

强化降脂 逆转斑块 进一步改善心血管疾病预后

邹阳春

(北京煤炭总医院心脏中心, 北京 100028)

[作者简介] 邹阳春, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。中华医学杂志(英文版)、中华老年医学杂志、中华临床医学杂志和中国动脉硬化杂志等多家杂志审稿专家, 同时兼任国际循环、中华老年多器官杂志等十余家杂志编委与特约编委, 专业特长为冠心病及急性冠状动脉综合症的临床诊断与治疗, 尤其擅长于心血管病特别是冠心病、急性冠状动脉综合症的介入性诊断与治疗。对血脂及其在动脉粥样硬化形成过程中的作用以及对急性冠状动脉综合症患者行药物调脂治疗的效果与安全性方面作出了创造性的工作。主编专业论著《急性冠状动脉综合症基础与临床》参编《心血管疾病防治中国专家共识》(2006荟萃版), 2007年版国家级继续医学教育项目教材《心血管病学》等多部医学论著的编写工作。E-mail为 springzou99@126.com。



[关键词] 内科学; 冠心病; 动脉粥样硬化斑块; 他汀; 强化降脂; 逆转斑块; 预后

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性、进展性疾病, 其特征为动脉粥样硬化斑块的连续累积, 循证医学证据表明, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(他汀)是目前最有效的降胆固醇药物, 强化他汀降脂治疗可以逆转动脉粥样硬化斑块, 明显改善冠心病患者的临床预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

他汀类药物在冠心病的一级和二级预防中作用明显, 可显著降低致死或非致死性心肌梗死、心血管性死亡及总体死亡率, 降脂治疗已经进入他汀时代, 4S研究仅仅是拉开了他汀革命的序幕, 大剂量他汀对冠心病高危或极高危人群的必要性与安全性探索进一步显示, 冠心病高危患者强化降脂时代已经到来^[1-5]。

1 强化降脂的一般概念

1.1 强化降脂的定义

所谓强化降脂是指将高危患者低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平降至 < 100 mg/dL, 极高危患者 LDLC < 70 mg/dL, 高危或中等高危患者 LDLC 水平降低 30% ~ 40%。强化降脂进一步减少临床终点试验结果证明, 冠心病高危人群不但要早期应用降脂药物, 更要强化降脂。

1.2 高危人群的范畴

1.2.1 冠心病人群 首先是有明确的心肌梗死及进行过冠状动脉血运重建的患者; 其次是有典型心绞痛发作(运动试验、心电图、冠状动脉造影证实)患者。

1.2.2 冠心病等危症人群 首先是糖尿病人, 虽没有过心肌梗死, 但可能存在其它血管的动脉硬化如主动脉瘤、症状性颈动脉斑块、脑卒中, 其次是存在多重心血管危险因素

者如吸烟、喝酒、血脂高和 55 岁以上的男性。

1.2.3 极高危人群 在确诊动脉粥样硬化性疾病基础上具有下列情形之一者: 存在多个危险因素如糖尿病; ④严重和控制不良的危险因素如吸烟; ④代谢综合征; 急性冠状动脉综合征。

2 强化降脂循证

心脏保护研究(HPS)与急性冠状动脉综合症(acute coronary syndrome, ACS)他汀类药物强化降脂与中等强度降脂治疗的比较(PROVELIT-TM I22)研究^[6]结果显示, 冠心病或 ACS 患者 LDLC 降至 100 mg/dL 以下时心血管事件发生率降低, 降幅分别达 22% 和 16%, 甚至在 LDLC 低于 70 mg/dL 还可明显获益。稳定型冠心病强化降脂治疗(TNT)研究也支持将冠心病患者的 LDLC 降至 70 mg/dL 以下。强化降脂进一步减少临床终点(IDEAL)研究^[7]、糖尿病患者非诺贝特干预与事件降低研究(FIELD)试验^[8]及 CTTC 荟萃分析结果均表明, 高危患者强化降脂能进一步减少冠心病复合终点事件, LDLC 水平降低在其中发挥直接和主要作用。强化降低胆固醇预防卒中(SPARCL)研究^[9]纳入 4 731 例无冠心病的缺血性脑血管病或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者, 是第一个针对脑卒中/短暂性脑缺血发作二级预防的前瞻性、随机、双盲试验, 目的在于评价强化降脂在预防卒中复发方面的作用, 于脑卒中早期(事件后 6 个月内)随机给予阿托伐他汀 80 mg/d 或安慰剂, 随访 4 9 年, 结果显示, 阿托伐他汀组平均 LDLC 水平降至 73 mg/dL,

