

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0004-04

CCSPS 为我国冠心病预防提供循证医学证据

【作者】 胡大一

北京大学人民医院 (北京 100044)

【摘要】 中国冠心病二级预防研究 (CCSPS) 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的长期随访临床试验, 也是中国首次进行的调脂干预进行冠心病的二级预防临床试验, 其结果对更好进行我国冠心病的预防提供了本土证据。

【关键词】 循证医学; 心血管疾病; 预防

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 B

中国冠心病二级预防研究 (CCSPS), 是中国首次进行的调脂干预进行冠心病的二级预防临床试验, 其结果对更好进行我国冠心病的预防提供了本土证据。

2004 年公布的中国城乡居民健康营养调查显示, 我国有高达 3.5 亿的烟民, 9 亿人被动吸烟, 高血压患者 1.6 亿, 血脂异常患者 1.6 亿, 糖尿病和糖尿病前期人数 4000 万, 肥胖人数 6000 万, 超重人数 2 亿, 这些都是心血管疾病重要危险因素。值得关注的是脑卒中在持续增长的同时, 心肌梗死患病与死亡率在急剧增长并且快速年轻化。1984~1999 年北京市心肌梗死患者死亡增加非常迅猛, 北京男性 35~44 岁心肌梗死的死亡率增加 154%, 校正后是 111%。

北京市心肌梗死患病和死亡风险增加迅猛, 而且特别迅速地年轻化, 77% 归因于胆固醇的增高。这不是指吸烟及高血压对冠心病的发生不重要, 中国是高血压大国, 吸烟很普遍, 但在这 15 年间变化不大。这段时间变化最大的是饮食, 当人们终于告别鸡蛋、肉凭票供应的年代之后, 没有重视饮食健康, 胆固醇在急剧地升高, 使心肌梗死患病及死亡率急剧上升和年轻化。北京成人胆固醇水平增加了 24%, 增加 $40\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, 大家都知道“1=2”的故事, 任何一个人群, 如果他的血脂增加 1%, 心肌梗死患病和死亡风险都增加 2%。所以中国面临双重挑战, 在继续抓好高血压控制的同时, 不失时机的重视胆固醇, 这是预防脑卒

中和心肌梗死这两个最重要的致残致死心血管疾病的非常关键的举措。

1 CCSPS 研究

CCSPS 研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的长期随访临床试验, 在中国 19 个省、自治区的 65 家临床协作医疗中心, 入选 4870 例中国冠心病心肌梗死后患者, 年龄 18~75 岁, 血清总胆固醇 (TC) 在 $4.40\sim 6.47\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($170\sim 250\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 之间, 甘油三酯 (TG) 水平不高于 $4.52\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($400\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)。4870 例患者随机分为 2 组: 血脂康组 ($n=2429$), 服用常规剂量血脂康胶囊 $1.2\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ (红曲发酵产物, 含有天然他汀及多种有益活性成分); 对照组 ($n=2441$) 服用安慰剂。平均随访 4 年, 最长达 7 年。研究终点: 非致死性心肌梗死及冠心病死亡 (致死性心肌梗死、冠心病猝死及其他冠心病死亡); 次要目标包括: ①其他心脑血管病事件; ②非心血管病事件 (癌症、意外伤亡、自杀等); ③经皮腔内冠脉成形术 (PCI) 及冠状动脉搭桥术 (CABG) 的需求; ④总死亡率。

与西方人群相比, 东方人群尤其是中国人的 TC 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平相对较低, 而 TG 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平又相对较高。本研究血脂入选也符合上述特征, 涵盖了绝大多数中国冠心病患者的血脂水平范围, 入选病例平均血脂水平为 TC $207\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, LDL-C $129\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, TG $164\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, HDL-C $46\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 。

研究证实了在这一人群中用血脂康常规剂量可满足地改善血脂。在基线血脂较低的情况下,血脂康治疗后仍然可以有效降低血清 TC 水平 13%, LDL-C 降低 20%, TG 降低 15%, HDL-C 升高 5%, 具有显著的统计学差异。

