

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0001-05

《血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用的中国专家共识》解读

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.4

【文献标识码】 B

1 为什么要制订《血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用的中国专家共识》?

1977年施贵宝公司科学家 Ondetti 等根据血管紧张素转换酶 (ACE) 底物的化学结构推测设计出 ACE 的活性部位模型, 1981 年全球第一个血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 类药物卡托普利 (开博通) 上市并用于治疗高血压, 被列入降压药物之一。20 多年来对肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的认识不断深入及 ACEI 的临床应用日益扩展, 目前 ACEI 已不仅是降压药物, 还是心血管包括脑血管及肾血管疾病等靶器官的保护药物。从 20 多年中所获得的大量循证医学证据充分说明 ACEI 治疗心血管病的价值。ACEI 已被推荐用于高血压、慢性心力衰竭、冠心病、心肌梗死、糖尿病、慢性肾病、脑卒中等高危人群的一级和 (或) 二级预防, 并写入国内外的权威性指南中。在最新 (2007) 欧洲高血压指南中, ACEI 获得心力衰竭、左室功能异常、心肌梗死后、糖尿病肾病、非糖尿病肾病、左室肥厚、严重动脉粥样硬化、蛋白尿或微量蛋白尿、心房颤动和代谢综合征等共 10 项优先适应证, 远远多于其他类别的降压药物, 而且左室功能异常和非糖尿病肾病 2 项优先适应证为 ACEI 所独有, 这些推荐说明 ACEI 循证医学证据不断积累, 临床适应证越来越宽广。但是在临床实践与指南之间仍存在很大的差距。在指南明确列出 I 类适应证即已证实对这类患者肯定有益、有用和有效 (除非患者有 ACEI 禁忌证) 应当应用的情况下, ACEI 在日常临床实践中应用仍远远不够而且剂量

不足, 疗程不长, 都不足以降低患者心血管事件及死亡的目的。中国专家共识的编写目的在于将 ACEI 用于心血管疾病的理念以及在不同临床情况下应用的证据和使用方法等归纳为一个共识性文件。尽管讨论中某些问题有分歧, 但经反复讨论, 求同存异, 最终达成一致。共识可供临床医师治疗和预防用药决策时参考, 以进一步改善我国广大临床工作者临床应用 ACEI 状况, 使其用时剂量足够, 可以达标, 疗程足够, 可以减少心血管事件, 达到降低心血管死亡和总死亡率的目的, 还病人以健康的人生。

中国专家共识文件是由中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编委会指定的专家组, 在认真分析 ACEI 临床应用循证医学证据的基础上, 结合我国具体情况, 并以欧洲心脏病学会关于 ACEI 在心血管病应用的专家共识 (2004) 为蓝本, 经充分讨论, 核实所有的上百篇文献, 又补充 2004 年后 ACEI 的新试验, 并删除欧洲 ACEI 指南中我们认为不合适的内容如猝死等, 增加了如急性心肌梗死中未列出非 ST 段抬高型心肌梗死等章节, 使之较欧洲 ACEI 共识更科学、更先进和实用。初稿完成后, 专家组又逐条认真反复讨论, 历经 6 次, 前后 1 年, 并征求了内分泌、肾脏等相关学科专家的意见而达到目前的版本。

2 共识中推荐内容的类别及证据水平 ABC 的含义是什么?

目前国际及国内关于某一诊疗措施包括药物或器械操作诊疗技术, 对于适应证推荐类别与不推荐的类别及其推荐强度或不推荐的根据都采取

基本上统一的表达方式,即推荐类别分为Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类。

Ⅰ类:指已证实和(或)一致认为某诊疗措施有益、有用和有效。

Ⅱ类:关于某诊疗措施有用性和有效性的证据尚不一致或存在不同的观点。其中又分:Ⅱa类指有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效;Ⅱb类指有关证据和(或)观点尚不能充分说明有用和有效。

