

· 综 述 ·

他汀类药物在心血管疾病中的临床应用进展

李 琦, 余志龙 综述, 郑大东 审校

〔摘要〕 他汀类药物不仅具有降低血清胆固醇水平作用,还具有抗炎、改善血管内皮功能、抗心室重塑等其他有益于心血管疾病治疗的多种有效作用。现将其在临床应用的研究进展综述如下。

〔关键词〕 他汀类药物;心血管疾病

〔中图分类号〕 R972 〔文献标志码〕 A 〔文章编号〕 1672-271X(2011)05-0438-03

他汀类(statins)药物属于 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,不仅通过抑制 HMG-CoA 还原酶,减少肝细胞合成及储存胆固醇,加快低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的代谢清除,从而降低血清胆固醇水平,还通过改善血管内皮功能、抑制炎症及氧化反应、抗血小板聚集和抑制血栓形成、稳定粥样硬化斑块、抑制心肌重塑及心肌细胞凋亡、抑制心脏电生理重塑及调节心脏植物神经功能等其他多效性在冠状动脉粥样硬化性心脏病、心功能衰竭、心律失常等心血管疾病的治疗中发挥重要作用。现将其在临床应用的进展综述如下。

1 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的应用

他汀类作为最有效的调脂药物自 1987 年问世以来,使冠心病的一、二级防治取得了重要进展。动脉粥样硬化(AS)实质上是一个多层次、各种因素和多种细胞成分相互影响的瀑布式发展过程,其中内皮细胞损伤是 AS 的第一步,也是 AS 的重要病理基础。这是因为内皮细胞不仅具有机械屏障作用,还能分泌多种细胞因子并充当着多个配体的靶器官,在调节血液流动、血管紧张度以及抑制白细胞和血小板黏附、血管平滑肌细胞增殖中均起到重要作用。而内皮细胞机构破坏和功能紊乱可促进脂质沉积、单核细胞浸润、血小板活化与黏附聚集、生长因子释放、平滑肌细胞增殖与迁移等,从而启动 AS 的发生与发展^[1]。Heeba 等^[2]研究发现他汀类药物可逆转氧化修饰低密度脂蛋白(oxLDL)诱导的内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)解偶联,通过增加内皮源性一氧化氮(NO)浓度和降低过氧化亚硝酸盐(ONOO⁻)水平来调整[NO]/[ONNO⁻]的平衡,进而改善内皮功能。

美国国家胆固醇教育计划(NCEP)已将颈动脉疾病(包括短暂性脑缺血发作、卒中、颈动脉阻塞>50%)列为冠心病的等危症,需强化调脂治疗。C 反应蛋白(CRP)是一种非特异性炎症标志物,Abdelmouttaleb 等^[3]发现在急性冠脉综合征(ACS)患者中 CRP 水平明显升高,血浆中 CRP 水平的升高可预测不稳定型心绞痛患者心脏事件的增加。他汀类药物能明显降低 ACS 患者 CRP,因此 ACS 患者早期使用他汀类药物治疗,可获得更多的益处^[4]。有研究提示大剂量他汀类药物的治疗降低了早期缺血事件的复发^[5]。对于单独以他汀类药物进行一级和二级预防,近年有一些大规模的临床试验显示:无论研究对象的血脂是否增高,他汀类药物均能显著降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),稍降低三酰甘油(TG)和稍增高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),显著降低急性冠状动脉事件的发生率和死亡率,从而提出了对于未达到 NCEP 规定药物治疗指征的冠心病患者或高危对象,给予他汀类药物治疗,仍然极有利的观点^[6]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是冠心病治疗的主要方法之一,应用日益广泛。但 PCI 后仍有较高的心肌梗死发生率,表现为心肌损伤标志物(心肌酶、肌钙蛋白等)水平的升高,对患者预后不良影响。Azar 等^[7]研究发现若在 PCI 术前预防性给予他汀类药物治疗可降低术后心肌梗死的发生率进而改善预后。对非 ST 段抬高型 ACS 患者的研究表明,PCI 术前给予高剂量他汀强化治疗可以显著改善预后,降低主要心血管事件的发生率^[8-9]。

2 在慢性心力衰竭中的应用

心力衰竭是临床上常见的综合征,近年来,有学者提出了炎症学说,即认为心力衰竭实际上是一种“炎症综合征”。而正在或已经完成的一些临床研究表明他汀类药物具有多效性,不但可调脂、抗炎,