在一定程度的调节血脂后,血脂康可以有效降低中国冠心病患者再发冠心病事件 45.1% ($P<0.0001$), 其中急性心肌梗死危险减少 56% ($P<0.0001$), 非致死性急性心肌梗死危险减少 60.8% ($P<0.0001$); PCI/CABG 需求减少 33% ($P=0.0097$); 总死亡率降低 33% ($P=0.0003$), 冠心病死亡率降低 31% ($P=0.0048$)。在他汀类研究中首次发现减少肿瘤死亡危险 55% ($P=0.0137$), 降低肿瘤发生率 36% ($P=0.0501$)。经调脂治疗达到减少临床事件终点的目的。

CCSPS 研究中的不良反应很少,主要表现为胃肠道不适、过敏反应等,血脂康组发生 43 例次,对照组发生 39 例次 ($P=0.6842$)。实验室指标包括肝酶、尿素氮、肌酐、肌酸激酶 (CK) 异常者的比例在两组间也无差别,血脂康组无一例 CK 升高大于正常值上限 5 倍,未发生横纹肌溶解症。血脂康突出的安全性,保证了长期服用的顺应性。

2 心血管疾病的预防势在必行

动脉粥样硬化血栓形成发生发展的规律不同于传染性疾病,传染性疾病是单一、因果关系明确的致病因素导致的疾病,例如冠状病毒导致非典型性肺炎,结核杆菌导致结核病。动脉粥样硬化血栓形成是由不健康的生活方式作为源头,影响代谢指标的改变,形成多种与心血管疾病相关的危险因素。这些危险因素长期作用于动脉血管壁,导致内皮功能障碍和炎症在血管壁形成脂纹,进一步发展成斑块。

冠心病患者首发的临床症状是心肌梗死或猝死占一半左右,对这些患者显然应强调一级预防。另一半患者有多年的慢性心绞痛症状,但不发生致残致死后果,如果这些患者坚持采取二级预防措施,

可能多年稳定。介入治疗是冠心病患者重要治疗措施,对 ST 段抬高的急性心肌梗死 (AMI) 和高危的无 ST 段抬高的急性冠脉综合征 (ACS), 应及早介入干预,开通血管,挽救心肌,挽救生命。但这些都相当多的稳定的冠心病患者是否真正需要支架或搭桥?

现在看来症状稳定的斑块,任何一种支架,任何一种有创治疗都是破坏稳定性的。这些方法只是暂时性缓解症状,即使作了支架,仍然需要吃药,离不开他汀、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和阿司匹林。如果用药物控制得很好,多数患者并不需要介入或搭桥。这些慢性心绞痛患者疾病的基础是稳定性斑块,是一种小脂核,厚的纤维帽,没有活跃的炎症细胞,所以说“有症状没事件”;另外一半患者虽然“无症状无先兆”,但却突然出现急性心肌梗死或猝死。现在我们知道其基础是易损斑块,虽不导致管腔严重狭窄,因而平时无心绞痛症状,但这种斑块的脂核大、纤维帽薄、有大量活跃的炎症细胞,斑块一旦破裂,血小板粘附激活和聚集,血栓形成。所以易损斑块和血栓形成是急性心肌梗死或猝死的非常关键的病理生理基础。如果长期做好预防措施,改善生活方式,重视循证医学证据,采用安全有效的预防药物,可以长期稳定斑块,减少致残致死的后果。如果不预防可能向不稳定转化,对于不稳定的斑块,如能及时采取一定预防措施,也可能使之转为稳定。

CCSPS 无疑在中国冠心病患者中也有效证明了这一观点,长期服用血脂康,可以有效降低冠心病事件、冠心病死亡及总死亡,使患者病情稳定,减少对 PCI 及 CABG 的需求,并具有良好的安全性。并且在防治冠心病的同时,还明显降低肿瘤死亡的危险。这可能与血脂康中含有多种有效成分协同作用,产生他汀以外作用有关。其他研究还证明服用血脂康有抗炎、抑制基质金属蛋白酶活性等稳定斑块作用,可有效降低动脉内、中膜厚度,减小动脉的血流阻力。除少数极高危

