

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0026-05

从循证医学看冠心病的药物治疗

【作者】 施海明

复旦大学附属华山医院心内科 (上海 200040)

【中图分类号】 R95; R541.4

【文献标识码】 B

循证医学 (evidence based medicine, EBM) 是现代临床医学实践和研究的新模式, 使临床医学发生了深刻的变革。主要创始人、国际著名临床流行病学专家 David Sackett 曾将循证医学定义为: “慎重、准确和明智地应用所能获得的最好研究证据来确定患者治疗措施”。后来, Sackett 教授本人修正循证医学的定义为: “慎重、准确和明智地应用目前可获取的最佳研究证据, 同时结合临床医师个人的专业技能和长期临床经验, 考虑患者的价值观和意愿, 完美地将三者结合在一起, 制定出具体的治疗方案。”显然, 现代循证医学要求临床医师既要努力寻找和获取最佳的研究证据, 又要结合个人的专业知识包括疾病发生和演变的病理生理学理论以及个人的临床工作经验, 结合他人 (包括专家) 的意见和研究结果; 既要遵循医疗实践的规律和需要, 又要根据 “病人至上” 的原则, 尊重患者的个人意愿和实际可能性, 最后作出诊断和治疗上的决策。循证医学的核心思想是在医疗决策中将临床证据、个人经验与患者的实际状况和意愿三者相结合。

心血管领域是循证医学中最为活跃、发展最为迅速的领域。20 世纪 80 年代以来国际上开展的大型多中心随机对照临床试验 (CRT), 以心血管疾病或心血管药物、干预方法居多, 其数量和质量均超过了其他领域。尤其在冠心病、高血压、血脂紊乱的治疗方面, 每年均有新的大规模 CRT 结果报告, 每 3~5 年累积最新的 CRT 结论和专家共识, 对指南进行修订。循证医学已成为临床医学制定指南、规范诊疗行为的主要依据。1999 年美国 ACC/AHA/ACP-ASIM 联合发布了世

界上第一个 “冠心病稳定性心绞痛治疗指南”, 稳定性冠心病的治疗药物通常包括阿司匹林、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、钙通道阻滞剂 (CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、他汀类药物, 近 20 年来临床研究最热烈, 循证医学证据最丰富的当属后 3 类药物。本文谨对此 3 类药物在冠心病治疗中的循证医学历程作简要回顾。

他汀类药物

作为 HMG-CoA 抑制剂当初只是抑制胆固醇合成的降脂药物, 1994 年 Lancet 公布的 “冠心病合并高胆固醇血症者北欧辛伐他汀生存研究 (4S)” 开创了他汀类药物治疗冠心病的新纪元。该研究入选了 4444 例 35~70 岁心绞痛与心肌梗死患者, 血浆总胆固醇 (TC) 水平 $5.5 \sim 8.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 随机应用辛伐他汀 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (占 63%) 至 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (占 37%) 或安慰剂治疗, 平均 5.4 年的随访结果显示, 治疗组 TC 降低 25%, LDL-C 降低 35%, 并且首次证实降低血清胆固醇水平能降低冠心病患者的总死亡率 (降低 30%) 和心血管事件的发生率 (降低 33%)。

其后另外两项大型 CRT 即 CARE 试验和 LIPID 试验相继公布, 均证实 TC 水平正常或接近正常的冠心病患者亦可从他汀类药物治疗中获益, 病死率和心脏性事件发生率显著降低。这 3 项 CRT 的结果, 确立了他汀类药物在冠心病二级预防中的地位, 而且适用于各种血脂水平的冠心病患者, 包括 TC 水平轻至中度升高、在正常上限或正常范围内, 伴或不伴 LDL-C 升高的患者。

