

循证心血管病学系列丛书

丛书主编 胡大一
副主编 赵学

循证他汀类药物临床应用

XUNZHENG TATINGLEI YAOWU LINCHUANG YINGYONG

叶 平 编著
杜瑞雪

弘扬健康新概念

奏响健康主旋律

谱写健康进行曲



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

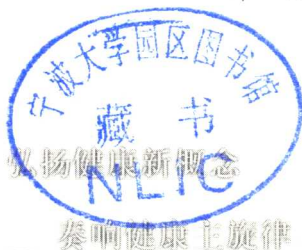
循证心血管病学系列丛书

丛书主编 胡大一
副主编 赵学

循证他汀类药物临床应用

XUNZHENG TATINGLEI YAOWU LINCHUANG YINGYONG

叶平 编著
杜瑞雪



NLIC2970363872



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

循证他汀类药物临床应用 / 叶平, 杜瑞雪编著. — 上海:
同济大学出版社, 2008.3
(循证心血管病学系列丛书: 5/ 胡大一主编, 赵学副主编
ISBN 978-7-5608-3539-6

I. 循… II. ①叶…②杜… III. 降胆固醇药—临床应用
IV.R972

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第178574号

循证心血管病学系列丛书

循证他汀类药物临床应用

叶平 杜瑞雪 编著

责任编辑 赵黎 责任校对 杨江淮 封面设计 陈益平

出版发行 同济大学出版社 www.tongjipress.com.cn

(地址: 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 常熟大宏印刷有限公司

开 本 787mm x 960mm 1/32

印 张 2.5

印 数 1—10050

字 数 53000

版 次 2008年4月第1版 2008年4月第1次印刷

书 号 ISBN 978-7-5608-3539-6/R · 173

定 价 7.00元(全套154.00元)

本书若有印装质量问题, 请向本社发行部调换 版权所有 侵权必究



前言

血脂异常虽然不会引起患者主观上的不适，但它是导致动脉粥样硬化性心脑血管疾病的主要危险因素。尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与心脑血管疾病的关系更为密切。20世纪90年代出现的他汀类调脂药物，是人们在探索防治动脉粥样硬化方面的重大突破之一。大量循证医学结果证明，他汀类药物不但能显著降低LDL-C，还能明显改善心脑血管疾病患者的预后，降低总病死率；对心力衰竭患者也已显示出初步的益处。这些鼓舞人心的证据使人们在心脑血管疾病的防治观念上发生了根本性的改变。目前我国血脂异常的人数已逾1亿，然而其知晓率、控制率却很低。

作为一名临床医生，对血脂异常患者进行科学宣教，并指导他们合理、积极地应用他汀类药物是义不容辞的责任。为此，我们编写本册，概述他汀类药物在心脑血管病方面的循症医学证据及临床应用的相关问题，期望对广大临床医生有所帮助。

叶平

2007年10月

目次

前言

- ① 他汀类药物在冠心病中的循证医学证据/1
 - ② 他汀类药物在心力衰竭中的循证医学证据/21
 - ③ 他汀类药物在缺血性脑卒中方面的循证医学证据/33
 - ④ 他汀类药物临床应用原则/57
 - ⑤ 长期服用他汀类药物治疗的安全性/61
- 结语/70
- 参考文献/71



1

他汀类药物在冠心病中的循证医学证据

大量的流行病学调查证明，血浆胆固醇(TC)尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平是冠心病发病的最重要危险因素。从20世纪60年代开始，在全世界范围内相关人员进行了一项有关降低胆固醇防治冠心病的研究，当时应用的降脂药物主要是贝特类、胆酸螯合剂等。虽然上述药物在一定程度上降低了TC和LDL-C，亦可降低冠心病事件或冠心病死亡，但未能证实总病死率下降，提示非冠心病死亡危险增加的可能性。20世纪90年代后，新一代的强效降低TC的药物即他汀类药物开始在临床上广泛使用。他汀类药



物通过抑制胆固醇合成的限速酶——HMG-CoA还原酶，抑制肝细胞内胆固醇的合成，上调肝细胞表面LDL-C受体的密度和活性，从而显著降低血LDL-C水平。同时，与之有关的一系列大规模临床试验也取得了巨大成就，总体结果显示TC、LDL-C和三酰甘油(TG)都有降低，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)有所升高，其中特别显著的是LDL-C有大幅度的降低；冠心病病死率明显降低，确定了他汀类药物在冠心病防治中的重要地位。