人群外,血脂康可广泛应用于冠心病一级及二级预防。

3 重视东方循证医学证据,心血管疾病可防可控

东、西方人群间基本状况存在着一定的差别,2004年发表的我国10省市35~74岁成年人群数据中显示,TC超过 $240\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 的患病率为9%,远低于美国1999~2000年的一项调查结果的18%。2002年中国居民营养与健康状况调查显示:中国血脂异常患者中高胆固醇血症2.9%,血胆固醇边缘升高占3.9%、高甘油三酯血症11.9%、低高密度脂蛋白血症7.4%,以混合性高脂血症为主。

与西方人群相比,中国人的冠心病发病率及死亡率仍低于西方人群,但中国人原发性高血压及脑出血的发病率比西方人明显增高。另外,在饮食习惯、生活方式及膳食中饱和脂肪酸及胆固醇的含量、遗传基因等方面均存在差别。

日本的成年人高胆固醇一级预防(MEGA)研究,是用普伐他汀对胆固醇升高的日本成年人进行的冠心病一级预防研究。结果提示,对于轻中度胆固醇升高的东方人群,应用较小剂量的普伐他汀可以有效降低冠心病的危险。服用10~20mg普伐他汀可以使冠心病的危险约降低30%,其危险降低的程度与美国和欧洲人应用20~40mg普伐他汀治疗所达到的程度相似。不一定需要很大剂量的他汀就能有效降低心血管事件的发生。关键还需要中国人群自己的循证医学证据。

CCSPS研究与CARE研究(普伐他汀 $40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)进行比较,二者的研究对象均为有心肌梗死史的患者,其例数、基线LDL-C水平基本相同,两项研究结果显示,平均LDL-C水平CARE降低28%,而CCSPS降低20%。然而CCSPS在减少冠心病事件、冠心病死亡、总死亡及对PCI/CABG的需求方面均优于CARE。尤其在总死亡危险方面,CARE下降9%,与对照组相比无显著差异($P>0.05$),CCSPS下降33%,与对照组比较有显著差异($P=0.0003$)。

CCSPS采用临床常规剂量血脂康胶囊所获得降

低临床事件的效果,是临床实践中患者获益程度的实际反映。CCSPS及MEGA研究提示东方人群用较低剂量,可取得欧美国家需要较大剂量才能得到的临床益处,大剂量强化治疗并不完全适用于东方人群。血脂康作为天然他汀,虽然降脂幅度不如大剂量的强效他汀,但中国本土循证医学证实,同样可以有效降低临床事件。

4 心血管病的全面预防策略——不要忽视老年人群

中国现在已经进入了老龄化社会,而且中国老龄化的进程越来越快,中国老年人的健康问题越来越受到重视。2006年底发布的《中国老龄事业的发展》白皮书指出:中国老年人口正以年均约3%的速度增长;2005年底60岁以上老年人口近1.44亿,占总人口的比例达11%;2020年老年人口将达到2.48亿,老龄化将达到17%;2050年老年人口总量将超过4亿,老龄化达到30%以上。

我们提到终生健康管理,心血管疾病可防可控,合理使用卫生资源需要科学证据,需要用循证医学来引领健康和指导预防。我们不但要重视青少年及中年人,还要在老年人群继续进行健康管理,直至终身。预防要从青少年开始,主要是针对肥胖和代谢综合征,强调健康生活方式,预防危险因素。到中年,30~40岁这段时间,最重要的是危险因素的控制和代谢指标的干预。在老年人,应继续危险因素的控制,健康管理,终生管理。

