

文章编号: 1672-3384 (2006)-02-0026-03

## 急性冠脉综合症的调脂治疗现状和进展

【作者】 陈红 任景怡

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R541.4; R972.6

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (ACS) 主要包括不稳定性心绞痛和急性心肌梗死 (AMI)。在美国每年至少有 140 万人因 ACS 而住院治疗。虽然近年来有关 ACS 的治疗取得了巨大进展, 但 ACS 后再发心血管事件的危险性仍然较高, 特别是 ACS 发病后的 30d 内是心血管不良事件的高发时期。中国 ACS 患者住院期间包括死亡在内的不良心血管事件的发生率可达 18.8%<sup>[1]</sup>。6 个月内死亡、再发 AMI 或不稳定性心绞痛的危险性也高达 20%。经皮血管成型术或外科手术虽然可以有效地治疗和 ACS 相关的血管损伤, 缓解 ACS 的症状, 但不能根治冠状动脉粥样硬化的病理进展。研究证明 ACS 后再发 AMI 等心血管事件不是由造影所见的最严重的血管狭窄病变, 而主要是由于富含脂质的动脉粥样硬化 (AS) 斑块破裂所致, 所以成功的冠脉有创治疗仅能使 ACS 后缺血事件的危险性下降 20%。Robbert 等<sup>[2]</sup>在最近的新英格兰杂志上发表的研究结果则认为, 与急性期积极抗凝和降脂治疗相比, 早期积极地介入血管成型并不能减少 1 年内主要心血管事件的发生率 (包括死亡、非致死性心肌梗死或心绞痛的住院率)。所以为进一步改善临床预后, ACS 患者除需有创冠状动脉血管成型术外, 还需采取稳定易损斑块, 减少斑块破裂的措施。最近完成的 ESTABLISH 研究发现和单纯经皮血管成型术 (PCI) 相比, PCI 后加用他汀类药物可以明显减少 ACS 患者 6 个月时的斑块体积<sup>[3]</sup>。

他汀类药物, 也叫 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, CARE、4S、LIPID 等大规模的二级预防研究证实长期使用此类药物可以明显降低冠

心病人的心血管危险性。但已完成的二级预防研究入选的均是 ACS 3~6 个月后稳定的冠心病患者, 因此 ACS 早期高危阶段使用他汀类药物的利与弊至今仍是临床研究的热点。

AS 是涉及血脂、血管内皮、炎症细胞、凝血系统和血管平滑肌 (量) 异常的一个复杂的病理过程。血管内皮功能异常被认为是 AS 最早的病理改变。炎症反应在 AS 进展、不稳定斑块破裂和 ACS 的发生过程中起了主要作用。不稳定斑块破裂导致凝血机制和血小板的激活, 诱发血栓形成, 最终发生 ACS。近年来的一系列研究提示他汀类药物具有抑制炎症反应、改善血管内皮功能、抑制血小板功能、促进血栓溶解、并能改善 AS 斑块成分和几何形状从而稳定斑块的作用, 因此从理论上他汀类药物具有迅速减少 ACS 早期高危阶段心血管事件发生率的可能性。

两个大型的观察性研究支持上述理论推断。瑞士的 RISKS-HIA 研究包含了近 2 万首次 AMI 的患者, 该研究发现住院期间接受和未接受他汀类药物治疗的患者 1 年期间死亡率分别为 3.7% 和 5.0% ( $P=0.001$ )<sup>[4]</sup>。Aronow 等<sup>[5]</sup>分析 GUSTO 和 PURSUIT 研究中的 AMI 患者也发现住院期间使用降脂药物的患者 6 个月时的死亡危险性较未用者降低 33% ( $P=0.023$ )。以上结果提示尽早使用他汀类药物可以明显降低 ACS 患者的死亡率。但由于存在相反的观察结果, 加之观察性研究本身的缺陷, 所以观察性研究的结果有一定的局限性。