Ⅲ类(此类实为不推荐):已证实或一致认为某诊疗措施无用和无效,在有些病例中可能有害,不推荐使用。

证据水平的分级:指证据来源。A级水平为证据来自多项随机临床试验或多项试验的汇总分析;B级水平为证据来自单项随机临床试验或多项非随机研究;C级水平为专家共识(或)证据来自小型研究。在有些指南中C级还包括注册研究。

3 ACEI作用机制有何新认识,药理作用有何特点?

3.1 ACEI是通过竞争性地抑制ACE而发挥作用的一类药物。ACE在人体内2个系统中名称不同,实为同一个酶,即在RAAS系统中称为血管紧张素转换酶,使血管紧张素Ⅰ(AngⅠ)转换为血管紧张素Ⅱ(AngⅡ);在激肽释放酶-激肽系统(KKS)中称为缓激肽酶,作用是分解缓激肽为无活性的肽类物质。

3.2 高血压及相关的心血管病的发生发展中,RAAS过于激活起到关键性作用,即在血管亚临床慢性炎症反应的始发和进展中起中心调节作用,而慢性炎症则被认为是发生动脉粥样硬化的重要机制,RAAS过于激活时的最重要效应因子为AngⅡ,它是在ACE作用下由AngⅠ转化形成的。通过与其受体AT1结合产生生物学效应,发生氧化应激、炎症、损害内皮功能、血管收缩、血栓形成、醛固酮分泌及细胞基质增殖等作用,继而发生心脑血管损害及临床事件。发生靶器官损害及临床事件又加重RAAS激活,在一定时间和程度上形成恶性循环。

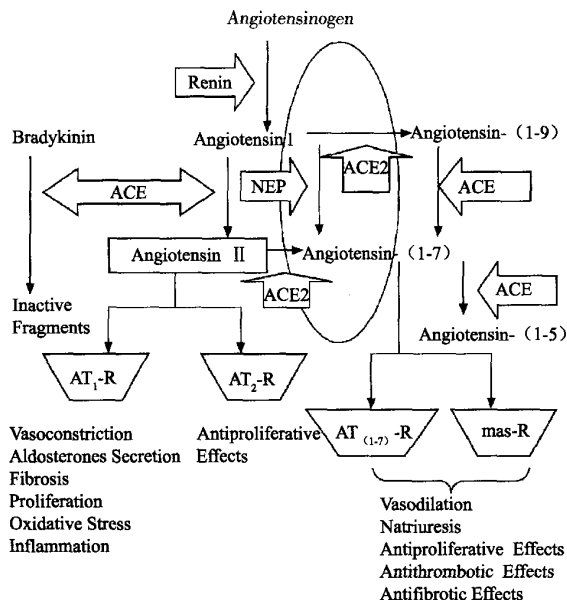
3.3 循环RAAS与组织RAAS的认识,在治疗上有什么重要意义?

体内RAAS是个庞大系统,有循环RAAS及组织RAAS(局部RAAS)之分。据研究显示,循环RAAS只占总RAAS的10%~15%,起短期作用,即醛固酮分泌和水盐重吸收以维持血压等血液动力学,并有血管收缩及心脏正性变时与致心律失常作用;组织RAAS(经自分泌与旁分泌)占总RAAS 85%~90%,起长期作用,即引起肾小球内高压、基质增生、血管肥厚、心脏肥厚等。在临床应用ACEI时,为控制血压,只要抑制循环RAAS,给予降压剂量,几周时间往往可以达到目的,但对于已有损伤的脏器,则要使用更大剂量ACEI及很长的时间才能抑制组织RAAS的过于激活而起到靶器官保护作用。

3.4 ACEI品种很多,各种ACEI制剂的作用机制相同,故可能有类效应,例如对于降血压及慢性心力衰竭的治疗。但是各种制剂与组织中ACE结合的亲和力不同,药代动力学特征也有差别,因此有研究认为会导致组织浓度的明显差异和不同临床效果。然而,由于这个差异的临床相关性缺乏头对头(高亲和力与低亲和力ACEI)临床研究来证实,所以对ACEI制剂的选择和剂量多以临床结果为基础。

3.5 对ACEI在RAAS和KKS中的作用有何新的认识?