1995 年和 1996 年先后公布了两项他汀类药物用于冠心病一级预防的大型临床试验, 即 “西苏

格兰冠心病预防研究 (WOSCOPS)”和“空军/德州冠状动脉粥样硬化预防研究 (AFCAPS/TextCAPS)”试验。前者入选对象为无冠心病的高 TC 患者, 结果证实高 TC 的患者, 长期应用他汀类药物 (普伐他汀 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 可显著降低冠心病事件发生率 (降低 31%)、冠心病死亡率 (降低 32%) 以及总死亡率 (降低 22%)。后者入选对象为无冠心病而 TC 正常或轻度升高的患者 (平均 TC $5.8\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, LDL-C $3.9\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 治疗组应用洛伐他汀 $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 使 LDL-C $< 2.8\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 平均随访 5.2 年。结果治疗组首次冠脉事件发生率降低 37%, 致死性或非致死性心肌梗死发生率降低 40%, 不稳定性心绞痛发生率降低 32%, 心血管死亡率降低 25%。这两项试验确立了他汀类药物在冠心病一级预防中的地位。

这 5 个重大的 CRT 促使美国于 2001 年公布了美国国家胆固醇教育计划 ATP III, 确立了他汀类药物在冠心病预防和治疗中的重要地位。建议 LDL-C 大于或等于 $130\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的高危患者 (冠心病或冠心病等危症) 接受治疗性生活方式改变 (TLC) 和降 LDL-C 药物治疗; 如果 LDL-C 水平介于 $100 \sim 129\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 药物治疗可作为一种治疗选择; ATP III 指南不推荐对 LDL-C $< 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的患者采取治疗措施。但不久 ATP III 的缺憾即暴露出来, 至 2003 年有 5 个大型 CRT 相继公布, 即 HPS (心脏保护研究)、PROSPER (高危老年人服用普伐他汀的前瞻性研究)、ALLHAT-LLT (抗高血压及降脂治疗预防心肌梗死研究——降脂研究)、ASCOT-LLA (盎格鲁-斯堪地纳维亚心脏终点试验——降脂分支)、PROVE IT (普伐他汀或阿托伐他汀评估和感染)。尤其 HPS 研究对 20 536 例 40~80 岁的冠心病、周围血管病、糖尿病、高血压患者长达 5 年的随访结果显示, 辛伐他汀 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 降低主要冠脉事件发生率 27%, 降低总死亡率 13%, 且不论患者基线 LDL-C 水平如何, 所有患者均有获益, 辛伐他汀使基线 LDL-C > 130 、 $100 \sim 130$ 、 $< 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 亚组主要血管事件发生

率分别降低 22%、30%、22%。PROSPER 入选了 5800 余例高危患者, 年龄介于 70~82 岁之间, 随机进入普伐他汀 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗组或安慰剂组。平均随访 3 年, 普伐他汀治疗组主要复合终点事件 (包括冠心病死亡、非致死性心梗和致死性或非致死性中风) 显著减少 15%。PROVE IT 入选了 4000 余例急性冠脉综合征, 且总胆固醇小于或等于 $240\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的患者 (正在进行降脂治疗的患者总胆固醇小于或等于 $200\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$), 随机接受强化治疗 (阿托伐他汀 $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 或标准治疗 (普伐他汀 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。强化治疗组 LDL-C 降至 $62\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 标准治疗组 LDL-C 降至 $95\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ (在 ATP III 指南推荐的 LDL-C $< 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的目标范围内)。与标准组比较, 强化治疗组主要复合终点事件 (死亡, 心肌梗死, 30d 后需要再入院进行血运重建治疗的不稳定性心绞痛以及中风) 减少 16%。鉴于以上 CRT 结果, 美国于 2004 年对 ATP III 进行了修订: 建议对冠心病及其等危症等高危险患者 (10 年心血管事件风险 $> 20\%$) 在 LDL-C $\geq 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 时应开始药物治疗, $< 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 者也可以考虑药物治疗; 推荐的 LDL-C 目标为 $< 70\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; 具有 2 个以上危险因子的中等危险患者 (10 年心血管事件风险 $10 \sim 20\%$) LDL-C 的治疗建议目标为 $< 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。

