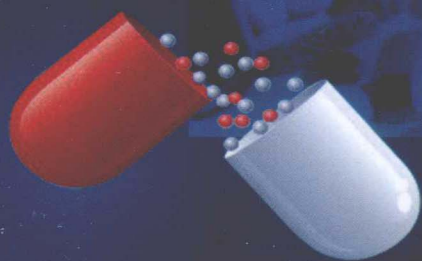


现代他汀治疗

——从临床试验到临床实践

主编 王 勇



科学出版社

现代他汀治疗

从临床试验到临床实践

陈维良 主编



中国医药出版社

现代他汀治疗

——从临床试验到临床实践

主 编 王 勇

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书首次对冠心病强化他汀治疗进行了系统阐述,既有十幾年来的他汀循证医学,也有他汀临床应用实际问题的探讨和展望。内容包括他汀在冠心病中的应用进展、他汀治疗的特殊问题、在其他疾病中的临床应用以及最新指南的解读。重点论述了强化他汀在急性冠脉综合征及稳定型心绞痛、PCI围手术期中的应用进展,还论述了强化他汀的种类差异、种族差异问题,并且对他汀在老年冠心病中的应用、安全性也进行了深入的探讨。本书还阐述了他汀抑制心肌肥厚、延缓心衰、减少房颤复发的机制,明确了他汀在肾功能不全患者中的应用。全书内容翔实、丰富,几乎涵盖了他汀临床应用的每一个领域,具有很强的可读性,对临床规范化应用他汀治疗具有一定的指导意义,可供心内科及其他相关科室临床医师参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代他汀治疗:从临床试验到临床实践 / 王勇主编. —北京:科学出版社, 2011

ISBN 978-7-03-032314-9

I. 现… II. 王… III. 降血脂药-临床应用 IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 184827 号

责任编辑:向小峰 / 责任校对:张 林

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

随 主 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011 年 10 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011 年 10 月第一次印刷 印张:7

印数:1—2 000

字数:159 000

定价:48.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《现代他汀治疗——从临床试验到临床实践》

编写人员

主 编 王 勇

副主编 姜 红 范书英

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 莉	陈改玲	范书英	姜 红
焦 媛	黎 娜	李 菁	李佳慧
李宪伦	刘晓飞	彭文华	秦廷莉
王 勇	曾玉杰	张 虎	张筠婷
张丽芳	郑金剛	周 颖	周益锋

序

流行病学研究显示,动脉粥样硬化性心血管疾病是威胁人类健康的主要疾病之一,目前已成为人类的第一杀手,而高胆固醇血症是引起动脉粥样硬化的最主要的危险因素。自1994年4S研究发表后,近15年来,为数众多的大规模临床试验都一致证明,用他汀类药物降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),就可以大幅度地降低动脉粥样硬化性心血管疾病的发病率和死亡率。他汀类药物作为目前最强的降低胆固醇的药物,在心血管疾病的预防中起着举足轻重的作用。可以说他汀类药物的应用是预防动脉粥样硬化性心血管疾病的里程碑。

该书围绕他汀类药物的临床应用展开,用详尽的资料阐述了近10年来他汀类药物的临床应用进展,不仅包括他汀在冠心病领域的研究进展,还包括了他汀在心肌肥厚、心衰、心房颤动、糖尿病、脑卒中、慢性肾功能不全等其他疾病中的应用。该书是中日友好医院心内科全体医生的智慧结晶和劳动成果。

第一章详尽介绍了他汀在冠心病一级预防和二级预防中的作用,重点论述强化他汀在稳定型心绞痛、ST段抬高心肌梗死、PCI围手术期、非介入治疗的急性冠脉综合征中的应用进展,探讨了急性冠脉综合征患者强化他汀治疗的启动时间、持续时间和剂量切换等细节问题,对临床极易混淆的强化他汀、联合调脂和强化降脂的概念进行了澄清,明确指出强化他汀和联合调脂虽均能达到强化降脂的目的,但获益却明显不同,因此强化他汀的概念并不等同于强化降脂,临床上更应该提倡强化他汀治疗的概念,同时明确指出种族不同,他汀代谢特点也不同,并非所有种族的患者均适合强化他汀治疗,临床实践中要重视强化他汀的种类差异、种族差异和安全性问题,使患者最大程度获益。

