

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0043-04

强化他汀降脂治疗的发展方向

【作者】 刘捷颖 严晓伟

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【摘要】 血浆胆固醇尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 是动脉粥样硬化斑块的主要组成部分。虽然临床研究表明强化他汀治疗在降低 LDL-C 水平以及对临床终点事件的影响方面均优于常规他汀治疗,但目前他汀类药物在临床实际应用中使用率较低,降脂幅度有限,药物的肝脏和肌肉毒性等问题,使得强化他汀降脂难以完成其使命。因此,强化降脂治疗的发展方向是联合应用具有不同降胆固醇机制的药物。依折麦布是一种肠道胆固醇吸收抑制剂,与他汀类药物合用不仅具有强大的降低 LDL-C 作用,还可以减少他汀药物的剂量,从而降低不良反应的发生率。

【关键词】 低密度脂蛋白胆固醇;动脉粥样硬化;强化他汀治疗;依折麦布

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

尽管大量临床研究证实了强化他汀降脂的有效性和安全性,由于强化降脂常常与大剂量他汀治疗相提并论,因此就其在临床实际应用中的必要性、安全性以及随之而来的药物经济学问题,一直是人们讨论的焦点。目前被人们普遍接受的观点是,降脂治疗的首要目标是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平达标,对于发生心血管事件的高危、极高危患者,采用他汀治疗使 LDL-C 达标或使其下降 30%~50% 更为重要。尽管在很多情况下,为使 LDL-C 治疗达标,常常需要采用较大剂量的他汀药物治疗,但他汀药物的剂量不应该作为降脂治疗追求的目标。实际上,在一些 LDL-C 显著升高的患者,即使采用大剂量他汀,也不能使 LDL-C 控制到目标范围以内;而大剂量他汀类的安全性仍然是一个不可忽视的问题。

1 强化他汀降脂的意义

血浆胆固醇尤其是 LDL-C 是动脉粥样硬化斑块的基本成分,是导致动脉粥样硬化血管事件的罪魁祸首。当各种危险因素 (如高血压、糖尿病、吸烟、肥胖等) 导致血管内皮损伤时,内皮细胞黏附分子表达增加,单核细胞贴壁游走到内皮下,转变成巨噬细胞。LDL-C 也可以通过损伤的血管内皮进入内皮下,通过氧化磷脂的作用转变成致动脉粥样硬化性氧化型 LDL-C。巨噬细胞吞噬氧化型 LDL-

C 后形成泡沫细胞,沉积在血管壁形成动脉粥样硬化斑块。

在动脉粥样硬化发生过程中,炎症反应贯穿始终。他汀类药物降低 LDL-C、抗氧化和抗炎症的作用被认为是他汀类药物稳定斑块、降低血管事件的主要机制。在 MIRACL 研究^[1]中,阿托伐他汀 80mg·d⁻¹ 使 C 反应蛋白 (CRP) 降低 74% ($P=0.001$),且不依赖于基线的 LDL-C 水平。A to Z 研究^[2]和 PROVE IT 研究^[3]也显示,具有低水平高敏 CRP (hsCRP) 患者的长期预后显著改善,而 hsCRP 水平在 3mg·L⁻¹ 以上的患者病死率成倍增高。大剂量他汀具有更显著的降低 hsCRP 的作用,提示强化降脂可以显著抑制体内的炎症反应过程。采用冠脉内超声对他汀治疗患者冠脉内斑块的研究显示,强化他汀治疗使患者粥样斑块的容积明显减少,斑块内纤维组织密度增加。REVERSAL 研究^[4]中,强化他汀治疗在取得更低 LDL-C 的同时,显著抑制了冠状动脉总斑块体积的进展,显示出强化降脂治疗的抗动脉粥样硬化作用。

在临床终点研究中,强化他汀降脂的疗效也得到充分肯定。AVERT 研究^[5]在稳定性冠心病患者,证明了强化降低 LDL-C 对心血管硬终点的影响比经皮冠脉血运重建 (PCI) 加常规药物治疗效果更好 (联合终点降低 36%, $P=0.048$); TNT 研究^[6]同