而安慰剂组为 129 mg/dL;阿托伐他汀组和安慰剂组分别有 11.2% 和 13.1% 再发卒中;与安慰剂组比较,阿托伐他汀治疗可使卒中再发相对危险降低 16% ($P = 0.03$),主要冠状动脉事件相对危险降低 35% ($P = 0.003$),任一冠状动脉事件相对危险降低 42% ($P < 0.001$),冠状动脉、颈动脉和外周血管重建术的相对危险降低 45% ($P < 0.001$),SPARCL 研究揭开了他汀在动脉粥样硬化领域内应用的新篇章,是他汀类药物在心脏与血管领域内应用强适应证的再次证实和拓展。强化降脂治疗与粥样硬化斑块退缩 (REVERSAL) 研究^[10]首次用冠状动脉内超声技术观察到,强化降脂可有效延缓直至停止动脉粥样硬化斑块的进展。ASTERO ID 研究入选 507 例冠状动脉造影患者 (至少一处管腔狭窄 $\geq 20\%$,且未接受过血管成形术),受试者接受瑞舒伐他汀 40 mg/d 治疗 24 个月,在基线及治疗 24 个月时分别接受血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 检查。结果显示,受试者平均 LDLC 水平降低 53%;以动脉粥样硬化斑块体积变化的中位值降低 0.79% ($P < 0.001$) 为主要疗效参数,接受瑞舒伐他汀 40 mg/d 治疗组中 64% 患者显示动脉粥样硬化斑块有消退;以基线时冠状动脉病变最严重的 10 mm 节段内粥样硬化斑块总体积变化的中位值降低 9.1% ($P < 0.001$) 为疗效参数,78% 患者显示动脉粥样硬化斑块有消退;以正常化的动脉粥样硬化斑块总体积中位值降低 6.8% ($P < 0.001$) 为次要疗效参数时,78% 的患者动脉粥样硬化斑块有所消退,瑞舒伐他汀冠状动脉粥样硬化斑块负荷作用 (ASTERO ID) 研究^[11]首次证实强化降脂具有逆转冠状动脉粥样斑块的效应,LDLC 水平降至 70 mg/dL 以下者斑块逆转幅度更明显,IVUS 显示他汀改变动脉粥样硬化进程只是一个替代终点指标,但 ASTERO ID 研究从病理角度提示高危患者强化他汀治疗是可以逆转动脉粥样硬化斑块进程的。CARDS 研究入选无心血管疾病、血脂水平不高 (平均 LDLC 为 118 mg/dL,其中 25% 患者 LDLC < 70 mg/dL) 的糖尿病患者,结果发现,致死性冠心病和非致死性心肌梗死 (myocardial infarct MI) 降低 37%,脑卒中降低 48%,总死亡率降低 27%,协同阿托伐他汀降脂糖尿病 (CARDS) 研究^[12]支持对糖尿病患者制定更为严格的降脂治疗目标。降压联合降脂治疗心脏终点 (ASCOT) 研究也得出令人震撼的结论:血脂正常或轻度升高的高血压高危患者在降压的同时加服调脂药物立普妥 (阿托伐他汀钙) 可降低致死性冠心病和非致死性心肌梗死 36%,中风降低达 27%,心血管事件和血管重建术降低 21%,这为如何进一步降低高危患者的心血管事件发生率提供了新的临床思路。