第二章论述了他汀在其他心血管疾病和内科疾病中的应用进展,阐述了他汀抑制心肌肥厚、延缓心衰进展、减少房颤复发的机制,明确了他汀在肾功能不全患者中的获益、作用机制和应用注意事项,对临床医生极为关注的热点问题如他汀是否增加增加脑出血概率和引发糖尿病等问题进行了论述,最后综述了他汀在肿瘤、自身免疫病和骨质疏松等疾病中的应用进展。

第三章着重对他汀治疗的一些特殊问题包括他汀在老年冠心病这一特殊群体中的应用、安全性及疗程等进行了专门探讨。

全书内容翔实丰富,细致新颖,几乎涵盖了他汀临床应用的每一个领域,具有很强的可读性。其独特之处在于首次对冠心病患者强化他汀治疗进行了系统阐述,可以提高临床医生对冠心病强化他汀治疗的理解和认识,掌握强化他汀治疗的模式和方法,对降低心脑血管事件的发生率、延缓终末期并发症的出现时间、提高患者的生存质量、减轻患者的经济负担、节省医疗资源等具有重要意义。编写过程中采用了夹叙夹议写法,不仅忠实再现了文献精神,更有对文献的深入思考和独到见解,对临床规范化应用他汀治疗具有一定的指导意义。

所以,我愿将该书推荐给广大读者,供大家在临床工作中参考。

柯元南

2011年7月26日于北京

目 录

序

第一章 他汀类药物在冠心病中的临床应用	(1)
第一节 他汀类药物与冠心病的一级预防及其作用机制	(1)
第二节 他汀类药物在稳定型冠心病患者中的应用	(5)
第三节 强化他汀与联合调脂:降脂幅度相同,获益却不同	(12)
第四节 急性冠状动脉综合征患者强化他汀的启动、维持时间和剂量切换	(17)
第五节 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的降脂治疗	(21)
第六节 PCI 围手术期他汀类药物的治疗策略	(23)
第七节 非介入治疗急性冠状动脉综合征患者的强化他汀治疗	(31)
第八节 强化他汀治疗的种族差异——中国人适合强化他汀治疗吗	(34)
第二章 他汀类药物在其他疾病中的应用	(39)
第一节 他汀类药物在慢性肾功能不全患者中应用的评价	(39)
第二节 他汀类药物在糖尿病患者中应用的若干问题	(44)
第三节 高血压患者的调脂治疗策略	(54)
第四节 他汀类药物与慢性心力衰竭	(61)
第五节 他汀类药物与心房颤动	(67)
第六节 他汀类药物抗心肌肥厚的研究进展	(69)
第七节 他汀类药物与缺血性卒中	(74)
第八节 他汀类药物在其他疾病中的应用	(78)
第三章 有关他汀治疗的特殊问题	(83)
第一节 老年人的他汀治疗	(83)
第二节 强化降脂的安全性	(87)
第三节 他汀治疗贵在坚持	(91)
第四章 2011 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南精粹	(97)

第一章 他汀类药物在冠心病中的临床应用

第一节 他汀类药物与冠心病的一级预防及其作用机制

一级预防也称病因预防或初级预防,主要是针对心血管病致病因子采取的措施,达到预防疾病发生的目的,主要是面向人群,为没有或虽有危险因素存在,但疾病尚未发生者进行的预防。自 20 世纪 70 年代首次由 Endo 等研究提出他汀类药物在降脂作用与心血管疾病的防治中扮演着重要角色以来,对他汀类药物的研究逐渐深入。如 AFCAPS/TexasCAPS 和 WOSCOPS 两研究分别证实了洛伐他汀和普伐他汀对冠心病一级预防的重要意义。4S 研究证实辛伐他汀能进一步减少具高胆固醇血症的冠心病患者的所有原因死亡及心血管病死亡和再发心肌梗死的危险。CARE 和 LIPID 两研究在血胆固醇水平处于正常范围或轻度升高的冠心病患者中证实,普伐他汀 40mg/d 治疗能显著降低所有原因的死亡和再发心肌梗死、脑卒中等事件。他汀类药物治疗已经从单纯降低胆固醇演变成了预防和治疗心、脑血管疾病的重要基础策略之一^[1,2]。而对于他汀类药物的研究也越来越从治疗转向预防。最近完成的 JUPITER 的临床试验结果更是显示瑞舒伐他汀可以用于心血管病的一级预防。该试验涉及约 17 000 名中老年男性和女性受试者,他们体内 LDL-C 水平低于 1300mg/L 及 hsCRP 水平为 2mg/L 或以上,基于年龄,具有心血管病高风险。结果显示,与安慰剂组相比,瑞舒伐他汀组的心血管事件发生率下降 44%,其中心血管病死亡以及致命性和非致命性脑卒中的综合发生率明显下降 48%,致命性和非致命性心肌梗死的发生率下降 54%,而各原因所致死亡率明显下降 20%^[3]。总体来说,目前大量的实验室研究显示,他汀类药物除了具有降脂作用,还具有很多独立于其降脂作用的效果,即他汀类药物的多效性,如改善血管内皮功能、抑制炎症及抗氧化反应、抗血小板聚集和抑制血栓形成、稳定粥样硬化斑块、抑制心肌重塑及心肌细胞凋亡、抑制心脏电生理重塑及调节心脏自主神经功能等一系列降脂外作用,从而使他汀类药物的应用越来越广泛,其在治疗心血管疾病及其他疾病方面的作用也越来越强。下面就其作用机制叙述如下:

