

文章编号: 1672-3384 (2008)-02-0001-03

## 贝特类调脂药物在降脂领域的地位及认识

【作者】 郭丹杰 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

贝特类药物又称苯氧芳酸类药物。研究表明,贝特类药物除了具有调脂作用外,还具有抗炎、降低纤维蛋白原及部分凝血因子水平、改善胰岛素敏感性、改善内皮细胞功能等调脂以外的抗动脉粥样硬化作用。但有关贝特类药物降低心血管事件的大型随机临床试验的结果存在差异<sup>[1]</sup>。

### 1 贝特类药物抗动脉粥样硬化作用的机制及获益人群

贝特类药物通过激活过氧化物酶增殖体活化受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), 刺激脂蛋白脂酶 (LPL)、载脂蛋白 A I (apoA I) 和载脂蛋白 A II (apoA II) 基因的表达, 增强 LPL 的脂解活性, 去除血液循环中富含甘油三酯 (TG) 的脂蛋白, 降低 TG 和升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平, 促进胆固醇的逆向转运, 并使 LDL 亚型由小而密颗粒向大而疏松颗粒转变。贝特类药物最主要获益的人群是以高 TG、高小而密低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、低 HDL-C 为特征的致动脉粥样硬化血脂异常的患者<sup>[2]</sup>。贝特类药物可降低 TG 30%~50%, 升高 HDL 2%~20%, 对 LDL 的影响不一致, 可降低 10%、基本无影响或轻度增加。因此, 贝特类药物的主要适应证为治疗高 TG 或以 TG 升高为主的混合型高脂血症和低 HDL 血症。

### 2 贝特类药物升高 HDL-C 及降低心脑血管事件的循证证据

低 HDL-C 为心血管不良预后的独立危险因素, 并且独立于 LDL-C 水平<sup>[3]</sup>。低 HDL-C 常见于并存胰岛素抵抗、高 TG 血症及糖尿病的患者。Pan-European HDL-C 调查研究观察了 8500 例在专科医

生指导下接受调脂治疗的患者, 结果发现: 男性低 HDL-C 的发生率为 38%, 女性为 45%, HDL-C 极低的发生率为 14%。

截至目前为止共公布 7 项有关贝特类药物升高 HDL-C 的大型研究<sup>[4]</sup>。最早的一项研究 (WHO) 显示, 应用氯贝丁酯 (clofibrate) 可明显降低冠心病事件的发生率, 但却增加冠心病的总死亡率。这项研究使贝特类药物的安全性备受关注。

赫尔辛基心脏研究 (HHS) 是一项一级预防的研究, 主要探讨血脂异常但无冠心病症状的中年男性患者应用吉非贝齐对冠心病发病率的影响。4081 例 40~55 岁男性, 无冠心病症状和 (或) 心电图 ST-T 异常改变, 非 HDL-C (TC-HDL-C)  $\geq 200\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  ( $5.2\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 随机接受吉非贝齐或安慰剂治疗。结果显示: 吉非贝齐组患者 HDL-C 升高 10%, 非 HDL-C 下降 14%, TG 下降 43%, 主要心血管事件减少 34% (95%CI: 8.2%~52.6%), 吉非贝齐组总死亡率为 2.19%, 安慰剂组为 2.07% ( $P$  值无显著性差异)。

美国退伍军人管理局高密度脂蛋白胆固醇干预研究 (VA-HIT 研究) 探讨了吉非贝齐对低 HDL-C ( $<40\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ) 和 “低” LDL-C ( $<140\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ) 男性冠心病患者心血管事件风险的影响。2531 名男性, 平均年龄 ( $64\pm 7$ ) 岁, 分别接受吉非贝齐 1200  $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$  或安慰剂治疗。5 年后, 吉非贝齐治疗组 HDL-C 水平增高 6% ( $P<0.001$ ), TG 水平降低 31% ( $P<0.001$ ), T-CHO 水平降低 4% ( $P<0.001$ ), LDL-C 无明显变化。冠心病死亡或非致死性心肌梗死发生相对风险降低 22%, ( $P=0.006$ ), 脑卒中发

生率降低 29%。但死亡的危险性下降未达到统计学差异。

苯扎贝特预防梗死研究 (BIP) 入选了 3090 例患者, 年龄 45~74 岁, 总胆固醇 (T-CHO)  $180 \sim 250 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , HDL-C  $\leq 45 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , TG  $\leq 300 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , LDL-C  $\leq 180 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , 既往史有心肌梗死或稳定性心绞痛。给予苯扎贝特  $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  或安慰剂治疗。结果显示: 苯扎贝特治疗组, HDL-C 升高 18%, TG 降低 21%。致死性或非致死性心肌梗死、猝死发生率降低 6% ( $P=0.26$ ), 总死亡及心血管死亡有增高趋势, 但未达统计学差异。在 HDL-C  $< 35 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ , TG  $\geq 200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  的亚组患者中, 苯扎贝特治疗组心血管事件发生明显下降 42%。