已有 6 个设计严格的随机临床试验进一步探讨了 ACS 高危期使用他汀类药物的有效性和安全性

(见表1)。MIRACL 研究中 3086 例 ACS 患者随机接受阿托伐他汀 80mg/d 或安慰剂治疗 4 个月，而 PROVE-IT 研究是观察他汀类药物对 ACS 影响的第一个“头对头”的大型临床研究，共入选 4100 例 ACS 患者，主要比较普伐他汀 40mg/d 和阿托伐他汀 80mg/d 对临床预后的影响。这两个研究发现阿托伐他汀 80mg/d 可以明显减少 ACS 后的不良心血管事件，其中包括可以减少脑卒中的风险，经大剂量他汀类药物治疗 4 个月后脑卒中的绝对危险可降低 0.8% (MIRACL 研究结果)。PROVE-IT 研究还发现无论 ACS 患者的年龄、总胆固醇水平、是否合并高血压或糖尿病均可从阿托伐他汀 80mg/d 的治疗中获益。和采用大剂量他汀类药物治疗的 MIRACL 和 PROVE-IT 研究结果不同，使用中等剂量的 FLORIDA 研究 (氟伐他汀 80mg/d 和安慰剂)、PACT 研究 (普伐他汀 20~40mg/d 和安慰剂) 以及 PRINCESS (西力伐他汀 0.4mg/d 和安慰剂) 均未获得阳性结果。上述研究提示只有大剂量他汀类药物的强化治疗才能更有效地改善 ACS 患者的临床预后。

目前尽管各种指南均把调脂治疗作为冠心病一级预防和二级预防的重要策略，并提议根据患者的危险因素分层结果确定调脂治疗方案。对于 ACS 患者指南建议尽快检测血脂水平，并尽早使用他汀类药物，但并未规定开始用他汀类药物的具体时间。为探讨 ACS 时强化降脂治疗的起效时间，确定最佳给药时间，最近 Kausik 等<sup>[6]</sup> 又进一步分析了 PROVE-IT 研究，结果发现治疗 30d 后，强化组和

标准治疗组复合终点的发生率分别为 3% 和 4.2%，强化治疗组心血管事件的危险性较标准治疗组降低 28% ( $P=0.046$ )。Saab 等<sup>[7]</sup> 对 2523 例 ACS 患者的研究也支持应尽早使用他汀类药物，他们发现和入院 24h 以后开始用他汀类药物的患者相比，24h 之内开始用药者，心力衰竭和主要心血管不良事件的发生率，以及心跳骤停、休克的发生率明显降低。上述研究结果提示 ACS 患者应该尽早，最好能在入院 24h 之内开始强化他汀类治疗，以期更早获益。2002 年 ACC 关于非 ST 段抬高的 ACS 患者的指南建议对 LDL-C 水平  $>130\text{mg/dL}$  的患者应于入院后 24~96h 之内开始他汀类药物治疗，出院后仍需继续使用。2004 年 ACC/AHA 建议对 ST 段抬高的 ACS 患者应该于出现症状 24h 之内检测血脂，并建议无论 LDL-C 水平的高低和是否知道其水平均应在住院期间开始大剂量他汀类药物治疗。尽管修正后的美国成人胆固醇教育计划 (2004 年) 认为将 ACS 患者 LDL-C 水平降至  $70\text{mg/dL}$  可获得更大的临床益处，但至今美国成人胆固醇教育计划以及 ACC/AHA 有关 ST 段抬高和不抬高的 ACS 患者的诊治指南都仍推荐 LDL-C  $<100\text{mg/dL}$  为 ACS 患者 LDL-C 的治疗靶标。

治疗依从性是决定冠心病患者临床疗效的重要因素，研究提示 ACS 患者开始他汀类药物治疗越早，其后治疗依从性也越好。PREVENIR 研究发现住院期间开始用他汀类药物的患者出院后 6 个月的依从率可达 95%，而出院后才开始他汀类治疗的患者依从性仅 18%。Charles 等<sup>[8]</sup> 的研究也显示了相似

