

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0011-04

他汀类药物的合理应用

【作者】 李虹伟 彭晖

首都医科大学附属北京友谊医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

动脉粥样硬化与脂质代谢异常密切相关, 而低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 在其中起着重要作用。他汀类药物问世 20 年来, 经历了大量的循证检验, 不但确立作为调脂治疗的首选用药, 而且也充分显示在冠心病防治方面的巨大意义, 现已成为冠心病治疗不可或缺的药物。

1 强化降脂

1994 年, 北欧辛伐他汀生存研究 (4S) 结果的公布是冠心病防治史上具有里程碑意义的事件, 其后进行的胆固醇和再发事件研究 (CARE)、普伐他汀长期治疗缺血性疾病研究 (LIPID)、西苏格兰冠心病预防研究 (WOSCOPS)、德克萨斯空军冠状动脉粥样硬化预防研究 (AFCAPS/TexCAPS), 不但证实冠心病降低胆固醇带来的巨大益处, 而且证实了他汀降脂治疗的安全性。人们从他汀降脂中获得显著的降低冠心病危险的效果以后, 开始摸索着能否通过更强程度的降脂获取更大的效益。2004 年发表的急性冠脉综合征 (ACS) 患者早期强化降脂治疗研究 (PROVE-IT)^[1] 中, 4162 名急性冠脉综合征患者被分为强化治疗组 (阿伐他汀 80mg) 和标准治疗组 (普伐他汀 40mg), 经过 2 年治疗, 前者的 LDL-C 中位数降至 1.6mmol/L, 后者 2.46mmol/L, 前者的主要心血管事件和死亡均减少 16%^[2]。2005 年 3 月, 作为降脂领域最为重要的一项研究, 也是唯一一项比较同一类他汀类药物不同剂量的研究—调脂新目标研究 (TNT)^[3], 再一次验证强化降脂治疗对改善冠心病高危患者长期预后的重要性。这项研究显示 80mg 的阿托伐汀较 10mg 能减少主要联合终点 (包括冠

心病病死率、非致死性心肌梗死、复苏后的心脏骤停及脑卒中) 22%。这意味着具有高危因素的人群的 LDL-C 应当被积极地控制到 1.81mmol·L⁻¹ 以下, 这一观点也被写进了美国国家胆固醇教育计划中对心血管疾病高危人群建议降脂强化治疗的内容^[4]。

对他汀类药物使用剂量的不同理解可大致有以下两类观点: ①调脂治疗的核心是使 LDL-C 降得越低越好 (the lower, the better), 主张大剂量积极降脂或称强化降脂, 尤其对冠心病高危或极高危患者。②LDL-C 降得更低一点会更好 (lower is better), 可考虑用较大剂量以获得更好的疗效, 但不同意 LDL-C 降得越低越好。

根据强化降脂的概念, 高危人群的 LDL-C 应当控制在 1.81mmol/L 以下, 为了达到新的靶目标, 高危人群需服用比现今推荐剂量更大的药物。他汀类药物不具有线性量效关系, 标准剂量的他汀可以使 LDL-C 降低 30% 左右, 在这基础上剂量加倍, 却只能获得 6%~7% 的降低幅度; 即使将他汀的用量增至最大 (标准剂量的 8 倍), LDL-C 的降低幅度也只能达 50%。因此, 想要将部分高 LDL-C (> 3.9mmol/L) 的高危人群降低至 1.8mmol/L 显然是有困难的。

必须强调, 调脂治疗的最终目的是降低患者发生临床事件的危险。在冠心病一级预防研究中, 他汀类药物降 LDL-C 的幅度远大于在冠心病二级预防研究中的结果, 但在减少临床事件方面, 前者远不如后者。此外, CARE 研究 (普伐他汀 40mg·d⁻¹) 与中国冠心病二级预防研究 (CCSPS,

血脂康)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% (达到 $94\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, 认为达标),而 CCSPS 降低 20% (达到 $103\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, 尚未达标)。然而,CCSPS 在减少冠心病事件、冠心病死亡、总死亡方面均优于 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,而 CCSPS 下降 33%,与对照组比较有显著差异 ($P=0.0003$)。这些都说明 LDL-C 降低幅度不能全面反应调脂治疗的最终效益,因为临床事件的发生还受到 LDL-C 以外多重危险因素的影响。同时临床经验告诉人们,在如此大的剂量作用下,副作用的发生率及严重程度也将随之显著增加。随着他汀类药物在临床上的广泛使用,其副作用逐渐显现并被报道,如肌痛、横纹肌溶解症、精神和神经症状、肿瘤、肝功能损害等^[5]。几项大型临床研究,如 A to Z、IDEAL 等研究结果一致提示,从主要临床终点上看,大剂量并未带来更加明显的益处,但不良反应却明显增多。TNT 研究显示,阿托伐汀 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组与 $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组不良事件发生率分别为 8.1% 和 5.8% ($P<0.001$)。因与治疗相关的不良事件中中止试验者在 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组为 7.2%, $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组为 5.3% ($P<0.001$)。ALT、AST 升高大于正常上限 3 倍以上的发生率 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组是 $10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组的 6 倍。这些均使人们不得不慎重对待强化降脂策略。