2005 年美国心脏学会 (AHA) 年会首次公布的非诺贝特干预及降低糖尿病事件研究 (FIELD) 是一项随机、安慰剂对照的研究。该研究纳入 9795 例 50~75 岁的糖尿病患者, 平均随访 5 年。结果显示, 非诺贝特组冠心病死亡及非致死性心肌梗死等主要终点的危险仅降低 11%, 与对照组相比无显著差异 ( $P=0.16$ )。既往无心血管疾病的亚组中, 非诺贝特使一级终点 (总冠脉事件) 显著降低 25% ( $P=0.014$ ), 总心血管事件降低 19% ( $P=0.004$ )。次要终点中总心血管事件和冠脉重建需求在非诺贝特组分别降低 11% ( $P=0.035$ ) 和 21% ( $P=0.003$ )。其中 HDL-C 水平较低的患者心血管事件风险降低更明显。值得关注的是, 本研究中总死亡、心血管死亡增加 11%~19%, 但未达统计学差异。另外, 非诺贝特能减少糖尿病微血管事件 (包括蛋白尿的进展和因视网膜病变需要进行激光治疗)。这项研究结果与加拿大/芬兰动脉粥样硬化干预研究 (DAIS) 结果一致。FIELD 研究结果还提示: 只有在 T-CHO  $< 4.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  或 LDL-C  $< 3.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的亚组患者, 非诺贝特才可明显降低心血管事件的发生, 在 TG  $\geq 1.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的亚组患者中, 心血管事件有降低的趋势 ( $P=0.07$ )。提示只有在 T-CHO 或 LDL-C 达标的前提下, 贝特类药物才能产生临床益处, TG 水平升高的患者, 能从贝特类药物中得到

更多获益。因此目前国际、国内指南均推荐他汀类药物仍为糖尿病患者的首选降脂药物。

有关贝特类药物降低心血管事件临床试验的研究结果存在差异。贝特类药物可降低心血管事件, 但这种作用不如他汀类药物。并且只有针对高 TG 及低 HDL-C 的患者心血管事件降低作用更明显。贝特类药物中吉非贝齐降低冠心病事件风险证据更充分<sup>[5]</sup>。

### 3 贝特类调脂药物的安全性

贝特类药物常见的不良反应为消化不良, 也可引起肝脏转氨酶升高。此类药物通过激活 PPAR $\alpha$ , 导致可逆的血肌酐及同型半胱氨酸水平增高<sup>[6,7]</sup>。但大型临床试验中并未发现贝特类药物增加肾功能衰竭的风险。应用贝特类药物肌病、胆石症、静脉血栓形成的发生率  $< 1.0\%$ 。一些临床试验结果显示: 无 TG 水平增高和 (或) HDL-C 降低的患者应用贝特类药物, 非心血管死亡率有所增加。临床在开始应用贝特类药物时应首先检测血肌酐水平并根据肾功能损害的程度调整剂量。应用贝特类药物过程中, 如果患者出现血肌酐水平增高, 并已除外其他可导致血肌酐水平增高的原因, 贝特类药物应停用或减量。

### 4 贝特类药物与他汀类药物的联合应用

贝特类药物与他汀类药物的联合治疗可更进一步降低 LDL-C、TG, 升高 HDL-C。大型 Safari 研究纳入 618 例致动脉粥样硬化血脂异常的患者, 接受辛伐他汀联合非诺贝特或单用辛伐他汀治疗。两药联合治疗组 TG 下降及 HDL-C 升高幅度均为单药治疗的 2 倍<sup>[8]</sup>。

贝特类药物与他汀类药物的联合治疗适用于存在致动脉粥样硬化血脂异常, 尤其是合并糖尿病及代谢综合征的患者。但由于两类药物均具有潜在肝功能损伤、肌炎、肌病发生的风险, 联合应用时发生不良反应的机会增多。FDA 报道, 他汀类药物出现肌溶解的患者中, 约 40% 合用贝特类药物, 因此联合用药的安全性应受到高度重视。2007 年中国成人血脂异常防治指南建议, 混合型高脂血症的患

