

冠心病整体防治中他汀类药物的重要地位

赵水平

对冠心病各阶段进行干预就构成该病的整体防治。首先是预防动脉粥样硬化的发生,即在疾病的源头进行干预;其次是延缓动脉粥样硬化的进展;对于已发生心肌缺血的患者进行治疗,缓解症状;发生了急性心肌梗死或其他急性冠状动脉综合征的患者,更应积极治疗,尽力挽救患者的生命,减少严重并发症的发生;最后,对继发于心肌缺血/坏死的后果进行干预,重点是对易损的心肌进行治疗,延长患者的生命,改善生活质量。现有的研究证据表明,在冠心病各阶段或各层面的预防和治疗中,他汀类药物都可发挥重要作用。

一、预防动脉粥样硬化的发生

动脉粥样硬化是一慢性、进展性、终身相伴随的疾病,人类记录到最早发生动脉粥样硬化病变的年龄是第 8 个月,10~20 岁的人群中有动脉粥样硬化者并不少见。动脉粥样硬化的进行性发展,产生动脉管腔的狭窄,引起相应的临床症状需要相当长的时间。所以,临床见到的与动脉粥样硬化相关性疾病的患者,多数年龄大于 50 岁。

动脉粥样硬化发生的原因和机制尚不十分清楚。但大量的研究结果已充分表明,吸烟、血脂异常、高血压和糖尿病是动脉粥样硬化致病性的危险因素。血浆胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是动脉粥样硬化发生、发展的必备条件。最新的系列冠状动脉内超声检测研究表明,当血浆 LDL-C \leq 1.9 mmol/L(75 mg/dl)时,动脉粥样硬化斑块的进展即可停止。

从 20 世纪 60 年代开始,人类已进行许多有关降低胆固醇防治动脉粥样硬化及其相关性疾病的临床试验,其结果都一致表明,无论采取任何药物或措施,只要能使血浆胆固醇水平下降,就可明显减少与动脉粥样硬化相关临床事件发生。他汀类是目前最有效降低血浆胆固醇的药物,所以,这类药物理应在预防动脉粥样硬化发生方面发挥强有力的作用。近 10 年来的大量有关他汀类防治冠心病的临床试验都一致证明了这一点:在预防动脉粥样硬化发生、发展方面,他汀类是目前最有效的药物。

二、阻止粥样斑块进展或消退斑块

从临床的角度验证他汀类阻止斑块进展或消退斑块的研究,主要是采用定量冠状动脉造影技术,观察降脂治疗组与对照组间冠状动脉狭窄进展情况。已公开发表的这类临床试验有近 30 项,其中相当多的试验是观察他汀类药物的作用。将这类临床试验结果进行荟萃分析,观察到血浆 LDL-C 需降低 44%,才能阻止动脉粥样硬化的进展。同时,

降脂治疗组与安慰剂组比较,冠状动脉管腔进一步狭窄的程度仅平均减少 3% 左右。降脂治疗后管腔的微小变化与十分显著的临床益处间的不平行可能与下列因素有关:(1)治疗时间偏短(2 年左右),而斑块的消退需要较长的时间。(2)降脂产生益处的机制可能是通过稳定了斑块或药物(特别是他汀类)的非降脂作用所产生的益处。(3)冠状动脉造影判断斑块变化存在较大的局限性。冠状动脉造影技术只能评价血管管腔的变化,而不能客观地评价斑块的变化,尤其是对于正向重塑(即“外向性”突出)的斑块。而冠状动脉内超声检查(IVUS)则能较为客观的测量斑块的总容积,能较为准确的评估斑块的变化。在 2003 年的美国心脏协会(AHA)年会上,公布了强化降脂逆转动脉粥样硬化进展(REVEAL)的结果,提示他汀类积极强效降低 LDL-C,可阻止甚至逆转动脉粥样硬化的发展。

三、预防和缓解心肌缺血的症状

冠心病患者的临床症状主要是心肌缺血所致。心肌缺血的产生不仅与大斑块引起冠状动脉管腔严重狭窄有关,也与斑块破裂合并血栓形成或冠状动脉痉挛及以心肌代谢异常有关。

稳定易损斑块,减少斑块破裂,防止血栓形成,是临床上防治冠心病、缓解心肌缺血症状的主要治疗原则。应用他汀类降脂药物治疗,是现阶段最有效的稳定易损斑块的措施。有效的降脂治疗不仅可降低粥样物质在斑块中的比例,使粥样物质中胆固醇酯减少,防止动脉粥样斑块进展,而且可以恢复血管内皮功能,减少泡沫细胞形成,使胶原组织成熟,纤维帽更加稳固。他汀类除通过强效降低血浆胆固醇稳定斑块外,还具有较多降脂外的直接抗炎作用,例如,他汀类可显著降低 C 反应蛋白(CRP)水平及其他炎症因子,抑制斑块内的炎症反应。此外,越来越多的动物实验和临床研究证据表明,他汀类对血小板和凝血/纤溶系统可产生明显的影响,具有良好的抗血栓形成作用。