一、降脂作用

降脂作用是研究得最早也是最重要的作用。他汀类药物即 3-羟基 3-甲基戊二酰

辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂因其本身或其代谢产物的结构与 HMG-CoA 相似,可在胆固醇合成的早期阶段竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶活性,使甲羟戊酸形成障碍,阻碍肝脏内源性胆固醇的合成,而代偿性地增加了肝细胞膜上低密度脂蛋白受体的合成,使血浆中大量的 LDL 被摄取,经 LDL 受体途径代谢为胆汁酸而排出体外,降低血浆 LDL 水平。降低血浆 LDL 水平并不能完全解释其全部作用,该药大剂量也能轻度降低血浆三酰甘油水平,并且由于肝细胞合成胆固醇减少而阻碍极低密度脂蛋白的合成和释放。此外由于增加了肝细胞膜上 LDL 受体的合成,其可以区别载脂蛋白 B 和载脂蛋白 E,也加强 LDL 前体 VLDL 的清除,也能轻度增加低密度脂蛋白胆固醇水平^[4]。临床研究中,一级预防中的大型临床实验如西苏格兰冠心病预防研究、空军/德州冠状动脉粥样硬化预防研究、日本成人高胆固醇处理一级预防研究均提示对于有血脂代谢紊乱的患者,使用他汀类药物能明显降低冠心病和急性心血管事件发生的危险性。

二、改善血管内皮功能

一系列实验研究证实,他汀有改善血管内皮功能的作用,但他汀改善血管内皮功能的机制并未完全明了,成为近年的一大研究热点,总体来说,其改善血管内皮的功能主要通过以下几个方面发挥:①增加血管舒张因子一氧化氮的释放,减少血管收缩因子内皮素的合成。②增加 LDL-C 氧化阻力。他汀类药物能增加 LDL-C 氧化阻力这一作用在脑缺血动物模型中得到证实。研究还显示,OX-LDL 以时间依赖性模式降低内皮细胞 NOS mRNA 及蛋白水平,HMG-CoA 还原酶抑制剂可完全阻止 ox-LDL 对 NOS 的下调^[5]。Wenzel 等进一步研究发现他汀类药物通过上调四氢生物蝶呤从头合成关键酶,即鸟苷酸环化酶,从而抑制血管 NADPH 氧化酶的激活以及防止 eNOS 解偶联实现其修复血管内皮功能^[6]。

三、抑制炎症及氧化反应

Singh^[7]等证实口服 80mg 阿伐他汀治疗 12 周后,不仅血脂水平明显降低,而且高敏 C 反应蛋白、基质金属蛋白酶-9、核因子- κ B、ox-LDL 等炎症反应和氧化应激生物标记物水平也较 10mg 阿托伐他汀治疗明显降低。其抗炎作用是通过抑制脂多糖对肿瘤坏死因子(TNF) α 和白细胞介素(IL)-6 的诱导,阻断了 C 反应蛋白(CRP)介导的细胞外信号调节激酶 1/2 的磷酸化,因此抑制了 CRP 介导的趋化因子的分泌、细胞间黏附分子-1 的上调和单核细胞的迁移。

四、抗血小板聚集和抑制血栓形成

许多研究显示他汀类药物从多个水平调节凝血级联反应,直接或间接抑制各种凝血因子如 vWF、TF、凝血酶、FXⅢ/FXⅢa、FV/FV a、FⅦ等,和(或)增强凝血抑制物如蛋白 C 系统、TFPI 和 AT-Ⅲ 的活性,从而起到抗血栓作用。另外目前尚无 HMG-CoA 还原酶抑制剂对Ⅳ因子、Ⅺ因子、Ⅻ因子的相关研究。他汀类药物调节凝血反应的机制主要是抑制信号蛋白如(Rho/Rho 激酶)的异戊二烯化,其他机制仍需进一步研究。

