他汀确是一类非常安全的降脂药物。他汀不仅是目前降 LDL-C 疗效最强的药物, 而且也是惟一能降低冠心病患者总死亡率的降脂药物。

早在 1996 年, 美国心脏病学杂志主编 Roberts 教授曾对他汀作过这样的评价^[17]: 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, 对冠心病患者需予充分的应用。

2004 年世界著名的心脏病专家 Topol 教授在《新英格兰医学杂志》上发表了非常有影响的述评^[18], 他指出: “在动脉粥样硬化血管性疾病的防治方面, 他汀类药物降低主要的不良终点, 如死亡、心肌梗死和脑卒中的疗效已超越所有其他的药物。”

基于众多的大规模临床试验的结果、各国冠心病防治指南中的建议和心脏病专家的观点, 我们有理由认为, 他汀既是冠心病预防和治疗的基础用药, 也是最有效的药物。所以, 与冠心病预防和治疗相关的医生应该熟悉并掌握这类药物的临床应用。

〔赵水平〕

参考文献

- 1 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285: 2486-2497.
- 2 Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, *et al.* Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, 2004, 110: 227-239.
- 3 Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, *et al.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 1071-1080.
- 4 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389.
- 5 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, *et al.* The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001-1009.
- 6 The Long-Term Intervention with Pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349-1357.
- 7 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301-1307.

- 8 Downs JR, Clearfield M, Wies S, *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels; results of AFCAPS/TexCaps. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, 299: 1615—1621.
- 9 Pitt B, Waters D, Brown WV, *et al.* Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigator. *N Engl J Med*, 1999, 341: 70—76.
- 10 Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes; the MIRACLE study. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711—1718.
- 11 Serruys PWJC, de Feyter P, Macaya C, *et al.* Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002, 287: 3215—3222.
- 12 The Heart Protection Study Collaborative Group. Collins R, Peto SR, Armitage J. The MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20533 high risk individuals; a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7—22.
- 13 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet*, 2002, 360: 1623—1630.
- 14 Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149—1158.
- 15 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495—1504.
- 16 Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, *et al.* The American College of Cardiology. American Heart Association. National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*, 2002, 106: 1024—1028.
- 17 Roberts WC. The underused miracle drugs; the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *Am J Cardiol*, 1996, 78: 377—378.
- 18 Topol EJ. Intensive Statin Therapy—A sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1562—1564.

第 2 章 他汀类药物的发现和应用概况

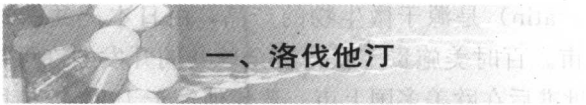
Discover and clinic use of Statins

他汀的发现源于日本学者 Endo 成功地从真菌中分离出 HMG-CoA 还原酶抑制药。1976 年日本学者 Endo 和他的同事试图寻找一种新的抗生素,他们知道许多微生物生长需要胆固醇,因此,他们希望能发现一种能抑制 HMG-CoA 还原酶的物质,从而达到抑制细菌的目的。他们参照青霉素发现的模式试图在其他微生物特别是真菌中能分离这种物质。最后 Endo 从青霉菌中分离出美伐他汀 (Mevastatin, 又称 Compactin, ML-236B),它是 HMG-CoA 还原酶竞争性抑制药。20 世纪 80 年代在动物实验和人体试验中发现 Mevastatin 能明显降低 LDL-C。这一发现,促进了 80 年代 HMG-CoA 还原酶抑制药的研发。其后不久,默克公司从另一种真菌中分离出洛伐他汀 (Lovastatin),于 1987 年被美国食品和药品管理局 (FDA) 批准上市,成为第一个上市的他汀。随后几年,辛伐他汀 (Simvastatin) 和普伐他汀 (Pravastatin) 也相继上市。1994 年第一个完全化学合成的他汀——氟伐他汀 (Fluvastatin) 被批准上市。此后,西立伐他汀 (Cerivastatin) 和阿托伐他汀 (Atorvastatin) 批准上市,其中西立伐他汀由于发现出现致死性横纹肌溶解而于 2001 年主动撤出市场。最近,2 种新的他汀——瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin) 和匹妥伐他汀 (Pitavastatin) 又被称为超级他汀类药物,已完成临床试验。此外,我国以特种大米、特制红曲霉菌种为原料,运用现代生物科技发酵,不添加任何人工合成的成分,生产的血脂康也是一种主要含洛伐他汀的药物。这些药物的共同特点均能明显降低 LDL-C。