他汀类也可能通过改善心肌缺血产生直接的抗心绞痛作用。采用 48 h 动态心电图记录 ST 段变化的技术,观察到经他汀类药物治疗后半年后,冠心病患者的缺血型 ST 段改变可明显减轻。普伐他汀治疗对伴有血脂异常的冠心病患者,6 个月后可减少应激时的心肌血液灌注异常。这种心肌血液灌注的改善与血脂的变化并不平行,提示他汀的作用并非完全是由于血脂下降所致,而可能与他汀的直接作用如通过作用于 Rho GTP 酶而上调内皮一氧化氮(NO)合成酶和改善血管内皮功能有关。

四、防治急性冠状动脉综合征

作者单位:410011 长沙,中南大学湘雅二医院心内科

瑞典心血管重症监护中心分析了 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 年后的死亡率和早期应用他汀类降脂药物治疗(住院期间)的关系, 共计 19 599 例 AMI 患者, 5528 例服用他汀类药物(主要为辛伐他汀), 14 071 例未服用此类降脂剂, 1 年内前者死亡率较后者降低 25%, 而且在应用他汀类药物 3 个月内即显示有益效应, 且早期血管重建术(AMI 14 天以内)的死亡率下降 36%, 早期他汀类治疗与血管再通术使 1 年内的死亡危险减低 64%, 提示 AMI 早期应用他汀类能明显改善预后。

德国最大的 AMI 研究中心回顾分析了 1994~1998 年的 8000 余例 AMI 患者的队列资料, 发现 AMI 患者早期应用他汀类后死亡率减低 13%, 随访 18 个月后死亡率下降 50%。

积极降脂治疗减少心肌缺血事件研究(MIRACL)是他汀类治疗急性冠状动脉综合征的第一项大规模的临床试验, 旨在评价早期、快速、强效降脂治疗是否能减少不稳定性心绞痛或非 Q 波心肌梗死患者的心肌缺血事件复发。受试对象为 3086 例不稳定性心绞痛或无 ST 段上抬的 AMI 住院患者。受试者于住院 96 h 内随机分为阿托伐他汀(80 mg/d)治疗组和安慰剂组。研究的主要联合终点为死亡、非致性心肌梗死、心肺复苏或再次发作心绞痛并观察证据需住院治疗。平均观察 16 周。结果表明阿托伐他汀积极降脂治疗可降低主要终点发生的危险性 16%。

目前提倡对于急性冠状动脉综合征患者, 尽早开始应用他汀类药物, 不仅能降低急性期病死率和改善心肌缺血症状, 还具有另外两点益处: (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”, 使更多的患者得到必要的降脂治疗。

五、稳定易损心肌

心肌的易损性受心肌缺血、心肌肥厚、纤维化、心脏功能和心电稳定性等方面的影响。稳定易损的心肌应是冠心病整体防治中最重要的部分。因此, 人们期望临床上能有更多的措施来防治易损心肌, 他汀类治疗是目前最有希望的措施之一。

他汀类能抑制血管紧张素 II 介导的心肌肥厚和纤维化, 并能阻断包括下调 Rho 家族小 GTP 结合蛋白活性在内的与心肌肥厚相关的细胞内信号通路。有一项研究表明, 辛伐他汀能诱导转基因兔模型心肌肥厚和纤维化的消退, 并伴有心脏收缩和舒张功能的改善。此外, 他汀类还能改善心肌梗死慢性心力衰竭大鼠模型左室的重塑和功能, 后者与心肌胶原 I 和胎儿肌球蛋白重链同工酶的表达减少有关。

他汀类能剂量依赖性地延迟缺氧诱导的新生心肌细胞的坏死, 此效应与肌膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换的抑制有关。他汀类治疗虽未将胆固醇降至正常却保持了缺血预适应在高胆固醇血症兔模型中限制梗死面积的效应。