者,  $TG > 2.26 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $200 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 但  $< 4.52 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ( $400 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ) 时, 首选他汀类药物, 可使 TG 水平下降 30%, 待 LDL 达标后再根据血脂情况选择单药治疗或联合治疗。开始联合治疗时各自均用小剂量, 早晨服用贝特类药物, 晚上服用他汀类药物, 避免血药浓度的升高, 联合应用时应密切监测肝、肾功能及 CK 水平。对于老年、多系统疾病、肝肾疾病、甲状腺机能减退症及体形瘦小的患者联合治疗应慎重选择, 并尽量避免与大环内酯类抗生素、抗真菌药物、地尔硫革、胺碘酮等药物合用。吉非贝齐与他汀类药物合用时肌病发生率较高, 尤其是西立伐他汀与吉非贝齐合用时, 发生致命性横纹肌溶解的危险性明显增高<sup>[9]</sup>。这主要源于吉非贝齐干扰他汀类药物代谢途径—葡萄糖醛酸化, 影响他汀类药物的清除, 导致他汀类药物血药浓度增高, 因此应尽量避免吉非贝齐与他汀类药物的合用, 或可选不经细胞色素 P450 代谢或经 P450 双酶代谢的他汀。其他贝特类药物与他汀类合用时, 发生肌病的风险较小。

### 5 贝特类药物新剂型的研发及临床意义

目前贝特类药物的新剂型在不断被研发。非诺贝特口服生物利用度与溶出度密切相关, 新剂型联合成熟的微粒化技术和新的微涂层技术, 改善初始的药物崩解步骤, 通过把微粒化非诺贝特颗粒疏散入一个高亲水性聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 网格系统, 药物颗粒可以快速无限制的接触溶媒。疏散颗粒过程是通过在无活性的赋形剂中心上直接附上微涂层微粒化非诺贝特来实现。通过这些工艺改进, 微粒化非诺贝特可迅速暴露于溶解媒质, 溶解率可以得到明显的提升。新的高生物利用度剂型在 10min 内, 80% 的活性成分就可以完全溶解, 因此, 在胃肠道吸收的被溶解药物数量明显增加, 提高了非诺贝特口服生物利用度。有研究显示, 新型高生物利用度非诺贝特具有更好的药代动力学特性, 受食物影响和变异性更少, 单药使用, 有效改善血脂水平, 升高 HDL 作用优于他汀类药物。一项研究观察了 587 例混合型高脂血症患者, 新型高生物利用

度非诺贝特 160mg 与依折麦布 10mg 联合应用与单药治疗相比, 长期治疗两组安全性无差异<sup>[10]</sup>。

贝特类药物为目前常用的调脂药, 可降低 TG、升高 HDL-C, 同时轻度降低 TC, 减少小密 LDL。下列患者为贝特类药物适合的人群: 致动脉粥样硬化性血脂异常的患者 (高 TG、低 HDL-C、高小而密 LDL-C); 2 型糖尿病患者 (低 HDL-C 及高 TG); 胰岛素抵抗及代谢综合征患者 (低 HDL-C 及高 TG)。已有临床试验表明此类药物可延缓冠状动脉病变的进展。有关贝特类药物降低冠心病病死率和总病死率及联合他汀类药物治疗相关的临床研究正在进行中, 届时将为确立贝特类药物在心血管疾病中的地位提供循证医学的证据。

### 【参考文献】

- [1] Eric Bruckert. Epidemiology of low HDL-cholesterol: results of studies and surveys. *Eur Heart J*, 2006, 8 (suppl F): F17-F 22
- [2] Barter PJ, Rye KA. Is there a role for Fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, 28: 39
- [3] Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. *JAMA*, 2007, 298: 786-798
- [4] Heinz Drexel. Reducing risk by raising HDL-cholesterol: the evidence. *Eur Heart Journal*, 2006, 8 (Suppl F): F23-F29
- [5] Barter PJ, FRACP, Rye KA. Cardioprotective properties of Fibrates. which Fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation*, 2006, 113: 1553-55
- [6] Muhammad Usman, Rajesh Peter. Fibrate therapy: safety considerations. *Curr Opin on Lipidology*, 2007, 18: 702-6
- [7] Davidson MH, Annemarie Armani, McKenney JM et al. Safety considerations with Fibrate therapy. *Am J Cardiol*, 2007, 99 (suppl): 3C-18C
- [8] Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am J Cardiol*, 2005, 95: 462-468
- [9] Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*, 2002, 346: 539-540
- [10] Farnier MW, Freeman G, Macdonell, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *European Heart Journal*, 2005, 26: 897-905