五、稳定粥样硬化斑块

早期的研究使用系列血管内超声检查评估他汀类药物对冠状动脉斑块的影响,得到的结果是他汀类药物可以延缓或者阻止斑块的进展。Yamada T 等将冠心病且 LDL-C 水平在 100~140mg/dl 的患者随机分成阿托伐他汀组(10~20mg)和常规治疗组(对照组),随访 12 个月,观察血管内超声测量的平均斑块体积变化。结果阿托伐他汀组 LDL-C 水平平均下降 34%,平均斑块体积仅有轻微增加;对照组 LDL-C 水平基本未变,斑块增长明显;2 组比较有显著性差异($P<0.01$)。炎症反应的激活可能是导致动脉硬化斑块不稳定的主要因素。现已证实 CRP、sICAM、IL-6、TNF 等参与动脉系统斑块内主要细胞成分如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等发生的炎症反应过程及调节作用。另外,有研究发现,低密度脂蛋白通过氧化修饰形成氧化低密度脂蛋白后,激活内皮细胞增加细胞黏附分子的表达,从而促进单核/巨噬细胞的黏附和浸润;ox-LDL 通过清道夫受体被单核/巨噬细胞大量吞噬形成泡沫细胞,泡沫细胞死亡可增加斑块粥样脂质含量,从而降低斑块稳定性;ox-LDL 还可刺激单核/巨噬细胞表达基质金属蛋白酶(MMPs),增加纤维帽内细胞外基质降解,削弱纤维帽抗损伤程度,使斑块易损性增加。他汀类药物可以抑制 LDL 的氧化修饰,稳定斑块、防治斑块破裂,且该作用与调脂作用无关^[8]。

六、抑制心肌重塑及心肌细胞凋亡

他汀类药物主要通过两大途径保护心肌,改善心功能:一方面是通过作用于血管,预防心肌初始损伤,修复损伤,增加心脏灌注,减缓损伤的发展;另一方面可直接减少心肌损害,促进心肌修复,避免免疫损伤^[9]。其可能机制如下:①提高内皮型一氧化氮合成酶/一氧化氮系统活性,改善 NO 的生物利用度,恢复内皮功能。②抗心肌纤维化。③抗氧化作用。④抑制炎症细胞因子。⑤促进新生血管形成。⑥降低交

感神经活性,抑制血管紧张素(Ang)Ⅱ介导的心肌肥厚和纤维化。

七、对心肌细胞蛋白分子的影响

他汀类药物能通过多种途径抑制细胞增殖,如抑制细胞内胆固醇的合成,使质膜的构成比例变化,导致细胞通讯连接子的构象或功能改变^[10];破坏细胞内钙稳态^[11];下调细胞外信号调节激酶活性^[12];增加表达周期素依赖性蛋白激酶抑制因子,导致细胞在 G₀/G₁ 阻滞^[13]。他汀类药物诱导凋亡的机制主要在于通过影响 MVA 途径而发挥作用;当 MVA 代谢产物水平下降时,关键信号转导蛋白的异戊烯化受阻,引起调控细胞凋亡的一系列分子表达改变,包括原癌基因和抑癌基因的产物,从而影响凋亡信号级联反应,诱导细胞凋亡^[14]。

八、抑制心脏电生理重塑及调节心脏自主神经功能

在起搏器介导的心力衰竭模型实验中观察到,他汀类药物能显著降低肾交感神经活性,降低血浆肾上腺素浓度,改善心率变异性,调节交感神经张力和自主神经功能。另有研究证实,他汀具有影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的多效性作用,可通过降低 Ang 转换酶的活性和心肌细胞中的 Ang Ⅱ 的水平来减轻由于负荷增加引起的心肌肥厚。