他汀类不仅对心肌重塑产生影响, 还能改善心肌的功能。新近有人观察到, 对于非缺血性扩张型心肌病患者, 短

时间应用他汀类药物可产生有益的作用。对有心功能不全(NYHA 心功能 2~3 级)的扩张型心肌病患者, 给予辛伐他汀 5~10 mg/d 治疗 3 个月。与对照组比较, 辛伐他汀治疗使左室心功能明显改善。我们也观察了慢性心力衰竭患者在常规治疗的基础上加用辛伐他汀治疗的疗效, 并证实辛伐他汀能使影响心功能的细胞因子如肿瘤坏死因子、白介素-6 浓度明显降低, 并有利于心功能的改善。

他汀类可以减少急性冠状动脉事件的发生, 而后者可加速心力衰竭的发展。对于冠心病患者给予他汀类治疗, 可获得延缓心力衰竭发展的作用。北欧辛伐他汀生存研究(4S)已得出类似的结论。他汀类能显著降低 LDL-C 和 VLDL-C, 继而能减轻心力衰竭时的炎症反应, 从而延缓心力衰竭的发展。

一些回顾性的、非随机的试验或事后分析结果表明, 他汀类对心力衰竭可能有益处。在 4S 研究中, 心力衰竭患者的死亡率在辛伐他汀组为 25.2%, 而安慰剂组为 31.9%; 在老年氯沙坦评估研究中, 11% 接受他汀类治疗, 其死亡率(10.6%)较非他汀组(17.6%)显著降低。在血管紧张素 II 受体拮抗剂氯沙坦治疗心肌梗死的试验中, 在 2 年的随访期, 他汀治疗可以显著降低死亡率。关于他汀类对于心力衰竭的治疗益处尚需大规模的随机对照临床试验证实。

他汀类治疗对心肌的电生理可能也产生有益的作用。在 4S 和 LPID 研究中, 他汀类治疗后, 心脏猝死的相对危险性下降 20%。提示他汀类治疗具有直接或间接的抗心律失常作用, 防治室性心律失常, 因而减少心脏猝死。这种假说首先是 Suittter 等进行了评价, 他们观察了 78 例冠心病患者, 因为室性心动过速/心室颤动(VT/VF)已接受植入型心脏除颤起搏器(ICD)治疗, 服用他汀治疗者 VT/VF 复发明显低于未服用者。

在抗心律失常与植入性除颤器比较(AVID)试验中, 在 ICD 组共计 362 例, 有 279(77%)例患者未服降脂药物治疗, 而另有 83 例(23%)在早期持续服用了降脂药物(绝大多数服用他汀类)治疗。AVID 是一前瞻性、多中心、随机对照试验。受试者为 VT/VF 伴晕厥心肺复苏成功者、持续性 VT 伴左室射血分数 $\leq 40\%$ 并有血流动力学失代偿症状。结果表明, 服降脂治疗组 VT/VF 发作的危险性降低 40%, 全因死亡率降低 36%, 心脏死亡率的危险性降低 39%。该研究支持降脂治疗(他汀类)具有抗心律失常的作用。

他汀类抗心律失常的作用机制尚不清楚, 可能与下列因素有关: (1)延缓斑块进展或促进斑块消退。(2)稳定斑块。(3)改善冠状动脉内皮功能, 减轻心肌缺血。(4)抗氧化作用, 减少氧自由基对心肌损伤。(5)改善对心脏植物神经控制功能。

尽管冠心病患者的治疗得到了长足发展, 但仍有许多貌似健康的冠心病患者突然死亡而无任何先驱症状。现有的筛查和诊断措施也并不足以在死亡事件发生前鉴定出此类患者。为了更好地在临床上全面正确地评估心血管高危个体, 最近世界各国 50 余位心血管专家共同呼吁确立有关心

血管高危个体的新定义: 易损患者。其病理基础是由三部分组成, 即易损斑块(指易破裂的斑块)、易损血液(指易形成血栓的血液)和易损心肌(指可能发生严重心律失常的心肌)。并倡导以此建立个体危险分析的新策略。这一新概念的创立, 必将带来相关的新举措。虽然, 易损患者的鉴定是当前临床医师面临的极大挑战, 但已有大量的证据充分表明, 他汀类药物在易损患者防治(即冠心病整体防治)中能发挥良好的积极作用。所以, 我们不应将他汀类药仅视为预防冠心病的主要药物, 而更应认识到这类药物在冠心病各阶段的治疗中起着十分重要的作用。