他汀现已广泛应用于治疗高胆固醇血症。这类药物可竞争性地抑制 HMG-CoA 还原酶的活性,其降低低密度脂蛋白 (LDL) 的作用较其他类降胆固醇药物强,而且还能降低高甘油三酯血症患者的甘油三酯水平。他汀具有良好的耐受性和安全性。一系列临床试验均证实,在受试者中不论是否患有冠心病,也不论是否有胆固醇升高,他汀均能降低主要冠脉事件发生的相对危险性约达 30%,对高危患者,能带来更大的绝对益处。他汀具有调节血浆脂蛋白,改善内皮功能,影响斑块的结构和稳定性,以及防止血栓形成和抗炎作用。他汀所产生的临床疗效作用机制中,一部分可能与其降低 LDL 水平无关。因此,他汀的适应证有可能由降脂拓宽到抗动脉粥样硬化^[1]。

进入 21 世纪,在他汀研究领域发生了两件大事,第一件是 2001 年西立伐他汀撤出市场,他汀的安全性再次引起关注;第二件是在心血管疾病的一级和二级预防中,他汀的有效性和安全性在各类人群中得到了广泛验证,这为国家胆固醇教育计划 (NCEP) 最新指南的制定提供了依据^[2]。NCEP 成人治疗组第三次指南 (ATP III) 是当前血脂治疗的基

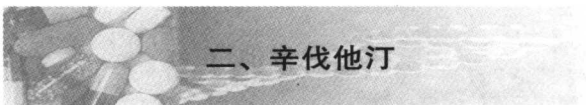
本原则。然而，最近的临床试验提示高危患者的低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）目标值应该定得更低。随着对他汀的代谢、安全性和临床效果的深入了解，该类药物也已成为治疗脂质异常血症的首选药物^[3]。



一、洛伐他汀

洛伐他汀（Lovastatin）是1987年美国默克公司上市的第一个他汀类调血脂药物。1999年3月美国FDA批准了洛伐他汀增加适应证的申请，以适用不同类型的血脂异常症。洛伐他汀于1994年进入我国，目前仍常用。洛伐他汀曾列入我国“八五”攻关计划的项目，国产的洛伐他汀于1996年开发生产，主要制剂为胶囊、片剂、颗粒剂和分散片。

对于Ⅱ型高脂蛋白血症患者，洛伐他汀20 mg/d可使总胆固醇（TC）、LDL-C、甘油三酯（TG）分别降低17%、24%和10%，HDL-C升高6.6%；洛伐他汀40 mg/d可使TC、LDL-C、TG分别降低22%、30%和14%，HDL-C升高7.2%；洛伐他汀80 mg/d可使TC、LDL-C、TG分别降低29%、40%和19%，HDL-C升高9.5%^[4]。空军/德克萨斯冠状动脉粥样硬化预防研究（AFCAPS/TexCAPS）^[5]表明，对于65岁以上的普通血脂浓度的健康者，洛伐他汀20~40 mg/d（治疗5.2年）可使LDL-C降低25%，TG降低15%，HDL-C升高6%；并使主要冠心病事件的危险性降低37%，心肌梗死（致死性或非致死性）发生的危险性降低40%。



二、辛伐他汀

辛伐他汀（Simvastatin）由美国默克公司开发，是以洛伐他汀为原料半合成的HMG-CoA还原酶抑制药，是治疗原发性高胆固醇血症的药物。该品于1988年首次上市，1991年12月获美国FDA批准，在临床上应用已有10余年，许多研究和临床观察都证实该药长期应用具有良好的安全性。辛伐他汀的长期实验研究观察了应用不同剂量（2.5~10 mg/d、20~30 mg/d、40 mg/d和>40 mg/d分别占16%、23%、57%和4%）的辛伐他汀长期治疗（>1年、>2年、>3年和>4年者分别占36%、26%、23%和15%，平均1.5年）的效果，证实辛伐他汀治疗可使TC平均降低28%~30%，LDL-C平均降低36%~39%，TG平均降低11%~16%，HDL-C平均升高10%~14%。北欧辛伐他汀生存研究（4S）^[6]中，63%的患者服辛伐他汀20 mg/d，37%的患者服40 mg/d，证实辛伐他汀有良好的降脂作用，使TC和LDL-C分别降低28%和38%，并能显著降低总死亡和冠心病死亡的危险性。心脏保护研究（HPS）^[7]结果表明，辛伐他汀40 mg/d治疗使LDL-C平均降低37%，并使冠心病事件降低24%，脑卒中发生的危险性降低27%，总死亡率降低12%。受试人群为冠心病或心血管病高危者，TC>3.5 mmol/L。HPS发现，不论受试者的基础LDL-C水平如何，即使受试者的基础LDL-C已低于2.6 mmol/L，通过辛伐他汀治疗，LDL-C在降低1 mmol/L后，都能获得明显的临床益处。所以，HPS的重要贡献在于拓宽了需要进行积极降脂治疗的人群：凡属冠心病及心血管病高危者，都应给予积极降脂治疗。