近年RAAS中两个新认识,即①血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)],这是血管紧张素家庭的重要成员,既往认为是AngⅡ的无活性代谢产物,而近年认为Ang-(1-7)是RAAS中重要的七肽生物活性肽。通过其特异受体介导(MAS)而产生生物活性作用,并有其特有阻滞剂。Ang-(1-7)的生物学作用为血管扩张、抗增殖、纤溶增强及抗氧化应激,并与缓激肽起协同作用;②ACE系中发现一个新酶—ACE2,这个酶与心脏功能有关,机制还不清楚,但在ACEI作用新认识中,发现ACE2可使AngⅡ变为Ang-(1-7),而ACEI可兴奋ACE2加速Ang-(1-7)形成。结合对ACEI在RAAS和KKS中作用的两点新认识,Ferrario CM等在Am J Cardiol(2006, 98: 121-128)发表的文章中作了清楚阐述,见图1及图2。



Ferrario CM, Strawn WB, Am J Cardiol 2006; 98; 121-128

图1 对RAS和KKS的全新认识

简要地说, ACEI对RAAS及KKS双系统中作用不同, 但有相关性。

对RAAS作用环节 ①抑制ACE, 减少Ang II; ②因Ang I浓度升高, 经RAAS中另一个酶——中性肽内切酶将Ang I裂解2个肽生成Ang-(1-7); ③Ang-(1-7)经ACE分解为无活性的肽Ang-(1-5), 而ACEI抑制ACE, 阻断无活性肽Ang-(1-5)的裂解, 而增加Ang-(1-7)浓度; ④ACEI能兴奋ACE2, 而促进Ang II变为Ang-(1-7)。

ACEI在KKS中, 由于抑制缓激肽降解为无活性物质, 从而增加缓激肽(BK)浓度。BK经BK B2受体结合, 产生生物学效应, 如血管扩张、升高NO、前列环素、内皮超极化因子(EDHF), 并升高tpA(组织纤溶酶原激活剂)。

由BK2受体结合的生物学效应与Ang-(1-7)与受体结合介导的生物学效应协同, 拮抗Ang II与其AT1受体结合的氧化应激, 血管收缩, 组织增殖, 血栓形成等作用(如协同作用足够强), 从而达到保护靶器官, 减少心血管事件的作用。

4 ACEI临床应用中注意哪些副作用、禁忌证及药物相互作用?

4.1 常见副作用

4.1.1 干咳 尤其见于吸烟、呼吸道炎症及空气污染环境下的病人。一般夜间加重, 重者停药1周后基本消失。

4.1.2 低血压 尤其合并应用大剂量利尿剂或慢性心力衰竭等高血浆肾素活性的患者。

4.1.3 高钾血症 常见于慢性心力衰竭、老年、肾功能受损、糖尿病、补充钾盐或合用保钾利尿剂、肝素或非甾体抗炎药(NSAIDs)的患者。

4.1.4 急性肾功能衰竭 ACEI用药初2个月内可增加尿素氮或肌酐水平, 升幅<30%为预期反应, 可继续治疗; 若肌酐上升过高(升幅>30%~50%)为异常反应, 提示肾缺血, 应停药, 查找缺血病因, 设法排除, 待肌酐正常后再用。肾功能异常患者使用ACEI以选用经肝肾双通道排泄的ACEI为好。当肌酐>265μmol/L(3mg/dL)的患者宜慎用ACEI。

4.1.5 偶见血管神经性水肿, 可致命。

4.2 主要禁忌证

为双侧肾动脉狭窄、妊娠、ACEI过敏, 血管性水肿及左室流出道梗阻(如主动脉瓣狭窄及梗阻型肥厚性心脏病)等。血钾或肌酐异常增高亦不宜使用。

4.3 在临床应用中应注意哪些药物相互作用?