总之,他汀类药物的益处不仅见于胆固醇升高患者,也见于胆固醇正常的 CHD 患者,不论性别、年龄、是否合并高血压、DM 或吸烟,使用他汀类均可受益。因此,应尽早使用他汀类药物,以期尽早获益,减少缺血性心血管疾病的发生率,降低其相关事件及病死率。但是,也应注意他汀类药物的不良反应,如他汀类药物相关性肌病^[15,16],肝毒性、过敏反应、眼外肌麻痹、性功能障碍、多尿、消化系统不良反应、关节痛及下肢不宁综合征等。其与任何影响细胞色素 P-450 同工酶尤其是 3A4 活性的药物联用均可能导致严重后果。贝特类降脂药物尤其是吉非贝齐及烟酸、华法林、洋地黄类强心药、胺碘酮、环孢素、大环内酯类抗生素、氟西汀、抗组胺药物和柚汁等均可通过影响细胞色素 P-450 同工酶而使 he 汀类药物的浓度升高。其他可能增加 he 汀类药物不良反应的因素有高龄、身体瘦小、女性、肝肾功能障碍、围手术期、甲状腺功能减退、多系统疾病和酗酒。因此在应用 he 汀类药物时应严格根据治疗指南,就病人的危险因素、合并症和具体病情进行危险分层,制定相应的治疗策略,严密监测不良反应,保证安全合理用药。

(曾玉杰)

参考文献

- [1] National Cholesterol Education Program(NCEP)Expert Panel on Detection, Ecaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel Ⅲ). Third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) expert panel on detection, ecaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel Ⅲ)final report. *Circulation*,2002,106(25):3143-3421
- [2] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel Ⅲ guidelines. *Circulation*,2004,110(2):227-239
- [3] Ridker PM, et al. Justification for the use of statins in primary prevention; an intervention trial evaluating rosuvastatin. *N Engl J Med*,2008,359(21):2195-2207
- [4] 金有豫. 药理学. 北京:人民卫生出版社,2001,201-206
- [5] Ma FX, Chen F, Ren Q, et al. Lovastatin restores the function of endothelial progenitor cells damaged by ox-LDL. *Acta-Pharmacol-Sin*,2009,30(5):545-552
- [6] Wenzel P, Daiber A, Oelze M, et al. Mechanisms underlying recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Atherosclerosis*,2008,198(1):65-76
- [7] Singh U, Devaraj S, Jialal I, et al. Comparison effect of atorvastatin(10 versus 80mg)on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol*,2008,102(3):321-325
- [8] 曹雅,胡大一. 辛伐他汀对巨噬细胞基质金属蛋白酶-2、9 表达及分泌的影响. *中华心血管病杂志*,2004,32(7):640
- [9] Davignon J. The cardioprotective effects of statins. *Curr Atheroscler Rep*,2004;6(1):27-35
- [10] 周永,糜漫天,朱俊东,等. 洛伐他汀对 MCF-7 细胞增殖分化功能及间隙连接细胞通讯的影响. *癌症*,2003,22(3):257-261
- [11] Holstein SA, Hohl RJ. Interaction of cytosine arabinoside and lovastatin in human leukemia cells. *Leukemia Res*,2001,25(8):651-660
- [12] Florio T, Thellung S, Arena S, et al. Somatostatin and its analog lanreotide inhibit the proliferation of dispersed human non-functioning pituitary adenoma cells in vitro. *Eur J Endocrinol*,1999,141(4):396-408
- [13] Zuckerbraun BS, Shapiro RA, Billiar TR, et al. RhoA influences the nuclear localization of extracellular signal-regulated kinases to modulate p21 expression. *Circulation*,2003,108(7):876-881
- [14] Xia Z, Tan MM, Wong WW, et al. Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. *Leukemia*,2001,15(9):1398-1407
- [15] 苏克江,张伟. 他汀性肌病:临床实践中不容忽视的问题. *中华脑血管病杂志(电子版)*,2008,2(3):168-173
- [16] Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*,2006,97(8A):69C-76C

第二节 他汀类药物在稳定型冠心病患者中的应用

多年来流行病学与临床试验证实,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在动脉粥样硬化的发生、发展和临床结果(如心肌梗死、卒中、周围血管疾病和心力衰竭等)中起着重要的作用。LDL-C 每降低 1%,冠心病危险下降 1%;总胆固醇每升高 1%,冠心病死亡增加 2%^[1]。除此之外,越来越多的资料也表明,炎症在动脉粥样硬化的发生发

展过程中起着重要的作用。高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C reaction protein, hs-CRP) 水平增高与动脉粥样硬化性疾病的危险升高相关, 且不依赖于 LDL-C 水平, 是心血管不良转归的独立预测因子^[2,3]。关于冠心病一级预防的瑞舒伐他汀预防 C 反应蛋白升高的男性和女性血管事件试验 (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, JUPITER) 即为今后抗炎防治动脉粥样硬化性疾病提供了新的信息^[4]。他汀类药物是一类 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 可竞争性抑制细胞内胆固醇合成早期过程中的限速酶活性, 从而降低 LDL-C。除了降脂作用以外, 他汀具有降脂外的多效性功能, 有明确的抗炎、抗氧化、增加斑块的稳定性甚至延缓、逆转斑块的进展以及一定程度的抗栓作用, 在心血管保护方面起到重要的作用。