他汀药物作为最重要的降脂药物,让我们享受到因降脂所带来的保护作用。按照标准剂量服用他汀药物,其安全性及获益性已不容置疑,这也正是他汀药物逐渐从单纯的降脂药物演变成成为预防和治疗心脑血管病的重要基础策略之一的原由。但不可过分强调大剂量他汀药物的“强化降脂”可能带来的益处,而不考虑大剂量可能带来的副作用及其影响。“强化调脂”的基本出发点是安全、有效,其次是服用方便,依从性高,适合我国国情。临床实践中不等于所有高危患者一律使用最大剂量他汀,

而是首先要使 LDL-C 达标,使 LDL-C 从基线至少下降 30%~40%。极高危患者,尤其是发生急性冠脉综合征时,可启用大于他汀标准剂量的起始量强化干预,尽快达标。

2 他汀类药物的合理应用

2.1 他汀类药物的选择

所谓他汀类药物是一大类英文词尾均为 statin (他汀)的药物的统称,如洛伐他汀,辛伐他汀,普伐他汀,氟伐他汀等。在体内代谢方面,洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐汀均通过细胞色素 P4503A4 途径代谢,氟伐他汀则通过细胞色素 P4502C9 途径代谢,只有普伐他汀明显地不通过细胞色素 P450 途径进行代谢。普伐他汀具有与其他(氟伐他汀除外)他汀类药物不同的显著的亲水特性,这种亲水特性的临床意义尚不清楚。尽管他汀类药物降 LDL-C 的作用主要是通过 LDL 受体实现的,但阿托伐汀与辛伐他汀在纯合子家族性高胆固醇血症中主要是通过降低肝脏中脂蛋白的合成和分泌来实现其降 LDL-C 水平的目标,因为这类纯合子型家族性高胆固醇血症患者肝脏缺乏 LDL 受体。

研究显示,他汀类药物的调脂作用与病人 LDL-C 的基础值相关,且此作用有明显的量效关系。因此,可以根据病人 LDL-C 基础值和调脂的目标值决定选择合适的他汀类药物的种类和剂量,使血脂调节到临床要求的水平。另外,对于急性冠脉综合症患者尽早应用他汀类药物,使高危患者获益更大,减少降脂治疗的空隙,提高患者长期服药的依从性。国外相关临床试验应用的剂量均偏大,多在 40~80mg,每晚 1 次。近几年经过国内大量临床研究,我国一般成人的总胆固醇水平约为 $180\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,较欧美人口调查平均总胆固醇水平 ($210\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 约低 25%~30%,我国专家推荐 20~40mg,每晚 1 次。

2.2 根据病人的肝、肾功能调整药物

《中国成人血脂异常防治指南》特别强调:降脂药物治疗需要个体化,治疗期间须监测安全性。

他汀类药物可引起转氨酶升高,且呈剂量依赖性,通常发生在治疗的最初3个月,减少剂量后患者转氨酶可恢复正常,再次增加剂量或选用另一种他汀类药物时,转氨酶通常不会再次升高。确定肝功损害的优先指标是胆红素,其价值高于单纯肝酶水平变化。胆汁淤积和活动性肝病被列为使用他汀的禁忌证,但并无确切证据表明他汀会加重肝病;他汀对乙型和丙型肝炎引起的慢性转氨酶升高患者的预后并无影响;脂肪肝不是应用他汀的禁忌证,他汀不能治疗脂肪肝,肝功能轻度异常的脂肪肝患者可用他汀,尤其在高危患者,但要注意安全性监测。对肝功能轻度异常者可选用普伐他汀,因其为肝、肾双通道排泄,具有更高的安全性^[6]。

他汀类药物中,经肾排泄所占的比例虽然很小,但也不能忽视其影响。肾功能衰竭时,他汀类药物常需与环孢素联合使用,但可增加他汀类药物的血药浓度,引起肌溶解毒性和肾毒性,故应根据病人肾功能和血药浓度测定结果进行他汀类药物的剂量调整^[7]。目前尚无他汀类药物引起肾损害的报道。

他汀类药物可能引起肌病,最常见的为肌痛,其肌酸激酶(CK)正常;严重的不良反应是肌炎,CK升高;血清CK显著升高为横纹肌溶解。他汀相关性肌病发生机制尚不明确。肌毒性发生率随他汀剂量增加而增高。他汀应用于70岁以上老年人(女性多见)、体格瘦小、肾功能损害(肌酐清除率 $<30\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)、肝功能损害、与CYP3A4底物或抑制剂合用、并存其他疾病增加他汀性肌病的易感性的患者时,患肌病的危险性增加。此外,联合用药是他汀相关性肌损害的重要原因。有肌病易感因素的患者应测定基线CK;有肌肉症状者应测定CK,以决定是否停用他汀;肌肉症状不能耐受者无论CK水平如何,均应停用他汀,并观察肌肉症状和CK变化,是否再次使用他汀需根据临床判定。

2.3 联用其他调脂机制不同的药物^[8]