1.1 他汀类药物在冠心病一级预防中的作用

在无冠心病的患者中，他汀类药物显示出良好的心血管保护作用。其中有两项著名的试验证实了这一点。



1.1.1 西苏格兰冠心病预防研究(WOSCOPS)

该研究结果表明，在无冠心病的高胆固醇血症患者中，普伐他汀(40mg/d)治疗组TC下降20%，LDL-C下降26%，HDL-C升高5%。5年内主要终点事件(非致死性心肌梗死或冠心病死亡)的相对危险性减低31%，心血管病总病死率降低32%。

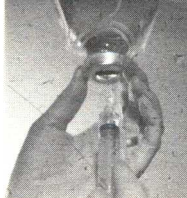
1.1.2 德克萨斯空军冠状动脉粥样硬化预防研究(AFCAPS/TexCAPS)

这是针对无冠心病的胆固醇正常和轻度升高的患者。该研究结果表明，洛伐他汀(20mg/d)治疗组LDL-C下降25%、TG下降15%，而HDL-C上升6%。首次冠状动脉事件的发生率较对照组下降37%，致死性或非致死性心肌梗死、不稳定性心绞痛的发生率分别下降40%、32%，心血管事件

的病死率下降25%。提示洛伐他汀(20mg/d)能预防具有正常的LDL-C水平和低HDL-C水平的男性和女性首次急性主要冠状动脉事件的发生。

1.1.3 日本成人高胆固醇处理一级预防研究 (MEGA)

8 214名40~70岁高胆固醇的非冠心病者,随机单给NCEP 1期饮食(对照组)或NCEP 1期饮食加普伐他汀10~20mg(他汀组),平均随访5.3年。在他汀组,TC降低11.5%、LDL-C降低18%、TG降低8.1%、HDL-C升高5.8%。他汀组与对照组比,冠心病事件少33%、总心血管事件少26%($P=0.01$)。两组不良反应相似。轻-中度TC增高人群用小剂量普伐他汀能安全有效降地降低冠心病危险。



1.2 他汀类药物在冠心病二级预防中的作用

1.2.1 不论冠心病患者TC水平如何，他汀类药物均可降低冠心病终点事件的发生

冠心病患者中应用他汀类药物能明显改善预后，降低病死率，且上述作用不受治疗前TC水平的影响。这方面有4个经典的试验。

(1) 北欧辛伐他汀生存研究(4S) 这是首次以他汀类药物控制单一因素的冠心病二级预防的临床试验。入选对象为4444例冠心病合并高胆固醇血症患者(平均水平为6.75mmol/L，LDL-C平均水平为4.87mmol/L)。该研究证实，应用辛伐他汀(20~40mg/d)使TC、LDL-C与TG分别下降25%、35%与10%，HDL-C上升8%，可使冠心病死亡的危险性下降42%，所有心血管病死亡危险



降低35%，冠心病全因死亡危险降低30%。

(2)胆固醇和再发事件研究(CARE) 将4S研究的发现延伸至具有正常胆固醇水平的CHD群体。CARE研究显示，普伐他汀(40mg/d)治疗组LDL-C降低28%，致死性冠心病事件与再发心肌梗死较安慰剂组降低24%。

(3)盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏终点研究(ASCOT-LLA) 主要是评价对于TC水平并不高的高血压患者进行降脂治疗的益处。阿托伐他汀组(10mg/d)TC和LDL-C分别降低24%和35%，一级终点(非致死性心肌梗死和致死性冠心病)在阿托伐他汀治疗组减少36%。按TC基线进行分组分析，TC<5.0mmol/L、5.0~5.99mmol/L和≥6.0mmol/L三组间的终点事件发生率无差别，