作者简介:李 琦(1979-),男,江苏南京人,本科,医师,从事医疗保健工作

作者单位:210016 江苏南京,南京军区司令部门诊部

还可抗心力衰竭^[10]。研究一方面证实了慢性心力衰竭由过高的后负荷引起,另一方面也发现了神经体液因素的异常参与了心力衰竭的发病过程。心力衰竭患者 CRP 增高(与有无活动性风湿灶无关),可作为预测心力衰竭患者病死率的独立指标,而他汀类则有明显降低 CRP 水平的作用。他汀类药物可能通过以下途径发挥其抗心衰作用^[11]:①抑制血管紧张素-醛固酮系统,阻止神经内分泌的过度激活;②抑制心肌细胞肥大,减轻心肌间质纤维化,从而逆转心室重构;③抗氧化作用;④促进新生血管形成,改善内皮功能;⑤抑制心肌细胞凋亡。Krum 等^[12]对 4650 例慢性心力衰竭患者进行为期 2 年的随访研究发现,服用他汀类药物可改善心力衰竭的预后。Roik 等^[13]研究提示他汀类药物明显降低全因死亡率和因心血管事件再入院率,改善心力衰竭和左室射血分数。Saab 等^[14]对 65 岁以上发生 ACS 的老年人在 24 h 内给予他汀类药物治疗的观察发现,住院期间 HF/肺水肿的发生明显降低,提示老年患者发生 ACS 早期给予他汀类药物可改善预后,获益明显。

3 在心律失常中的应用

高脂血症通过介导心脏电生理重塑及心脏植物神经功能紊乱,诱发心律失常及心源性猝死的发生。家兔的心肌缺血-再灌注模型研究提示,其可能通过降低存活心肌细胞的钠电流和钾电流、同时升高钙电流,导致生物电活性改变和延长跨膜动作电位持续时间,诱发了急性缺血-再灌注期间的室性心律失常,而他汀类药物可通过独立于降脂作用以外的离子机制,在减弱上述过程的同时逆转电重塑^[15]。他汀类药物还可通过降低血浆去甲肾上腺素的水平抑制交感神经的兴奋,同时增加迷走神经张力来调节心脏植物神经功能^[16]。Song 等^[17]研究发现经他汀类预处理的冠状动脉旁路移植术(CABG)后心房纤颤(Af)的发生率明显低于对照组。Gillis 等^[18]对植入双腔起搏器的 157 例研究对象平均随访 1 年,回归分析表明他汀类药物减少房性心动过速和 Af 的复发及其持续时间。Bhavnani 等^[19]研究同样证实,在植入埋藏式复律除颤器的心律失常高危人群中,使用他汀类药物可明显降低 Af 或心房扑动等快速型心律失常的发作,同时减少电复律的次数。Mitchell 等^[20]研究发现,在植入埋藏式复律除颤器的冠心病患者中,早期并且持续的他汀类药物治疗使室性心动过速和心室颤动的复发风险、全因死亡率、心源性死亡率均明显降低,其抗心律失常作用明显。

4 结 语

综上所述,他汀类药物除降脂作用外还有抗炎、抑制免疫反应、改善血管内皮功能等多效作用。随着越来越多的循证医学支持,他汀类药物的应用前景将更加广泛。

【参考文献】

- [1] 姚义安,张抒扬. 内皮细胞与动脉粥样硬化[J]. 中华内科杂志,2008,47(1):63-64.
- [2] Heeba G, Hassan MK, Khalifa M, et al. Adverse balance of nitric oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50(4):391-398.
- [3] Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, et al. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes[J]. Am Heart J, 1999, 137(2):346-351.
- [4] 丁雪燕,罗荣荣. 急性冠脉综合征血清脑钠肽水平及阿托伐他汀对其影响[J]. 东南国防医药, 2009, 11(1):37-39.
- [5] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 285(13):1711-1718.
- [6] 林 荣,郭继鸿. 心血管疾病的现代观点[M]. 北京:北京医科大学医学出版社, 2005, 236-243.
- [7] Azar RR, Sarkis A, Salameh E, et al. Percutaneous coronary intervention increases leptin and decreases adiponectin levels[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(6):712-716.
- [8] Chyrchel M, Rakowski T, Rzeszutko L, et al. Effects of high-dose statin administered prior to coronary angioplasty on the incidence of cardiac events in patients with acute coronary syndrome[J]. Kardiol Pol, 2006, 64(12):1357-1362.
- [9] Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(12):1272-1278.
- [10] Udell JA, Ray JG. Primary and secondary prevention of heart failure with statins[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2006, 4(6):917-926.
- [11] Tousoulis D, Charakida M, Stefanadi E, et al. Statins in heart failure, beyond the lipid lowering effect[J]. Int J Cardiol, 2007, 115(2):144-150.
- [12] Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT[J]. Int J Cardiol, 2007, 119(1):48-53.
- [13] Roik M, Starczewska MH, Huczek Z, et al. Statin therapy and mortality among patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular function—a preliminary report[J]. Acta Cardiol, 2008, 63(6):683-692.