他汀类药物在降LDL过程中剂量加倍可使LDL-C水平在加量前的基础上再下降7%,但对LDL-C颗粒大小和密度均无修饰作用。为了达到更为理想降脂效果,联合用药有时非常必要。他汀类药物与胆酸结合树脂类药物是通过不同的机制刺激LDL受体来达到清除LDL-C效应的,因此它们两者之间联合应用能高效降低LDL-C水平;偶而也需要3种药物的联合如他汀类+树脂类+烟酸类以达到满意的LDL-C控制。低剂量的他汀类加贝特类或烟酸类联用也是比较安全的。当然除非临床指征特别强(如有冠心病或其他高危因素存在),原则上不主张多种药物的联合应用以防肌病发生,同时应让病人尽可能充分的了解服药后可能会出现副作用。目前多项临床研究结果显示,联用作用机制不同的降脂药物,尤其是他汀与胆固醇吸收抑制剂依折麦布的联合方案,可能成为未来降脂治疗及提高LDL-C达标率的重要手段之一^[9]。

2.4 药物的相互作用

他汀类药物大多须经CYP450同工酶的全面代谢,其中须经CYP3A4代谢的阿托伐汀、洛伐他汀和辛伐他汀应尽量避免与该酶抑制药(如环孢素和伊曲康唑)合用;须经CYP2C9代谢的氟伐他汀应尽量避免与该酶抑制药(如氟康唑)合用,以免降低疗效。另外,服用抗逆转录病毒药物(奈非那韦、安普那韦、洛匹那韦)能潜在地升高辛伐他汀、洛伐汀、阿托伐汀及普伐他汀的血药浓度,应避免同时使用。由于氟伐他汀、洛伐他汀与华法林联合应用时,可使凝血的国际标准化比值增加,故上述药物联合应用时需增加华法林的剂量^[10]。一项他汀类药物不良反应荟萃分析包含了18项有关他汀类药物(氟伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀)单药治疗的随机对照研究,结果表明,氟伐他汀有最好的安全性,这与美国FDA的报道一致。

2.5 长期调脂带来持续获益

从大规模临床试验的荟萃分析中可以看出,调

脂治疗时间的延长, 缺血性事件的降低也越大。即长期治疗, 长期获益。

ASCOT-LLA^[11]为降压联合降脂治疗的一级预防研究, 10 305 名高血压患者, 随机接受阿托伐汀 10mg·d⁻¹ 或安慰剂治疗, 随访 3.3 年时已显示阿托伐汀组显著获益, 随后全部受试者均服用阿托伐汀 10mg·d⁻¹, 继续随访了 2.2 年。结果发现安慰剂组改为阿托伐汀治疗后, 原阿托伐汀治疗组致死或非致死性冠心病的危险仍降低了 36% ($P=0.0001$), 总心血管事件及血管重建术降低了 19% ($P=0.0001$), 卒中降低了 22% ($P=0.017$)。由此证实延长他汀治疗患者能持续获益。

WOSCOPS 研究显示, 提高患者依从性可以显著提高临床获益, 相当于他汀类药物的剂量翻倍。而临床荟萃分析表明, ACS 患者早期开始应用他汀治疗的 4 个月内并不能减少主要心血管事件。A to Z 研究结果提示, 对于 ACS 患者, 早期大剂量强化降脂治疗与推迟使用常规剂量他汀治疗相比未见更多益处; 虽然患者血脂达标, 但临床疗效 (减少事件) 并没有预期的好。因此, 正确认识他汀类药物的治疗意义、坚持长期他汀治疗是他汀获益的必要条件。

总之, 他汀类药物是一类疗效肯定、安全性高、不良反应发生率低的药物。在应用他汀时, 应根据指南的推荐就患者的危险因素、合并症和临床情况进行危险分层, 制定相应的治疗策略。同时严密监测肝功能和 CK, 安全、合理地使用他汀类药物。

【参考文献】

- [1] Cannon C, Braunwald E, McCabe C, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes (PROVE IT -TIMI 22). *New Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504
- [2] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Antibiotic treatment of Chlamydia pneumoniae after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2005, 352 (16): 1646-1654
- [3] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352 (14): 142514-142535
- [4] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110 (2): 227-239
- [5] Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 57 (4): 525-528
- [6] 吕瑞娟, 张运, 陈玉国, 等. 他汀类药物治疗 ALT 升高的急性冠状动脉综合症的可行性研究. *新医学*, 2006, 37 (6): 368-369
- [7] LAUNAY-VACHER V, IZZEDINE H, DERAY G. Statin's dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug-drug interactions in transplant recipient patients. *Int J Cardiol*, 2005, 101 (1): 9-17
- [8] Worz CR, Böttorff M. Treating dyslipidemic patients with lipid-modifying and combination therapies. *Pharmacotherapy*, 2003, 23: 625-637
- [9] Lipka LJ. Ezetimibe: a first-in-class, novel cholesterol absorption inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*, 2003, 21: 293-312
- [10] MOON Y S, KASHYAP M L. Niacinex tended-release/lovastatin: combination therapy for lipid disorders. *Expert Opin Pharmacother*, 2002, 3 (12): 1763-1771
- [11] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149