

## 联合调脂治疗的指南、共识及相关研究进展

穆煜,张芸楠,石秀锦,林阳,仇琪\*

首都医科大学附属北京安贞医院 药事部,北京 100029

**【摘要】**目前,他汀类药物被认为是调脂治疗的基石药物,然而,由于一些患者存在他汀类药物禁忌证等,在经他汀单药治疗后仍未能达到理想的血脂水平。而联合调脂治疗,即在他汀类药物的基础上联用1种或多种非他汀类药物,或成为此类患者的治疗新选择。为此,本文对联合调脂治疗最新更新的国际指南和专家共识简要介绍,并概述了近年来联合调脂治疗的临床研究情况,包括他汀类药物联合依折麦布、前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂、贝特类药物、 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸的临床试验进展,以期临床血脂异常的防治提供参考。

**【关键词】**联合调脂治疗;他汀类药物;依折麦布;前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂;贝特类; $\omega$ -3多不饱和脂肪酸

**【中图分类号】** R589.2

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)08-0010-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.003

### Guidelines, consensus and research progress in combined lipid-modulating therapy

MU Yu, ZHANG Yun-nan, SHI Xiu-jin, LIN Yang, QIU Qi\*

Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,2016年全球5690万死亡人数中,缺血性心脏病和中风位列死因第一和第二,2016年共造成1520万例死亡<sup>[1]</sup>。目前,以冠心病和缺血性卒中为主的动脉粥样硬化性心血管疾病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)已成为我国患者较大的疾病负担之一。ASCVD发病的重要危险因素是以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或总胆固醇(total cholesterol, TC)升高为特点的血脂异常。LDL-C水平的降低可使ASCVD的发病及死亡风险显著降低。大量循证医学证据已证实,他汀类药物作为调脂治疗的基石药物,可以明显降低心血管事件的发生率<sup>[2-4]</sup>。然而,即使应用包括高强度他汀类药物在内的规范治疗,LDL-C水平达标的患者也仅占30%~40%<sup>[5-6]</sup>。单用他汀类药物治疗可能是导致LDL-C达标不理想或非高密度脂蛋白胆固醇(non-high-density lipoprotein

cholesterol, non-HDL-C)水平仍较高的重要因素之一。由于强化他汀类药物治疗伴随着更高的肌病、肝酶上升、新发糖尿病及肾毒性等不良反应的风险,越来越多的研究表明,在他汀类药物基础上加入1种或多种非他汀类调脂药物,不仅可以增加疗效,且有可能降低不良反应,成为心血管疾病患者达到理想血脂目标和降低心血管疾病风险的另一种选择。本文将对联合调脂治疗国际指南与专家共识的更新以及近年来临床研究进展作一综述,以期临床血脂异常的防治提供参考。

### 1 联合调脂治疗指南与专家共识的更新进展

随着研究证据的不断涌现,国际上发布的指南和专家共识关于调脂药物联合应用的建议,从不推荐联用调脂药物到根据患者血脂水平及类型进行多种调脂药物搭配,调脂药物联合应用已成为临床调脂治疗的一大趋势。下面将按时间顺序进行简要概述。