表 1 ACS 患者早期使用他汀类药物临床试验一览表

试验 (发表年代)	治疗药物	随访年限 (月)	样本量 (例)	结果
MIRACL (2001)	安慰剂或阿托伐他汀	4	3086	阿托伐他汀降低主要终点 16% ( $P=0.048$ ) 和脑卒中危险性 50% ( $P=0.045$ )
FLORIDA (2002)	安慰剂或氟伐他汀	12	540	主要终点无明显差异
PROVE-IT (2004)	普伐他汀或阿托伐他汀	24	4162	阿托伐他汀降低死亡率和 AMI 18% ( $P=0.06$ )
A to Z (2004)	安慰剂或辛伐他汀	4	4496	无明显差异
PACT (2004)	安慰剂或普伐他汀	1	3408	无明显差异
PRINCESS (2004)	安慰剂或西力伐他汀	3	3605	无明显差异

的结果。此外研究也提示 ACS 早期开始强化他汀类药物治疗有很好的经济学效益。为评价 ACS 接受短期强化降脂治疗的经济学效益,最近加拿大学者 Casciano 等<sup>[9]</sup>对 MIRACL 研究的数据进行了分析,他们认为 ACS 患者发病后 96h 内接受强化治疗具有较好的效价比。

大剂量他汀类药物的治疗过程中应关注用药的安全性。在 MIRACL 和 PROVET-IT 两个研究中服用了阿托伐他汀 80mg/d 的约 3500 位 ACS 患者均未出现横纹肌溶解症,显示了良好的安全性,但上述的被研究人群和日常医疗实践中的患者有许多不同点,例如排除了部分发生疾病的高危人群等。另外高剂量阿托伐他汀导致肝脏转氨酶升高的比例明显增高也不容忽略。所以在临床实践中,医生必需首先了解治疗对象是否合并存在对大剂量他汀类药物耐受性降低的临床情况,例如高龄、体型瘦小、正在服用干扰他汀类药物代谢的药物(例如环孢素、大环内酯类抗生素、钙离子拮抗剂、华法令等),确定患者是否适用该疗法。用药前除了解主要血脂参数外,还应检查肝脏转氨酶和磷酸肌酸激酶的水平,在用药过程中,特别是治疗的前 4~8 周应监测药物的不良反应。

#### 【参考文献】

- [1] Chinese Coordinating Center of OASIS Registry. The clinical characteristics of acute coronary syndrome in China. *Chin Med J*, 2002, 115: 1123-1126
- [2] Robbert J de Winter, Fons Windhausen, Jan Hein Cornel, et al. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. *NEJM*, 2005, 353: 1095-1104
- [3] Shinya Okazaki, Takayuki Yokoyama, Katsumi Miyauchi, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 2004, 110: 1061-1068
- [4] Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA*, 2001, 285: 430-436
- [5] Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*, 2001, 357: 1063-1068
- [6] Kausik K Ray, Christopher P Cannon, Carolyn H McCabe, et al. Early and Late Benefits of High-Dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results From the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 1405-1410
- [7] Saab FA, Fang J, Kline-Rogers E, et al. Early statin administration in patients presenting with acute coronary syndrome is associated to delayed lafter 24 hours J admission. *Circulation*, 2004, 110: III-498
- [8] Smith ES, Christopher P. Early Initiation of Lipid-Lowering Therapy for Acute Coronary Syndromes Improves Compliance With Guideline Recommendations: Observations From the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes (OPUS-TIMI 16) Trial. *Am Heart J*, 2005, 149: 444-450
- [9] Casciano1 R, Tarride2 JE, Breton2 MC, et al. A pharmacoecomic evaluation of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (miracl) study in Canada. *Can J Clin Pharmacol*, 2004, 11: e179-e190

## 欢迎订阅《实用医药杂志》

《实用医药杂志》是经中华人民共和国新闻出版总署批准的国家综合性医学期刊(刊号:ISSN 1671-4008, CN37-1383/R),国内外公开发行。

本刊为《中国核心期刊数据库收录期刊》、《中国学术期刊统计源期刊》,中国图书馆收藏期刊。

《实用医药杂志》设临床研究、基础研究、药学与临床、病例报告、护理、中医中药、预防医学·卫生学、图书情报、综述与讲座、卫生事业管理等栏目。

本刊为月刊,大 16 开本,128 页码,彩色封面及插页精印,全年 12 期。国内定价:每册 10 元。

地址:济南市段店南路 217 号

邮编:250022

电话:0531-88371963

Email:SYYY@163169.net