样在稳定性冠心病患者,强化降脂治疗将 LDL-C 降低至 $77\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,与常规剂量他汀组比较主要心血管事件(包括冠心病死亡、非致命性心肌梗死、复苏成功的心脏骤停、致命及非致命性脑卒中)的相对危险降低 22% ($P<0.0001$),其中致命及非致命性脑卒中降低 25% ($P=0.02$)。另一项大规模研究 (IDEAL)^[7]在稳定性冠心病患者,将强化他汀治疗与常规降脂比较,平均随访 4.8 年。包括冠心病死亡、非致命性心肌梗死或复苏成功的心脏骤停在内的联合终点在两个治疗组之间没有显著差异,但非致命性心肌梗死和冠脉血运重建在强化治疗组分别降低了 17% ($P=0.02$) 和 23% ($P=0.02$)。MIRACL 研究^[8]和 PROVE IT 研究^[9]在急性冠脉综合征 (ACS) 患者,采用大剂量他汀强化降低 LDL-C,分别与安慰剂和常规剂量的他汀比较,均显示与对照组相比,强化他汀降脂在 ACS 患者可以使主要终点显著降低(相对危险性降低均为 16%, $P<0.05$),说明强化降脂在 ACS 可以取得更大临床益处。尽管在 ACS 的临床研究中,强化他汀降脂并不能显著降低 ACS 急性期的总心血管事件,但证据表明可以显著抑制急性期的炎症反应、稳定冠脉斑块,并认为这是患者长期获益的基础,而且早治疗既能够早获益,同时对提高患者长期坚持他汀治疗的依从性又具有积极的意义。

因此,2007 欧洲心脏病学会年会上公布的新治疗指南提出了更为严格的降脂目标,尤其对于极高危患者,推荐将其 LDL-C 降低至 $80\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,这无疑对他汀降脂治疗提出了更高要求。

2 强化他汀降脂的潜在问题

他汀治疗在高危患者的疗效已经得到充分证实,但他汀类药物在临床应用中还存在诸多问题亟待解决。美国使用他汀类药物比例最高的医院,出院患者接受他汀治疗的比例仅为 83%,而应用比例最低者仅占出院患者的 62%;欧洲大型观察性研究 EUROASPIRE II 显示^[10],仅有 61% 的冠心病患者在就诊时接受了他汀降脂治疗,而接受治疗的患者仅有 51% 达标;在最新的 EUROASPIRE III 中,他汀

药物的使用率增加至 87%,而达标率仍然不令人满意;对国内 25 家三甲医院内科住院冠心病患者的调查显示,他汀的使用率不足 80%,住院期间的达标率仅 40%。坚持他汀类药物长期治疗的问题更为突出,在一项研究中,只有 63% 确诊冠心病的患者在门诊使用他汀类药物,而只有 44% 的患者坚持长期服药。因此,在强调强化降脂的同时,应进一步提高高危、极高危患者他汀类药物的使用率,缩小指南与临床实践之间的差距。

一般来说,他汀药物降低 LDL-C 的幅度与其用药剂量密切相关,各种他汀在推荐的起始剂量下,大约使 LDL-C 降低 20%~35%,但随着他汀药物剂量的倍增,LDL-C 进一步下降的幅度仅为 6%~7%,高剂量他汀虽然能进一步抑制患者肝脏中胆固醇的合成,但同时却增加了肠道中胆固醇的吸收。因此,就目前他汀药物治疗而言,对 LDL-C 显著升高 ($\geq 200\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 的高危、极高危患者,单独给药时即使采用最大的推荐剂量,也不可能使 LDL-C 达标。

在实际临床应用中,强调强化他汀降脂则意味着在一些患者可能需要大剂量给药。但随着他汀药物剂量增大,药物所导致的不良反应或毒副作用的发生率可能也会增加。研究显示^[11,12]使用他汀的患者肝酶升高的比例约为 0.5%~2.0%,并随剂量增长;而在心脏保护研究 (HPS) 中强化他汀治疗组发生肌病的几率是对照组的 5 倍。在心血管病的高危和极高危人群,因同时接受多种联合用药,药物之间的相互作用在很大程度上增加了他汀类药物引起不良反应的可能性。在采用大剂量他汀强化降脂的临床研究中,事先拟定的排除标准已经除外了肝肾功能不全和发生肌病的高危人群,因此,这些临床研究得出的有关强化他汀降脂的安全性资料是否能完全外推到实际的临床应用中,应该持比较谨慎的态度。尤其当他汀类与其他合并用药存在相互作用的情况下,或同时存在其他易患因素如老年(尤其是老年女性)、肝或肾功能不全、糖尿病、甲状腺功能减低、药物性肌病史或肌病家族史等,因为