一、他汀在稳定型冠心病二级预防中的循证医学证据

他汀在稳定型冠心病二级预防研究中我们可以看到早期临床试验主要是他汀与安慰剂比较, 逐步发展成强化他汀治疗与常规他汀治疗比较, 临床应用面不断扩大。除了临床一级终点如死亡率等指标的探讨, 也有临床影像学探讨他汀对减缓并逆转粥样硬化斑块的影响, 新的研究则进一步提示他汀可能具有抗心肌缺血方面的作用。

(一) 稳定型冠心病中他汀与安慰剂比较的循证医学证据

在稳定型冠心病中使用他汀与安慰剂比较的大型临床研究主要有四项。20 世纪中晚期陆续公布了三项大型的临床试验, 有北欧辛伐他汀生存研究 (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 4S)、胆固醇和冠心病复发事件试验 (Cholesterol And Recurrent Events, CARE)、普伐他汀对缺血性心脏病的长期干预 (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease, LIPID)。所有这三项试验均显示近期心肌梗死和冠心病死亡率、冠状动脉手术和卒中降低, 其中 4S 和 LIPID 试验显示总死亡率降低。4S 研究入选 4444 例 35~70 岁的稳定型冠心病患者, 患者基线 LDL-C 为 4.86mmol/L, 随机给予辛伐他汀 20~40mg/d 或安慰剂, 平均随访 5.4 年, 结果为辛伐他汀治疗后 LDL-C 降低 35%, 总死亡率减少 30%, 冠心病死亡率降低 42%, 主要冠状动脉事件减少 35%, 卒中下降 27%^[5]。CARE 研究入选 4159 例既往有心肌梗死的冠心病患者, 患者基线 LDL-C 为 3.59mmol/L, 随机给予普伐他汀 40mg/d 或安慰剂, 平均随访 5 年, 结果为普伐他汀治疗后 LDL-C 下降 27%, 总死亡率下降 9% (未达显著统计学差异), 冠心病死亡率减少 24%, 主要冠状动脉事件下降 25%, 卒中下降 31%^[6]。LIPID 研究入选 9014 例既往有心肌梗死后或不稳定型心绞痛的冠心病患者, 患者基线 LDL-C 为 3.88mmol/L, 随机予普伐他汀 40mg 或安慰剂治疗, 平均随访 6.1 年, 结果为普伐他汀治疗后 LDL-C 降低 25%, 总死亡率降低 22%, 冠心病死

亡率降低 24%，主要冠状动脉事件减少 29%^[7]。这三项二级预防试验对他汀治疗有益于已有冠心病的患者提供了强有力的证据，ATPⅢ采纳了这三项研究的成果作为对冠心病二级预防的证据。

在 20 世纪初期公布的心脏保护研究(Heart Protection Study, HPS)是一项规模庞大的随机双盲对照研究。20 536 例发生心血管事件的 40~80 岁的患者入选，基线 LDL-C 为 3.39mmol/L，随机给予辛伐他汀 40mg/d 或安慰剂，平均随访 5 年，结果显示辛伐他汀组全因死亡率下降 13%、冠心病死亡率下降 18%、主要心血管事件下降 24%。使用辛伐他汀对男性和女性有类似的事件减少，对入选时年龄 <70 岁和 >70 岁的患者，事件的减少程度类似^[8]。HPS 研究的结果影响了 ATPⅢ更新。