思考多选题

1. 冠心病的重要危险因素有:
A. 吸烟; B. 血脂异常; C. 高血压; D. 糖尿病。
2. 他汀类在临床应用的目的是:
A. 防治冠心病; B. 降低总胆固醇; C. 降低甘油三酯; D. 升高 HDL-C。
3. 他汀类治疗可降低心脏猝死发生的危险, 其作用机制很可能是:
A. 抗心律失常; B. 改善心室重塑; C. 稳定易损心肌; D. 缓解心肌缺血。

(收稿日期: 2004-01-08)

(本文编辑: 宁田海)



本栏目由辉瑞制药有限公司赞助

·论著摘要·

美托洛尔治疗慢性心力衰竭的临床观察

赵秋线 白志生 郑广生 王宏斌 杨朴 李琰

本研究旨在观察慢性心力衰竭(心衰)患者在应用美托洛尔对心功能、住院率、病死率的影响。

1. 资料和方法: (1) 病例来源: 2000 年 1 月至 2002 年 3 月, 收住院心衰患者 164 例, 心功能均为 II ~ IV 级, 其中男性 83 例, 女性 81 例, 冠心病 108 例, 扩张性心肌病 24 例, 高血压性心脏病 32 例, 随机分为治疗组和对照组; 治疗组与对照组冠心病、扩张性心脏病、高血压性心脏病分布均衡, 具有可比性。并剔除合并低血压[静息平卧时血压 $< 90/60$ mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)]、病态窦房结综合征、二度以上房室传导阻滞、支气管哮喘、严重肝肾功能不全患者。入选后查心电图、心脏 B 超(左室舒张末期径及左室射血分数)、胸部 X 线(心胸比例)、血脂、血糖、肝功能、肾功能及血、尿常规等并记录患者心率及血压。1 年后再次复查上述项目。(2) 给药方法: 在强心剂、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂等治疗心衰的基础上, 治疗组加用美托洛尔(商品名: 倍他乐克, 阿斯利康公司产品), 根据心功能状态, 起始剂量为 6.25 ~ 12.5 mg, 每日 2 次, 5 ~ 7 d 调整剂量 1 次, 直至最大耐受量(心率不低于 50 次/min, 血压不低于 90/60 mm Hg); 心功能 IV 级者待病情稳定后再加用美托洛尔。(3) 疗效判断: 显效: 心功能改善 2 级; 有效: 心功能改善 1 级; 无效: 心功能无变化或恶化者。(4) 统计学方法: 所有数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 疗效比较用 χ^2 检验, 治疗前后和组间心功能指标比较采用配对 t 检验。

2. 结果: (1) 两组疗效比较: 治疗组显效者 48 例, 有效者 16 例, 无效者 16 例, 总有效率达 80%。对照组显效者 28

例, 有效者 14 例, 无效者 38 例, 总有效率为 52.5%。(2) 两组治疗前后左室射血分数比较: 治疗组左室射血分数治疗前为 $(31 \pm 12)\%$, 治疗后为 $(52.00 \pm 0.16)\%$; 对照组治疗前为 $(32 \pm 15)\%$, $(36 \pm 10)\%$; 治疗组治疗后与治疗前及对照组比较差异有显著性 ($P < 0.05$); 对照组治疗后与治疗组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。(3) 两组再次住院率、病死率比较: 治疗组再入院率为 35% (28 例), 对照组为 55% (44 例); 治疗组死亡率为 7.5% (6 例), 对照组为 18.8% (15 例); 两组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$)。(4) 对美托洛尔的耐受性: 能耐受 75 mg 的患者占 82.5%, 能耐受 100 mg 者占 10%, 能耐受 125 mg 者占 7.5%。两组治疗前后血脂、血糖、肝功能、肾功能及血、尿常规均无明显变化。

3. 讨论: 通过对 160 例心衰患者 2 年的随机分组对照观察, 结果显示治疗组心功能改善显效者达 60%, 有效者达 20%, 总有效率达 80%, 住院时间缩短, 再次住院率减少 36%, 病死率降低达 60%。患者左室射血分数提高与对照组比较均有显著性差异。与有关文献报道相比, 我们所观察到的病死率降低较高, 可能与我们样本量少、观察时间短有关。另外, 我们使用的最大耐受剂量与有关文献报道的 200 mg 仍有距离, 有待于进一步的研究观察。

(收稿日期: 2003-06-27)

(本文编辑: 宁田海)