2007 年我国制定了“中国成人血脂异常防治指南”, 建议极高危 (急性冠脉综合征或缺血性心脏病合并糖尿病) 患者的治疗目标为 LDL-C $< 80\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; 高危患者 (CHD 或 CHD 等危症或 10 年危险性 $10\% \sim 15\%$) 的治疗目标为 LDL-C $< 100\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 。因为在大多数 CRT 中即使应用 80mg 阿托伐他汀亦未能使 LDL-C 降至 $70\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以下, 而在日常治疗中 70% 的患者治疗前 LDL-C 在 $125\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以下, 常规的治疗剂量他汀 (可降低 LDL-C $30\% \sim 40\%$) 即可使其 LDL-C 接近或达到 $80\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以下, 因此, 以 $80\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 为治疗目标更具有现实意义。

近年的研究结果表明, 他汀类药物尚具有抗

氧化、抑制炎症反应、改善血管内皮功能、稳定及抑制动脉粥样硬化斑块的作用。美国心脏病学杂志主编 Roberts 教授对他汀类药物评价：“他汀是一类神奇的药物，其对动脉粥样硬化的疗效如同青霉素治疗感染性疾病。所以，冠心病患者要充分应用这类药物。”

2 血管紧张素转化酶抑制剂

血管紧张素转化酶（ACE）是一种非特异性的酶，参与许多小肽类物质的代谢，包括血管紧张素 I，这是一种无活性的八肽类物质，在 ACE 作用下可转化为血管紧张素 II（Ang II）。因此，ACEI 可减少 Ang II 的生成，从而起到降血压的作用。血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）最早只是作为一种治疗高血压的药物而被认识，其最早的代表性药物就是卡托普利。

20 世纪 80 年代末两项关键的临床试验 CONSENSUS 和 SOLVD 研究使我们对 ACEI 刮目相看。研究显示，ACEI 能够增加各种程度慢性心功能衰竭患者的生存率。在有症状的心功能衰竭患者中，猝死和由于进行性心力衰竭导致的死亡都出现了下降。在 SOLVD 临床研究中，NYHA 分级为 II 级和 III 级的患者，平均随访了 3.45 年。安慰剂组累计死亡率为 39.7%，而治疗组为 35.2%。这相当于每 1000 例接受治疗的患者死亡人数少了 45 例，或者意味着 3.5 年内，为了预防或者推迟 1 例过早死亡而每年需要接受治疗的数目（NTT）为 22 例。在大型临床试验中，ACEI 还明显减少了因心力衰竭而需住院的比例。在急性心肌梗死（AMI）发作早期出现临床心功能衰竭的患者中，AIRE 临床试验结果显示，研究开始的早期阶段就可以观察到死亡率明显下降。入选 GISSI-3 临床研究的 19 394 例 AMI 患者随机分配接受赖诺普利或者安慰剂治疗，赖诺普利治疗组的 6 周死亡率低于安慰剂治疗组（6.3% vs 7.1%），而且这种差异同样出现在 6 个月时。临床试验的荟萃分析发现，在平均随访 2.6 年后，ACEI 治疗可将死亡率从 29.1% 降低至 23.4%。这相当于每 1000

例接受治疗的患者减少死亡人数 57 例（或者在大约 2.5 年中，预防或者推迟 1 例过早死亡的 NNT = 18）。这些临床试验还显示，ACEI 还能减少心功能衰竭发展以及因心功能衰竭需要入院治疗的风险。ACEI 使再次发生心肌梗死的风险从 13.2% 下降至 10.8%，由于心功能衰竭而再次入院的风险从 15.5% 下降至 11.9%。