3 强化降脂目标

基于五项大规模临床试验结果,美国国家胆固醇教育计划成人治疗组 (ATP II) 指南^[13,14]建议: ①高危患者,包括冠心病和冠心病等危症患者,LDLC 至少要降到 100 mg/dL 以下;②极高危患者,如有可能,应把 LDLC 降到 70 mg/dL (2.0 mmol/L) 以下;③高危与极高危患者,在实施强化降脂治疗时,不管 LDLC 水平高低,应在原基线水平上降低 30% ~ 40%。

4 他汀类药物使用剂量选择

在临床实践中,强化降脂治疗时如果要把基线胆固醇降低 30% ~ 40%,阿托伐他汀 (立普妥) 与瑞舒伐他汀 10 ~ 20 mg/d 的剂量就能做到,辛伐他汀则需要 20 ~ 40 mg 氟伐他汀要 80 mg 而普伐他汀可能至少需要 40 mg 不过这些都应该都是普通剂量,安全性非常好,必要时可在严密监测下增加剂量。

5 药物选择

目前,强化降脂策略基本上都是使用他汀类药物且多以增加他汀剂量为主要强化手段,虽然降低了心血管事件,但是增加他汀类剂量至常规剂量的数倍才能较大幅度降低 LDLC,因此存在安全性和效价比问题,强化降脂应在他汀作为抗动脉粥样硬化主流药物的基础上联合其它调脂药物^[15-17],下面介绍几种重要的、可与他汀联合应用的新型调脂药物: ①依折麦布,胆固醇吸收抑制剂,选择性抑制胆固醇在肠道的吸收,其特点是口服吸收后进入肝肠循环,反复进入肠道的作用部位,全身药物暴露少,而且不通过细胞色素 P450 酶代谢,与他汀类药物间相互作用低。10 mg 依折麦布与起始剂量的他汀联用,即可使 LDLC 的降幅达 18% ~ 20%,与经 3 次剂量加倍的大剂量他汀效果相似。依折麦布还有抗动脉粥样硬化作用,如与辛伐他汀联用,可协同降低 C 反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 水平;②缓释烟酸^[14]: 能降低总胆固醇、LDLC、小而致密 LDLC 及总 TG 水平,能降低脂蛋白 (a) 水平,也是升高 HDLC 作用最强的药物,烟酸缓释剂 (2 g/d) 能使 TG 水平降低 35%,LDLC 水平降低 20% 及 LP (a) 水平降低 24%,并能使 HDLC 水平升高 25%,他汀类药物升高 HDLC 能力有限,而联用缓释烟酸后可使 HDLC 进一步增加,缓释烟酸还能延缓颈动脉内膜中层厚度的进展;③胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 抑制剂: 血浆 CETP 在逆向胆固醇转运中起主导作用,逆向胆固醇转运是将胆固醇从外周组织经血液运输至肝脏,CETP 含量增高能增加胆固醇酯回到肝脏的速度,CETP 促进胆固醇酯从高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 的合成部位转移至乳糜微粒、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDL) 和 LDLC。抑制 CETP 可提高 HDLC 水平和降低 LDLC 水平,从而减少冠心病发生的危险。因此,CETP 抑制剂是未来很有发展前景的调脂药物。

6 全面调脂的意义与策略

6.1 关注高密度脂蛋白胆固醇

高密度脂蛋白胆固醇 (HDLC) 水平降低与 LDLC 水平升高对动脉粥样硬化性心血管病同样危险,在安全有效升高 HDLC 的药物中,他汀作用有限,贝特类和烟酸类^[15,16]也仅使 HDLC 水平上升 10% ~ 30%,因此,寻求升高 HDLC 水平的手段成为研究热点。在所有升高 HDLC 措施中,最明显的