\*通信作者:仇琪, E-mail: anzhenqiuqi@outlook.com

2013年美国心脏病学会/美国心脏协会发布的《2013版成人降胆固醇治疗降低动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险指南》,根据AIM-HIGH和FIELD等临床试验的数据,认为非他汀类药物疗法不足以有效降低ASCVD风险,并可能造成不良事件,因此不建议在他汀类药物基础上合用非他汀类药物<sup>[7-9]</sup>。而《2014年美国国家脂质协会血脂异常治疗指南建议书》在更广泛的证据基础上提倡对于不能达到LDL-C和非HDL-C目标的患者,除了他汀类药物外还应使用非他汀类药物<sup>[10]</sup>。2016年美国心脏病学年会上发布了ASCVD风险管理中降低LDL-C的非他汀治疗专家共识,提出了具体的非他汀类药物治疗的决策路径,确定了4个可在他汀类药物基础上加用非他汀类药物的患者群体,其中对于ASCVD患者,若使用最大耐受剂量他汀类药物无法达到LDL-C目标时,建议在他汀类药物治疗中加入依折麦布,必要时再加前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂<sup>[11]</sup>。《2016中国成人血脂异常防治指南》<sup>[12]</sup>《2018年美国心脏协会血脂管理指南》<sup>[13]</sup>以及《2019欧洲心脏病学会/欧洲动脉硬化学会(ESC/EAS)血脂异常管理指南》<sup>[14]</sup>均提出建议,对于具有极高风险的ASCVD患者,经过最大耐受剂量的他汀类药物治疗后胆固醇水平仍不达标或不耐受者,可将他汀类药物和依折麦布联合进行治疗。经最大剂量调脂药物(如他汀类药物联合依折麦布)以及生活方式治疗,LDL-C水平仍不达标的ASCVD患者,可考虑加用PCSK9抑制剂,将不同作用机制的调脂药物的组成三联合用。对于患有混合型高脂血症,在他汀类药物治疗后甘油三酯(triglyceride, TG)或HDL-C水平仍控制不佳的高危患者,可考虑他汀类药物与贝特或鱼油制剂 $\omega$ -3脂肪酸联用。其中对于胆固醇水平达标的定义,各指南提出了针对本国人群具体的LDL-C数值定义。

## 2 调脂药物联合应用的临床试验进展

### 2.1 他汀类药物联合依折麦布

在2015年依折麦布或辛伐他汀联合调脂药物国际性试验<sup>[15]</sup>(the improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial, IMPROVE-IT)数据发布以前, Morrone等<sup>[16]</sup>和 Gudzone等<sup>[17]</sup>分别对

27个和36个临床研究进行了荟萃分析。结果显示,在他汀类药物治疗中加入依折麦布较他汀单药治疗最高可以降低15%~25%的LDL-C水平,且联合用药还有助于TC、载脂蛋白B(Apo B)、non-HDL-C和TG等其他指标的达标。该临床试验结果未显示他汀类药物联合依折麦布可以减少心血管事件的发生。

2015年,IMPROVE-IT试验的数据发布在《新英格兰杂志》<sup>[15]</sup>。该研究是一项国际多中心、随机、双盲、对照的临床试验。自2007年开始,陆续纳入来自39个国家共计18 144例的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者。患者随机接受辛伐他汀或辛伐他汀联合依折麦布治疗,中位随访时间为6年。1年后,患者LDL-C平均水平在辛伐他汀单药组和联合用药组分别为69.9和53.2 mg/dL。在接下来的随访中,较之单药组,联用依折麦布组使主要终点(包括心血管死亡、非致死性卒中、主要冠脉事件)降低6.4%( $P=0.016$ ),且3个次要终点也有显著降低。安全性结果显示,联合用药组与他汀单药治疗组安全性的差异无统计学意义。该试验是第一个证实非他汀类药物与他汀类药物联合使用可显著降低心血管结局的试验。该试验证明了辛伐他汀与依折麦布联用可以更有效地降低LDL-C水平、减少心血管事件残留风险且不增加不良反应。由于结果显示心血管事件与LDL-C降低相关的一致性,许多临床医师认为该试验对支持LDL-C假说至关重要。

### 2.2 他汀类药物联合PCSK9抑制剂

2015年发表在《新英格兰医学杂志》的2项随机对照试验——ODYSSEY和OSLER<sup>†</sup>试验,分别研究了PCSK9抑制剂alirocumab和evolocumab单克隆抗体疗法对已使用最大耐受剂量他汀类药物患者的LDL-C影响<sup>[18-19]</sup>。ODYSSEY试验将患者随机分为在他汀类药物基础上联用alirocumab组和他汀类药物加空白对照的安慰剂组。结果显示alirocumab组与安慰剂组相比,可使LDL-C水平显著降低62%。经析因分析发现,主要心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)发生率也显著降低(1.7% vs. 3.3%)。OSLER试验结果显示,12周后,evolocumab组与他汀单药组相比,LDL-C降幅达61%,MACEs发生率同样显著降低(0.95% vs. 2.18%)。在安全性方面,与对照组相比,联合用药不