因此，在 2000 年的美国 AHA/ACC 的 ST 抬高型 AMI 治疗指南中即已将 ACEI 列入 AMI 后的常规用药。但对于心功能正常的稳定的动脉硬化性疾病，长期应用 ACEI 是否有益呢？HOPE 试验入选了 9297 例被明确诊断的动脉疾病（已知的冠心病、外周动脉疾病和脑卒中）或糖尿病，或者有一项其他危险因素（高血压，吸烟，微量白蛋白尿或者血脂异常疾病）的患者。其中 80% 的患者有冠心病史，55% 有过心绞痛病史，52% 既往有过 MI，43% 有外周动脉疾病，25% 既往有不稳定性心绞痛，26% 接受过冠状动脉旁路移植手术，18% 有过经皮冠状动脉血管成型手术，11% 有过脑卒中或者短暂性缺血性发作。半数患者有高血压病史，约 40% 患者有糖尿病。患者被随机分配接受安慰剂或者雷米普利治疗，平均随访期为 5 年。到达主要终点（因为心血管原因而导致的死亡、心肌梗死或者脑卒中）的患者，安慰剂组为 17.8%，而雷米普利组为 14.0%，各种原因导致的死亡在 5 年内从 12.2% 降低至 10.4%。EURO-PA 临床试验研究中入选人群范围较大，包括了 13 655 无心功能衰竭的、相对低危的稳定性冠心病患者，他们分别接受培哚普利或安慰剂治疗，平均随访 4.2 年。培哚普利组的患者心血管事件（心血管死亡、心肌梗死和猝死）为 8%，而安慰剂为 10%（ $P=0.0003$ ），在所有研究的亚组人群中都观察到了 ACEI 的效益。而以群多普利为治疗药物的 PEACE 却未能看到有益的作用，该研究入选了 8290 例心功能正常的稳定性冠心病患者，随即予以群多普利 $4\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，或安慰剂治疗，平均 4.8 年随访，治疗组与对照组主要终点事件

(心血管病死亡、心肌梗死、或冠状动脉重建治疗)的发生率分别为 21.9% 和 22.5% ($P = 0.43$)。横向比较上述 3 个研究入选病例, PEACE 研究中病例危险度较低。

因此, ACEI 用于慢性冠心病和其他动脉粥样硬化性血管疾病患者的 I 类适应证为: 伴有左室收缩功能异常或有使用 ACEI 的其他适应证, 如高血压、心肌梗死病史、糖尿病或慢性肾病的患者。IIa 类适应证为所有确诊冠心病或其他动脉粥样硬化性血管疾病患者。

钙通道阻滞剂

钙通道阻滞剂 (CCB) 作为最常用的一类降压药物早已为人们所熟悉, 其有效的降压作用和减少卒中的功效已得到广泛认可。1995 年 Furberg 的一项汇总分析的结果显示硝苯地平可增加冠心病患者死亡风险, 对长期应用短效 CCB 的安全性提出了质疑, 引起“心痛定风波”。但长效的或缓释(控释)的 CCB 在冠心病的治疗中是否有益呢? 1999 年的心绞痛治疗指南中只是把它作为一种改善心绞痛症状的候选药物, 当 β 受体阻滞剂禁忌或疗效不满意时选用长效 CCB。2004 年公布的 ACTION 研究, 即拜新同 (Nifedipine GITS) 治疗冠心病的国际临床试验——是第一个应用长效二氢吡啶类钙通道阻断剂治疗冠心病稳定性心绞痛的大规模、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 旨在评价拜新同对已接受冠心病最佳治疗患者的长期安全性和疗效。研究入选了 7665 名年龄大于 35 岁的冠心病患者, 用药方案是在冠心病强化治疗方案的基础上加用硝苯地平控释片(拜心同)或者安慰剂, 开始剂量是 30mg, qd, 如可以耐受, 6 周内上调至 60mg, qd。经平均 5 年的随访结果显示: 在冠心病强化治疗的基础上, 拜新同额外使卒中发生风险下降 22%, 心力衰竭下降 29%, 顽固性心绞痛发作下降 14%, 冠脉造影需要下降 18%, 冠脉搭桥需要下降 21%, 冠脉介入需求下降 8%。高血压亚组中, 硝苯地平控释片显著地延长了无心血管疾病事件生

存时间, 心血管疾病事件减少了 13% (危险比 = 0.87; 95% CI = 0.77 ~ 0.99; $P = 0.015$)。其后公布的 CAMELOT 研究显示氨氯地平在稳定性冠心病治疗中也有类似的疗效, 其中的 NORMALISE 研究应用血管内超声 (IVUS) 观察到氨氯地平具有减缓冠状动脉粥样硬化进展的作用。在 2007 年的“中国慢性稳定型心绞痛指南”中推荐长效 CCB 作为合并高血压的冠心病患者的初始治疗药物。