是直接给予 HDLC 或其 主要载脂蛋白 AI 或模拟这些成分的药物,如输注载脂蛋白 AI 前体或载脂蛋白 AIM ilano 与磷脂复合体使血浆 HDLC 水平升高,经冠状动脉 IVUS 证实,升高 HDLC 可使粥样斑块体积缩小,有利于阻止动脉粥样硬化的发展,但尚需大规模临床试验的评价。某些升高 HDLC 作用明显的药物如 CETP 抗动脉粥样硬化的结果不尽一致,而普罗布考虽然降低 HDLC 水平,却增加了体内胆固醇的逆向转运,有抑制动脉粥样硬化的作用。因此,在关注 HDLC 数量的同时也要关注 HDLC 的质量。

6.2 关注甘油三酯

对高甘油三酯血症应积极寻找其继发原因如糖尿病^[15,16,18]、肥胖、酗酒、肾病综合征等。在排除继发因素后,首先将生活方式调整作为一线干预措施,对甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平明显升高的患者来说,如 LDLC 水平 < 130 mg/dL,那么贝特类药物可作为一线药物,贝特类药物在治疗高甘油三酯血症方面效果最明显;若 LDLC 水平 > 130 mg/dL,应将他汀类药物作为一线治疗药物,必要时联合其它降脂药物如缓释烟酸^[16,17]、不饱和脂肪酸等对高甘油三酯血症进行有效控制,降低心血管病风险。

6.3 关注混合性血脂异常

高 LDLC 伴高甘油三酯 (TG) 血症和/或低 HDLC 血症是比较常见的血脂异常类型,使用一种药物往往难以使全部指标达标,常常需要联合应用作用机制各异的调脂药物。从血脂异常理论和临床治疗学角度讲,联合降脂药物治疗具有如下优点: ①单一降脂药物不能达标时,联合用药可提高血脂控制达标率; ②充分发挥药物互补协同作用,有利于全面调整血脂异常; ③减少单一药物剂量过大所带来的相关不良反应。理想的联合用药方案包括:他汀与依折麦布、他汀与贝特类、他汀与烟酸类、他汀与胆酸螯合剂及他汀类与 ω -3 脂肪酸。

[参考文献]

[1] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2004, **350** (6): 1495-504

[2] Sondergaard J, Hansen DG, Aarslev P, et al. A multifaceted intervention according to the Audit Project Odense method improved secondary prevention of ischemic heart disease: a randomized controlled trial [J]. *Fam Pract*, 2006, **23** (2): 198-202

[3] Sipahi I, Nicholls SJ, Tuzcu EM, et al. Coronary atherosclerosis can regress with very intensive statin therapy [J]. *Cleve Clin J Med*, 2006, **73** (10): 937-944

[4] Kapur NK. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, **5** (2): 161-175

[5] Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. Effects of high-dose atorvastatin in patients \geq 65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, **99** (5): 632-635

[6] Iakoubova OA, Sabatine MS, Rowland CM, et al. Polymorphism in KIF6 gene and benefit from statins after acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 study [J]. *Am J Coll Cardiol*, 2008, **51** (4): 449-455

[7] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, **294** (19): 2437-445

[8] Scott R, Best J, Forster P, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study: baseline characteristics and short-term effects of fenofibrate [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2005, **4** (1): 13-16

[9] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, **355** (6): 549-559

[10] Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, et al. Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial [J]. *Circulation*, 2006, **113** (24): 2826-834

[11] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial [J]. *JAMA*, 2006, **295** (13): 1556-565

[12] Neil HA, DeMicco DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) [J]. *Diabetes Care*, 2006, **29** (11): 2378-384

[13] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report: National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *Circulation*, 2002, **106** (25): 3143-421

[14] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [J]. *Circulation*, 2004, **110** (26): 227-239

[15] Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: a randomized study [J]. *Lancet*, 2001, **357** (9260): 905-910

[16] Grundy SM, Vega GL, Mcgowen ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niacin trial [J]. *Arch Intern Med*, 2002, **162** (14): 1568-576

[17] Robinson JG, Davidson MH. Combination therapy with ezetimibe and simvastatin to achieve aggressive LDL reduction [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2006, **4** (4): 461-476

[18] American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2003, **26** (Suppl 1): S83-S86

(此文编辑 李小玲)