均有明显降低。ASCOT证实，对于高血压患者，即使TC水平不高，也能从降脂治疗中获得益处。

(4)心脏保护研究(HPS) 这是迄今为止最大规模的他汀试验，受试者有20 536例。这些受试者既包括了以往认定的属二级预防的人群(冠心病患者)，也有一级预防人群(尚未确诊冠心病者，但属心血管病高危险者)；受试者的TC水平不高，凡 $TC > 3.5 \text{ mmol/L}$ 即可考虑为受试者。HPS治疗组服用辛伐他汀 40 mg/d ，随访时间5年。结果表明，辛伐他汀治疗使LDL-C平均降低37%，治疗组冠脉事件降低24%，总病死率降低13%；不论受试者的基础LDL-C水平如何，即使受试者的基础 $LDL-C < 2.6 \text{ mmol/L}$ ，通过辛伐他汀治疗，LDL-C在降低后都能获得明显的临床益处。



1.2.2 急性冠脉综合征（ACS）患者积极应用他汀可明显改善预后

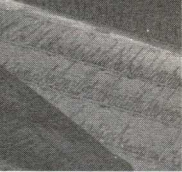
大多数评价他汀类与冠心病二级预防的里程碑式的临床试验，入选人群都是ACS发生后至少几个月的稳定性心绞痛患者，而早期ACS患者的降脂成为心血管病医生关注的热点。

（1）积极降脂治疗减少心肌缺血事件研究（MIRACL） 这是他汀类治疗ACS的第一项大规模的临床试验，入选3086例ACS患者，在发病后24~96h内服用阿托伐他汀80mg/d或安慰剂，随访16周，研究的主要联合终点为死亡、非致命性心肌梗死、心肺复苏或再次发作心绞痛。结果表明阿托伐他汀积极降脂治疗可使主要终点发生的危险性降低16%。表明早期、快速、强效降脂治疗



能减少不稳定性心绞痛或非Q波心肌梗死患者心肌缺血事件的复发。

(2) 普伐他汀或阿托伐他汀评估及抗感染治疗(PROVE IT) 入选4 162例在10d内发生ACS的住院患者, 设定的一级终点事件包括任何原因的死亡、心肌梗死、有明确证据的不稳定性心绞痛需要再次住院治疗、需要进行血管重建治疗(分组后至少30d)以及脑卒中。研究结果表明, 标准剂量的普伐他汀治疗组(40mg/d)治疗后LDL-C中位值是2.46mmol/L, 而大剂量的阿托伐他汀治疗组(80mg/d)LDL-C中位值是1.61mmol/L。阿托伐他汀组一级终点事件的发生危险较普伐他汀组降低16%($P=0.005$)。提示对于ACS患者尽早服用较大剂量的他汀类药物, 可获得更大的临床益处。



(3) 瑞典心血管重症监护中心的研究 分析了1995—1998年中58个冠心病监护病房收治的非选择性的急性心肌梗死(AMI)患者1年后的病死率与住院期间早期应用他汀类降脂药物治疗的关系。共计19599例AMI患者, 5528例服用他汀类药物(主要为辛伐他汀), 14071例未服用此类降脂药, 1年内前者病死率较后者减少25%, 提示AMI早期应用他汀类能明显改善预后。

(4) 急性冠脉事件全球注册(GRACE) 研究结果也支持在ACS应用他汀类药物进行降脂治疗能获得良好的益处。该研究观察了19537例ACS患者, 其中4056例(21%)在入院前已服用了他汀类, 而在急性住院期间有428例(11%)并没有接受他汀治疗。结果显示, 与已往未服用过他汀



类药物的患者相比，入院前已服用了他汀类药物的患者发生ST段抬高性ACS、心肌梗死的可能性减少分别为21%、22%。在急性住院期间继续服用他汀类药物的患者与从未服用他汀类药物者相比较，急性期并发症或死亡的危险性降低34%。

(5) A到Z试验(A to Z Study) Z阶段为降脂治疗试验，目的为比较他汀早期积极治疗与延迟一般治疗对急性冠脉综合征的结果。4497例急性冠脉综合征患者，随机双盲分入积极组(2265例)，给辛伐他汀40mg/d，1个月后增至80mg/d，或一般组(2232例)，先给安慰剂4个月，以后给辛伐他汀20mg/d。随访2年。积极组与一般组比，复合终点(心血管死亡、非致死心肌梗死、脑卒中)的发生率为14.4%比16.7%($P=0.14$)，