良事件的发生率方面差异没有统计学意义。但有些遗憾的是,以上2项研究均为探索PCSK9抑制剂疗效和安全性的短期试验,ODYSSEY观察时间为24周,OSLER为12周。

2017年发布的FOURIER试验是首个证明在他汀类药物的基础上加入PCSK9抑制剂可以显著降低心血管风险的国际多中心长期临床试验<sup>[20]</sup>。27 564例LDL-C>70 mg/dL的ASCVD患者被随机分配到evolocumab组和安慰剂组,中位随访时间为2.2年。结果显示,与安慰剂相比,evolocumab组的平均LDL-C降幅达59%,且患者MACEs事件显著降低(9.8% vs. 11.3%),不良事件的发生率也没有显著差异。

目前的试验结果已经显示,无论是短期还是长期的安全性、降低LDL-C的有效性以及对ASCVD患者心血管事件的降低,PCSK9抑制剂与他汀合用是有效且耐受性良好的药物之一。

### 2.3 他汀类药物联合贝特类药物

一项包含53个临床研究的Meta分析结果显示:贝特类药物具有对血脂谱全面改善的作用,可降低TG水平约36%,降低LDL-C水平约8%,升高HDL-C水平约10%<sup>[21]</sup>。在ACCORD-LIPID试验中,具有心血管疾病高风险的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者被随机分配到辛伐他汀+非诺贝特治疗组和辛伐他汀+空白对照组,平均随访为4.7年<sup>[22]</sup>。结果显示,对比他汀单药治疗组,他汀类药物联合非诺贝特组TG水平降低42 mg/dL,LDL-C降低19 mg/dL,HDL-C水平升高3 mg/dL,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但2组主要复合终点(致死性心血管事件、中风等)无明显差异。亚组分析显示,对于高TG,低HDL-C的患者,较他汀单药治疗,联合治疗可使主要心血管事件相对风险降低31%<sup>[23]</sup>。提示对于高TG和低HDL-C的T2DM患者,在他汀类药物基础上联用贝特可能有进一步的临床获益。但2015年发表的一项Meta分析结果显示,与贝特类单用相比,贝特类联合他汀类药物可治疗可增加肾损伤风险<sup>[24]</sup>。考虑到吉非贝齐与他汀类药物联用肌病发生率较高,应避免吉非贝齐与他汀类药物的联用,且在治疗时应注意监测肝肾功能和肌酶等指标。

### 2.4 他汀类药物联合 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸

$\omega$ -3多不饱和脂肪酸主要包括二十碳五烯酸

(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)。阿斯利康公司生产的Epanova是2014年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的首个用于治疗高甘油三酯血症的 $\omega$ -3游离脂肪酸药物,其包含55%的EPA和20%的DHA。2015年发表的ANCHOR研究结果显示,已接受他汀类药物治疗的持续高TG水平患者,随机联合二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl, IPE)药物或安慰剂治疗12周,联合组较单药组TG(21.5% vs. 10.1%)和非HDL-C(13.6% vs. 5.5%,)降幅更大<sup>[25]</sup>。ESPRIT试验也得到了类似结果,且他汀类药物联合Epanova组有较好的耐受性,不良反应发生率与安慰剂组相当<sup>[26]</sup>。近期发表的一项大型多中心随机对照的临床试验REDUCE-IT发现,在经他汀类药物治疗后LDL-C水平已得到控制,但TG水平中度升高的8179例高心血管病风险的患者中,随机给予IPE药物和安慰剂治疗,主要疗效终点MACEs发生率在安慰剂治疗的患者中占22%,在EPA乙酯制剂治疗的患者中占17.2%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示他汀类药物联合 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸可有效降低TG和非HDL-C水平,并减少严重心血管事件的发生率<sup>[27]</sup>。