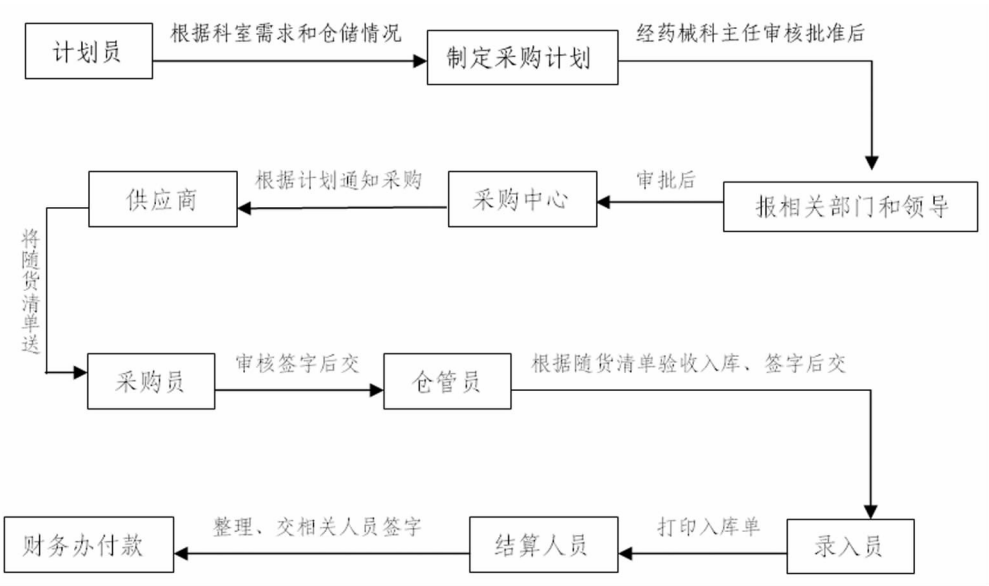


图 1 药品耗材采购、结算工作流程图

3 讨论

此工作流程比较适合中小医院或信息化程度较弱的医院。支付款时间原则上是药品款延迟 3~4 个月付款,耗材款迟 2~3 个月付款。对于物品过期、报废情况,待与公司处理完毕,扣除货款后,余款支付。有些供应商是先送清单,月底经核对无误后,每月开出一张汇总发票,这样各个环节在清单上签字负责就更为重要。

【参考文献】

[1] 陈德亮,汪学军,陈照明. 军队医院全成本核算管理[M]. 南京:国防科技大学出版社,2010:68-70.
[2] 宋加虎,段嘉征,来锡山. 军队会计核算实用手册[M]. 北京:海潮出版社,2010:74-85.

(收稿日期:2011-05-16)

(本文编辑:孙军红)

(上接第 439 页)

[14] Saab FA, Petrina M, Kline-Rogers E, et al. Early statin therapy in elderly patients presenting with acute coronary syndrome causing less heart failure[J]. Indian Heart J, 2006, 58(4):321-324.
[15] Ding C, Fu XH, He ZS, et al. Cardioprotective effects of simvastatin on reversing electrical remodeling induced by myocardial ischemia-reperfusion in normocholesterolemic rabbits[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(6):551-555.
[16] Szramka M, Harriss L, Ninnio D, et al. The effect of rapid lipid lowering with atorvastatin on autonomic parameters in patients with coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2007, 117(2):287-291.
[17] Song YB, On YK, Kim JH. The effects of atorvastatin on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting surgery[J]. Am Heart J, 2008, 156(2):373,

e9-16.

[18] Gillis AM, Morck M, Exner DV, et al. Beneficial effects of statin therapy for prevention of atrial fibrillation following DDDR pacemaker implantation[J]. Eur Heart J, 2008, 29(15):1873-1880.
[19] Bhavnani SP, Coleman CI, White CM, et al. Association between statin therapy and reductions in atrial fibrillation or flutter and inappropriate shock therapy[J]. Europace, 2008, 10(7):854-859.
[20] Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. Are lipid-lowering drug also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(1):81-87.

(收稿日期:2010-08-18)

(本文编辑:张仲书)