我国成人血脂异常患病率为18.6%,而 ≥ 60 岁人群血脂异常患病率高达28.3%,老年人同样需要积极调脂,分析三甲医院住院不稳定性心绞痛的老年患者,1997~2000年调脂药服药率分别为7.2%、12.3%、23%、37%,呈逐渐增高的趋势,但在门诊及基层医院还存在明显治疗不足现象。究其原因主要是医患对血脂异常认识不足,对安全性的顾虑等。

CCSPS老年亚组的结果显示,不但老年冠心病患者再发心血管病的危险高,同时证明了血脂康胶

囊可以提高超过 60 岁的中国老年患者的生存质量及生存率,有效降低冠心病事件 41.3%,总死亡 34.8%,肿瘤死亡 57.6%,血脂康用于老年患者的冠心病二级预防也是安全有效的。

今天作为一个心血管医生要有明确的成就感和责任感,我们知道应该怎么做而不去做是太大的遗憾。心血管医生应充分重视循证医学证据,并坚持医学的公益性,医疗行为规范化和预防第一,才能确实

控制心血管疾病。重要的是应理解动脉粥样硬化血栓形成不是动脉造影看到的孤立的,导致症状或事件的血管腔疾病,而是一个全身性弥散性血管壁疾病。如果我们过度地强调导致症状和事件的造影看到的局部的管腔疾病,我们就会明显低估了动脉粥样硬化血栓形成的总负荷,而过高夸大了介入治疗血管重建技术的效果,因此忽略了预防为本的策略。

文章编号:1672-3384 (2008)-02-0007-04

21 世纪上市新抗菌药物临床应用现状 (三)

【作者】 王睿 梁蓓蓓

中国人民解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R978

【文献标识码】 B

1 抗真菌药卡泊芬净

卡泊芬净 (caspofungin)^[1,2],商品名科塞斯 (cancidas),已于 2001 年 2 月获得美国 FDA 批准上市。本品为棘白菌素类的第一个品种,这类新型抗真菌药的作用机制为通过非竞争性抑制 β -(1,3)-D-葡聚糖苷合成酶,从而破坏真菌细胞壁糖苷的合成。卡泊芬净对真菌生物被膜 (biofilm) 有较好的抑制作用。

本品为杀菌剂,具广谱抗真菌作用,对曲霉属、念珠菌属具优良抗菌活性,对肺孢子菌、接合菌等有较好疗效。新型隐球菌对其天然耐药,对镰孢霉、赛多孢菌、接合菌属等的作用差。

单剂量卡泊芬净经 1h 静脉输注后,其血浆浓度下降呈多相性。输注后立即出现一个短时间的 α 相,接着出现一个半衰期为 9 至 11h 的 β 相。另外还会出现一个半衰期为 27h 的 γ 相。影响卡泊芬净血浆清除的主要机制是药物分布而不是排出或生物

转化。大约 75%放射性标记剂量的药物得到回收,其中有 41%在尿中,34%在粪便中。卡泊芬净与白蛋白的结合率很高 (大约 97%)。通过水解和 N-乙酰化作用,卡泊芬净被缓慢地代谢,有少量卡泊芬净以原型药形式从尿中排出 (大约为给药剂量的 1.4%)。卡泊芬净为浓度依赖性抗真菌药物,应用侵袭性肺曲霉病的免疫缺陷动物评价卡泊芬净的疗效, (C_{min} : MEC) 与肺部真菌量减少清除有较好的相关性 ($R_2=0.85$), (C_{min} : MEC) 为 10 时达到最大细菌清除率。

适应证为:①念珠菌败血症及念珠菌所致腹腔脓肿、腹膜炎、胸腔感染;②食管念珠菌病;③难治性或不能耐受其他抗真菌治疗药物的侵袭性曲霉病;④疑为真菌感染的中性粒细胞减少患者发热的经验治疗。在一项开放、无对照组的研究中,对患有肺部或肺部以外侵袭性曲霉病 (IA) 的病人 (18~80 岁) 进行了本品的安全性、耐受性和疗效的