尤其患者有多种疾病, 服药种类较多时更应注意其不利的药物相互作用, 而利用药物之间有利的相互作用。

4.3.1 不利的相互作用 抗酸药物可降低ACEI生物利用度, NSAIDs可减少ACEI的血管扩张效应。保钾利尿剂、钾盐或含高钾的低盐替代品可加重ACEI引起的高钾血症, 故应避免此类组合。但ACEI与螺内酯合用对严重心力衰竭治疗有益, 需临床严密监测。ACEI可增加血浆地高辛或血锂水平; 与促红细胞生成素(EPO)并用时, 可能影响EPO疗效。有研究显示, 心力衰竭患者同时服用水杨酸盐会降低ACEI的有效性, 但也有汇总分析表明阿司匹林并不减少ACEI效益。

4.3.2 有利的药物相互作用 ACEI常与其他降压药

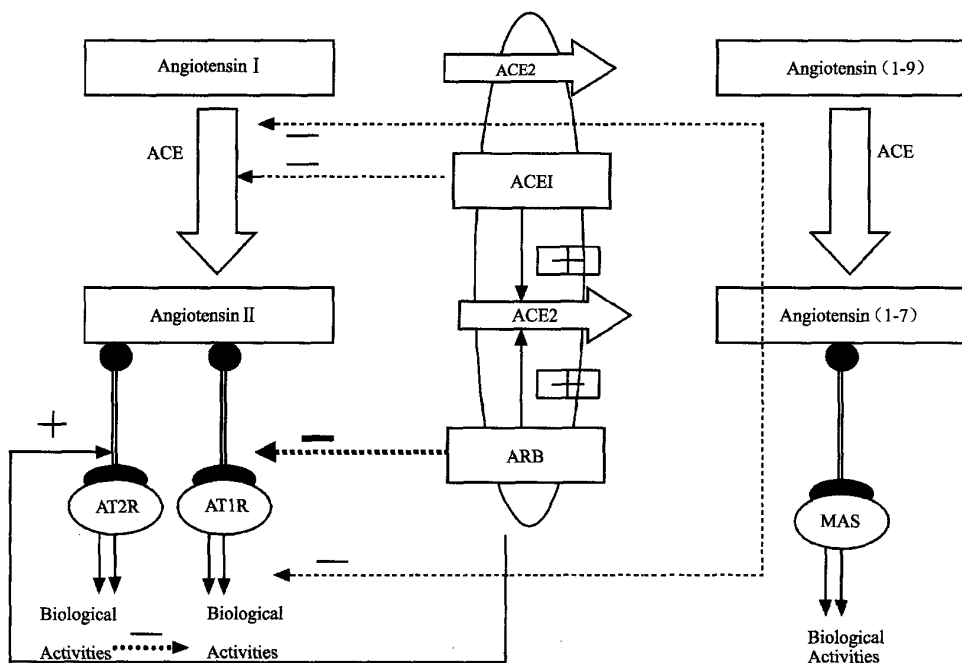


Fig.1 From angiotensin I to angiotensin (1-7): effect of drugs. This scheme illustrates the interactions between angiotensins, their forming enzyme and receptors. Solid and dashed lines indicate a positive or negative influence, respectively. Angiotensin-converting enzyme (ACE) and its homologue ACE2, AT1R and AT2R are angiotensin II type 1 and type 2 receptors, Mas is Ang (1-7) receptor, ACEI is ACE inhibitor and ARB is AT1R blocker.

Shlomo keidar, et al. Cardiovascular Research. 2006, In Press

图2 对ACE2的新认识

物联用治疗高血压，尤其是与噻嗪类利尿剂联用，除增强降压效果外，还可减少利尿剂引起的高肾素血症以及对尿酸及血糖的不良影响，而排钾利尿剂则可拮抗ACEI的高钾倾向。ACEI与二氢吡啶类钙通道阻滞剂联用治疗高血压，可加强降压作用并增加抗动脉粥样硬化和靶器官保护作用。治疗慢性心力衰竭时，ACEI和 β 受体阻滞剂有协同作用。

5 ACEI有哪些明确的临床适应证？

ACEI在多种心血管疾病及相关疾病中至目前为止已扩展到10项优先应用的适应证。在原先美国JNC-7中ACEI除了降低血压以外，只有6项强适应证，即慢性心力衰竭、无症状左室功能异常、急性心肌梗死后、冠心病及心血管病事件高危患者、糖尿病肾病、脑卒中。而最近2007欧洲高血压指南中又增加了左室肥厚、严重动脉粥样硬化、心房颤动和代谢综合征，从而达到10项优先适应证，远远多于其他类别的降压药物。而且前面已指