(二) 稳定型冠心病中强化他汀治疗的循证医学证据

阿托伐他汀与血管重建治疗的对比研究(Atorvastatin Versus Revascularization Treatment, AVERT)入选 341 例稳定型冠心病患者，其左室功能正常，无或有轻到中度心绞痛，LDL-C 水平至少为 3.0mmol/L 且均适合做经皮血管重建治疗，随机分组后 164 例接受阿托伐他汀 80mg/d 的治疗，177 例接受经皮血管重建加常规降脂治疗，随访 18 个月后，发现用阿托伐他汀强化降脂治疗将 LDL-C 降至 2.0mmol/L 组缺血事件发生率较血管重建+常规降脂治疗将 LDL-C 降至 3.0mmol/L 组下降 36% ($P=0.048$ ，经统计学中期分析调整后没有显著差异)，这主要是由于阿托伐他汀强化降脂治疗组冠状动脉血管重建治疗的需求以及因心绞痛恶化住院的例数减少。同时还发现，接受阿托伐他汀强化降脂治疗的患者发生首次缺血事件的时间明显延长 ($P=0.03$)。研究提示：对于低危的稳定型冠心病患者，强化降脂治疗能明显降低心脏缺血事件发生率，其疗效与血管重建加常规降脂治疗疗效基本相当甚或更好^[9]。2005 年公布的治疗达新目标研究(Treat to New Target, TNT)入选 10 001 例稳定型冠心病患者，随机予阿托伐他汀 80mg/d 或 10mg/d，随访 4.9 年，结果显示：对稳定型心绞痛，阿托伐他汀强化治疗进一步降低 LDL-C(1.99mmol/L vs 2.61 mmol/L)，复合一级终点(冠心病死亡、非致死性非手术相关的心肌梗死、心脏骤停复苏、致死或非致死性卒中)的风险降低 22%，所有原因的死亡无明显减少(5.6% vs 5.7%， $P=0.92$)，心源性死亡呈减少趋势(2.5% vs 3.1%， $P=0.09$)。肝脏血清酶增高、药物相关不良事件发生率和撤药率均增高，肌病和横纹肌溶解发生率未显著增加^[10]。积极降脂减少终点事件研究(the Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering Trial, IDEAL)入选 8888 例既往有心肌梗死的患者，随机予强化降脂治疗(阿托伐他汀 80mg/d)和常规降脂治疗(辛伐他汀 20~40mg/d)，随访 4.8 年，结果为 80mg/d 的阿托伐他汀使得平均 LDL-C 达到 2.09mmol/L，常规治疗组为 2.69mmol/L。强化降脂组复合一级终点(冠心病死亡、非致死性心肌梗死、心脏骤停

复苏)($P=0.07$)的风险降低 11%, 未达统计学差异。其他次要终点如非致死性心肌梗死、主要心血管事件则达到统计学差异($P=0.02$)。肝脏血清酶增高和因不良反应撤药率, 强化组高于标准组^[11]。上述研究表明强化他汀治疗, 对已有冠心病的患者可获得更多的临床益处, 但应注意安全性。近两年对稳定型冠心病患者强化他汀的治疗也逐渐扩展到了围手术期的应用。临床研究证实, 围手术期强化的他汀治疗显著减少围手术期心肌梗死, 减少心血管事件, 其获益的机制尚不明确, 目前认为可能部分源于他汀的多效性。NAPLESII (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events Study II) 研究入选既往未服用他汀的、择期经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)患者 668 名, 术前 24 小时服用或不服用阿托伐他汀 80mg, 结果显示: 术前强化他汀治疗可显著减少围手术期心肌梗死的发生, 同时显著降低患者住院期间的联合终点事件(10% vs 15.7%, $P=0.029$)^[12]。ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) 研究入选 352 例患者, 其中 54% 为稳定型冠心病患者, 所有患者均接受长期他汀治疗, 随机分为两组, 一组 PCI 术前 12 小时接受阿托伐他汀 80mg 后, 术后再服用阿托伐他汀 40mg, 另一组接受安慰剂治疗, 结果显示: 强化他汀治疗组 30 天主要不良事件(包括心源性死亡、心肌梗死或靶血管血运重建)相对风险显著减少(9.1% vs 3.4%), 特别是围手术期心肌梗死发生率显著下降(8.6% vs 3.4%), 此外, 强化组术后 CRP 水平也有所减小(3.0mg/L vs 2.1mg/L)^[13]。

已行 PCI 治疗的人群接受强化他汀治疗是否仍能进一步获益? TNT 研究中有 5407 名患者曾经接受 PCI 治疗, 在这个亚组中的一项回顾分析发现: 在 4.9 年的随访中, 与 10mg 组相比 80mg 组主要终点事件下降了 21%(8.6% vs 10.6%, $P=0.008$), 再次血管重建减少 27%(17.3% vs 22.9%, $P<0.0001$)^[14]。可见在 PCI 术后长期的冠心病二级预防中, 强化他汀治疗依然发挥着重要的作用。