## 3 小结

随着IMPROVE-IT、ODYSSEY和OSLER等试验结果的揭晓<sup>[15,18-19]</sup>,国际指南、专家共识逐渐提出以他汀类药物为基础的联合调脂治疗,并对联合治疗方案进行具体细化。可见,调脂药物联合应用已成为未来血脂管理与心血管疾病防治的一大趋势。对降低LDL-C具有强大作用的新型调脂药物PCSK9抑制剂,为应用他汀类药物后血脂水平仍不理想,尤其是家族性高胆固醇血症的患者治疗带来了新的希望。而对于混合型高脂血症或单用他汀类药物非HDL-C未能达标的患者,贝特类或 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸与他汀类药物联用有助于血脂水平的全面达标。在临床实践过程中,参考国际指南,应首先保证患者LDL-C水平达标,结合国情并考虑到患者的个体差异,在他汀类药物的基础上选择性地联用依折麦布、PCSK9抑制剂、贝特类及 $\omega$ -3脂肪酸等其他调脂药



物,使患者的血脂水平全面达标,获得最大的临床益处。相信未来会有更多更严谨的临床研究来进一步证实以他汀类药物为基础的联合治疗方案的安全性及获益,并为临床医师提供新的治疗选择。

## 【参考文献】

- [1] WHO. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000—2016[R]. Geneva, World Health Organization, 2018.
- [2] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective Meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins[J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267–1678.
- [3] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a Meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1670–1681.
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9976): 1397–1405.
- [5] Xing Y, Liu J, Hao Y, et al. Prehospital statin use and low-density lipoprotein cholesterol levels at admission in acute coronary syndrome patients with history of myocardial infarction or revascularization: findings from the improving care for cardiovascular disease in China (CCC) project [J]. *Am Heart J*, 2019, 212: 120–128.
- [6] Karalis D G, Victor B, Ahedor L, et al. Use of lipid-lowering medications and the likelihood of achieving optimal LDL-cholesterol goals in coronary artery disease patients[J]. *Cholesterol*, 2012, 2012: 861924.
- [7] Boden W E, Probstfield J L, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255–2267.
- [8] Keech A, Simes R J, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9500): 1849–1861.
- [9] American College of Cardiology, American Heart Association Task Force. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults[J]. *Circulation*, 2014, 129(Suppl 2): S1–S45.
- [10] Jacobson T A, Ito M K, Maki K C, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 1–Full report [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9 (2): 129–169.
- [11] Lloyd-Jones D M, Morris P B, Ballantyne C M, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1): 92–125.
- [12] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (10): 937–963.
- [13] Grundy S M, Stone N J, Bailey A L, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): 1082–1143.
- [14] ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 140–205.
- [15] Cannon C P, Blazing M A, Giugliano R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387–2397.
- [16] Morrone D, Weintraub W S, Toth P P, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21 000 subjects from 27 clinical trials [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 251–261.
- [17] Gudzone K A, Monroe A K, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(7): 468–476.
- [18] Robinson J G, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489–1499.
- [19] Sabatine M S, Giugliano R P, Wiviott S D, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500–1509.
- [20] Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713–1722.
- [21] Birjmohun R S, Hutten B A, Kastelein J J, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(2): 185–197.
- [22] Ginsberg H N, Elam M B, Lovato L C, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17): 1563–1574.
- [23] Elam M, Lovato L C, Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD–Lipid perspective [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(1): 55–61.
- [24] Choi H D, Shin W G, Lee J Y, et al. Safety and efficacy of fibrate–statin combination therapy compared to fibrate monotherapy in patients with dyslipidemia: a Meta-analysis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 65: 23–30.
- [25] Ballantyne C M, Braeckman R A, Bays H E, et al. Effects of icosapent ethyl on lipoprotein particle concentration and size in statin-treated patients with persistent high triglycerides (the ANCHOR study) [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(3): 377–383.
- [26] Maki K C, Orloff D G, Nicholls S J, et al. A highly bioavailable omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial) [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(9): 1400–1403.
- [27] Bhatt D L, Steg P G, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11–22.

收稿日期: 2020-01-15

本文编辑: 郭美晨