出，左室功能异常和非糖尿病肾病2项优先适应证为ACEI所独有。这些临床明确的适应证来自大规模随机临床试验或者荟萃分析，或有较充分的临床试验所证实。欧洲2007年高血压指南的发表受到国际国内心血管和相关领域专家的高度重视和评价。

6 小结

对于有明确ACEI适应证患者应积极使用，在临床实践中个人认为根据选用ACEI的目的是仅仅降低血压，还是保护靶器官降低心血管事件而选用药物品种、剂量和疗程。需记住3个合适或3RD，即：①Right Drug，合适药物（ACEI尽管有类作用如治疗慢性心力衰竭、降血压，但药代动力学、临床试验证据、组织亲和力、排泄途径等不同，在近12个ACEI中选哪个合适，需认真考虑）。②Right Dosage，合适剂量（降压常用ACEI起始剂量，只需抑制循环中过于激活的RAAS即可，但保护靶器官抑制组织中过于激活的RAAS则剂量要

大,一般为降压剂量的2~4倍,甚至更高)。^③ Right Duration,合适疗程(ACEI降压一般3~4周即能多数降低血压,但保护靶器官减少心血管事件需几年,在Europa中为2年,其他试验中也相似)。

【参考文献】

[1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.

血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识. 中华心血管病杂志, 2007, 34 (2): 1

[2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005年修订版). 2005

[3] ESH/ESC Task Force Members, A.Vahanian, G. Maneia office. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension, 2007, 25: 1105-1187

文章编号: 1672-3384 (2007) -05-0005-06

《中国成人血脂异常防治指南》药物治疗部分解读

【作者】 赵水平

中南大学湘雅二医院 (长沙 410011)

【中图分类号】 R976.2

【文献标识码】 B

近10年来,国内外关于血脂异常的防治研究取得很大进展,为制定《中国成人血脂异常防治指南》(以下简称“指南”)打下了良好的基础。血脂异常主要是以胆固醇升高作为动脉粥样硬化的主要致病因素,“指南”必须涉及如何防止血脂异常者发展为冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病,也涉及如何对已有冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病的患者进行调脂治疗。本文对“指南”中的药物降脂部分进行解读。

1 临床试验证实降低胆固醇有益于冠心病防治

降低胆固醇防治冠心病的临床试验经历了较长过程,并记录了现代医学对冠心病认识的主要进展。从20世纪60年代开始,全世界范围进行了许多有关降低胆固醇防治冠心病的研究,初步的结果表明,血浆胆固醇降低1%,冠心病事件发生的危险性即可降低2%。但是,由于缺乏强有效降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的药物,那时的临床试验尚无法作出决定性结论。20世纪90年代采用新一代的强效降低LDL-C的药物,进行了一系列的临床试验,取得了巨大的成就。表明降低胆固醇能有效地降低冠心病的发生率和死亡率,确定了降

低LDL-C在冠心病防治中的重要地位。

1.1 大幅度降低胆固醇能阻断或逆转动脉粥样硬化病变进展

以往从临床的角度验证动脉粥样硬化斑块进展或消退,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降低LDL-C后的作用。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。

血浆胆固醇尤其是LDL-C升高是动脉粥样硬化发生、发展的必备条件。LDL-C低于2.1mmol/L(80mg/dL)的动物一般不发生动脉粥样硬化。最新的系列冠脉内超声(IVUS)检测研究表明,当血浆LDL-C<1.9mmol/L(75mg/dL)时,动脉粥样硬化斑块的进展即可停止。

冠脉内超声检查能较客观地测量斑块的总容积,且能准确评估斑块的变化。降脂治疗逆转动脉粥样硬化研究(REVERSAL)是一项在美国34个社区及医疗中心开展的随机双盲研究。654例年龄在34~78岁的症状性冠状动脉疾病患者参加了此研