(三) 稳定型冠心病他汀治疗的影像学证据

研究发现在稳定型冠心病患者, 冠状动脉存在不稳定斑块的比例高达 30%^[15]。近年来动脉粥样硬化斑块的研究显示, 他汀类药物降低 LDL-C <1.9 mmol/L 时, 动脉粥样硬化斑块的进展即可停止^[16]。他汀类药物治疗对动脉粥样硬化斑块影响的研究, 主要是采用定量冠状动脉造影和近年来开展的血管内超声技术。

积极降脂逆转动脉粥样硬化研究(Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering, REVERSAL)是一项随机、双盲的多中心研究, 使用腔内超声监测粥样斑块的进展。入选 654 例冠心病患者, 随机给予普伐他汀 40mg/d 或阿托伐他汀 80mg/d, 主要观察终点是粥样斑块体积变化百分比, 治疗 18 个月后, 结果显示: 阿托伐他汀组斑块进展显著减慢(与基线水平相比为 -0.4%), 而普伐他汀组斑块有明显

进展(增加 2.7%),两组冠状动脉斑块体积变化有显著统计学差异($P=0.02$)。另外普伐他汀组 CRP 降低 5.2%,而阿托伐他汀组降低 36.4%,有统计学显著差异^[17]。

瑞舒伐他汀治疗对血管内超声检查冠状动脉粥样硬化斑块的影响研究(A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden, ASTEROID)是一项前瞻性、多中心、开放标签试验。507 例经冠状动脉造影确诊的既往未接受过他汀治疗的冠心病患者给予瑞舒伐他汀 40mg 强化治疗 24 个月,使用腔内超声检验百分比直径狭窄和最小管腔直径。结果显示:瑞舒伐他汀强化治疗可使百分比直径狭窄从 $(37.3 \pm 8.4)\%$ 降低到 $(36.0 \pm 10.1)\%$,最小管腔直径从 $(1.65 \pm 3.60)\text{mm}$ 增加到 $(1.68 \pm 0.38)\text{mm}$ 。与基线时相比,64%患者冠状动脉斑块出现消退,斑块体积下降 0.79%($P<0.001$)。另外 40mg 的瑞舒伐他汀可降低 53.3%的 LDL-C^[18]。2011 年在中国已启动的 64 排 CT 成像评估瑞舒伐他汀 20mg 治疗 76 周对稳定型冠心病合并高脂血症患者冠状动脉粥样硬化斑块的影响的研究是一项多中心、开放、单组研究。该研究拟在 40 家研究中心进行,计划入组 600 例年龄 18~75 岁的患者。它将为临床医生提供瑞舒伐他汀对中国人群冠状动脉粥样硬化斑块作用的数据,其结果值得期待。

REVERSAL 与 ASTEROID 研究表明在稳定型冠心病患者,强化他汀治疗可使动脉粥样硬化的进展得到延缓,甚至逆转。其机制除与 LDL-C 浓度降低有关外,可能也与他汀抑制巨噬细胞活性,减少基质金属蛋白酶的产生,抑制炎症和改善血管内皮功能等有关。这为他汀存在降脂以外的作用提供了重要依据,也为他汀在心血管疾病二级预防中的研究拓展了新的方向。

(四) 稳定型冠心病他汀治疗的新探索

新近的阿托伐他汀改善冠心病患者短暂性心肌缺血研究(the Double-blind Atorvastatin Amlodipine Trial, DUAAL)提示他汀可能具有抗缺血和抗心绞痛的作用,为他汀在冠心病二级预防中的应用提供了新的启示。该研究为一项随机、双盲、平行、多中心研究,共纳入 311 例稳定型心绞痛(每周心绞痛发作 2 次或 2 次以上)且 48 小时动态心电图监测短暂性心肌缺血(transient myocardial ischaemia, TMI) ≥ 3 次(每次持续 $\geq 15\text{min}$)的患者。经 2 周导入期后受试者被随机分为 3 组治疗 24 周:①氨氯地平(5mg/d,第 6 周时增至 10mg/d)组;②阿托伐他汀(10mg/d,第 6 周时增至 80mg/d)组;③氨氯地平联合阿托伐他汀(5mg/d 和 10mg/d,第 6 周时增至 10mg/d 和 80mg/d)组。结果显示:治疗后 3 个治疗组 TMI 发生次数减少了 66%,50%以上的 AECG 监测未发现 TMI,同时 3 组心绞痛次数和硝酸甘油使用量也显著减少。研究表明,在缓解 TMI 方面阿托伐他汀与氨氯地平同样有效。阿托伐他汀治疗者 hs-CRP 水平降低 40%,但氨氯地平组无变化^[19]。他汀的这种抗心肌缺血作用