以上我们简略地回顾了 3 类冠心病主要治疗药物的循证医学历程, 列举了其 CRT 证据, 然而我们应该知道任何一个 CRT 都有其局限性, 都是在特定的医疗环境下, 设定特定的目标, 由特定的医生, 选择特定的对象, 应用特定的药物所做的临床试验。而临床医生每天面对的是各种不同的病人, 在临床实践中临床医生应在指南的指导下, 结合自己的经验, 根据患者的具体病情, 同时考虑患者的个人意愿及经济承受能力来选择适合于具体患者的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22
- [2] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al., on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623-1630
- [3] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, 288: 2998-3007
- [4] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al., for the ASCOT Investigators. 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 Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158

(下转第 51 页)

(zileuton) 也有与 CCS 相关报道^[10], 这似乎也不支持孟鲁司特的化学诱导机制。

3.3 转归和治疗

呼吸综合征可发生在所有病人中, 通常在激素减量时发生。孟鲁司特导致的血管炎, 转归不同于其他原因的 CCS, 通常可恢复、不复发。怀疑孟鲁司特与 CSS 相关时停药, 必要时给予激素控制病情。

CSS 的发生与孟鲁司特的关系当前存在争议, David PO 等^[11]认为这些哮喘的患者本身就处于 CSS 前驱期, 在症状控制后, 激素的减量或撤除, 加速被掩盖的 CSS 向威胁生命的系统性血管炎期发展。FDA 在 2001 年的一项 165 例使用抗哮喘药物后发生 CSS 的哮喘患者调查认为这些抗哮喘药物是安全的^[12]。目前只是少有病例报道与 CSS 相关, 虽国内尚无有关病例的报告, 但是临床应高度重视与孟鲁司特相关联的这种罕见而致命的 CSS 的发生。

【参考文献】

- [1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 419
- [2] 武玉清. 白三烯受体拮抗剂的抗炎作用机制. 国外医学呼吸系统分册, 2004, 24 (1): 40-43
- [3] Minciullo PL, Saija A. Montelukast induced generalized urticaria. Ann Pharmacother, 2004, 38 (6): 999
- [4] Sass DA, Chopra KB, Wu T. A case of montelukast induced hepatotoxicity. Am J Gastroenterol, 2003, 98 (3): 704
- [5] Monkhopadhyay A, Stanley N N. Churg - Strauss syndrome associated with montelukast. Postgrad Med J, 2001, 77 (6): 390
- [6] David Conen. Montelukast and Churg - Strauss syndrome. Swiss Med Wkly, 2004, 134: 377-380
- [7] Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg - Strauss syndrome. Lancet, 2003, 361: 587-594
- [8] Guillemin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg - Strauss syndrome: clinical study and long term follow - up of 96 patients. Medicine (Baltimore), 1999, 78: 26-37
- [9] Wechsler ME, Drazen JM. Leukotriene modifiers and churg - strauss syndrome and update. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161: A195
- [10] Wechsler ME, Finn D. Churg - Strauss syndrome in patients receiving Montelukast as treatment for asthma. Chest, 2000, 117: 708-713
- [11] David PO, Neil CB, Martin L. Difficult asthma or Churg - Strauss Syndrome? BMJ, 1999, 318: 476-477
- [12] Weller PF, Plaut M, Taggart V, et al. The relationship of asthma therapy and Churg - Strauss syndrome: NIH workshop summary report. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108 (2): 175-183
- [5] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med, 2004, 350: 1495-1504
- [6] 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (5): 390-419
- [7] The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N Engl J Med, 1987, 316: 1429-1435
- [8] The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med, 1991, 325: 293-302
- [9] Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet, 1993, 342: 821-828
- [10] Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI - 3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet, 1994, 343: 1115-1122
- [11] Arnold JMO, Yusuf S, Young J et al. on behalf of the HOPE Investigators. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. Circulation, 2003, 107: 1284-1290
- [12] The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double - blind, placebo - controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet, 2003, 362: 782-788

(上接第 29 页)