这些患者是他汀类药物引起肌病的高危人群。因此,在实际临床应用中,如何才能做到在强化降脂的同时能减少或避免他汀的药物不良反应,是提高他汀类药物使用率和 LDL-C 达标率的重要措施之一。

3 联合用药是强化降(调)脂治疗的发展方向

针对脂质代谢异常的联合降脂治疗具有两个不同的治疗目标。一方面是针对混合性脂质异常的联合降脂,目前主要采用他汀类药物与烟酸或贝特类药物合用,在降低 LDL-C 的同时,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)并降低甘油三酯。另一方面是针对 LDL-C 的强化降脂,目前主要采用他汀类药物与胆固醇吸收抑制剂联合应用,同时抑制胆固醇的合成和吸收(包括胆固醇的肠肝循环),从而获得协同的降低 LDL-C 的作用。

依折麦布(ezetimibe)是第一个肠道胆固醇吸收的抑制剂,有效抑制空肠黏膜刷状缘对胆固醇(来自于胆汁和食物)的吸收,增加胆固醇自粪便的排出。研究显示,依折麦布可以使肠道胆固醇吸收降低 54%~67%^[13,14]。与此同时,由于肠道胆固醇吸收显著减少,使肝细胞表面 LDL-C 受体表达增加,促进了 LDL-C 与其受体的结合而被肝脏清除。但由于肝脏胆固醇合成也同时代偿性增高,因此,单用依折麦布治疗并不能大幅度降低 LDL-C。研究显示^[15],单用依折麦布可以使 LDL-C 降低 18%,HDL-C 升高 3.5%,疗效呈一定的剂量依赖性。

依折麦布与常规剂量的他汀类药物联合使用,以互补的作用机制同时抑制胆固醇的两个主要来源(胆固醇吸收和胆固醇合成),显示出强大的降 LDL-C 作用。在常规剂量他汀类降低 LDL-C 的基础上,加用依折麦布可以使 LDL-C 进一步降低 20%~30%。依折麦布($10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)与辛伐他汀($10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)联合使用,可以使 LDL-C 下降 46%,与单用辛伐他汀 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的降 LDL-C 作用(下降约 45%)相似;依折麦布($10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)联合阿托伐他汀($10\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$),可以使 LDL-C 较基线水平降低

达 50%,与单用阿托伐他汀 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的作用强度相同。EASE 研究^[16]对 3030 例他汀药物治疗但 LDL-C 未达标患者加用依折麦布或安慰剂治疗,结果显示依折麦布使 LDL-C 进一步降低 ($-25.8\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ vs $-2.7\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), LDL-C 达标率显著提高 (71.0% vs 20.6%),甘油三酯降低 ($-12.8\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ vs $-1.6\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$), HDL-C 升高 ($1.3\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ vs $0.8\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$),且依折麦布不增加不良反应的发生率。对长期阿托伐他汀(10 或 $20\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗下 LDL-C 仍没有达标的冠心病患者进行的随机双盲对照研究显示,在阿托伐他汀治疗基础上,依折麦布或安慰剂治疗 6 周后 LDL-C 的达标率分别为 81%和 22% ($P<0.001$)。此外, Ballantyne 等的研究^[17]还显示联合治疗可使 hsCRP 进一步降低 10%。

依折麦布半衰期大约为 22h,主要通过粪便排出,老年、轻度肝功能不全或各种程度肾功能不全患者均不需要调整剂量。由于其不通过细胞色素 P450 代谢,虽然也需经过葡萄糖醛酸化,但不影响他汀类药物的代谢和血药浓度,因此,依折麦布与他汀合用不发生有临床意义的药物间的相互作用。另一方面,依折麦布与他汀类的联合在显著降低 LDL-C 的同时,大大降低了他汀的用药剂量,从而避免了他汀类药物血药浓度的升高。因此,在联合用药的病例中,至今尚无肌病的报道。在国外使用数年的经验显示,依折麦布联合他汀类引起的不良反应与单用他汀类相近。关于中国患者依折麦布和他汀类联合应用的安全性还有待于临床病例的进一步累积和长期用药安全性的证据。

4 总结

强化降脂是心血管病一级预防和二级预防的重要措施,其中 LDL-C 是治疗的首要目标。尽管他汀类药物被证实是降低 LDL-C、预防心血管事件的有效药物,单独使用他汀强化降脂的疗效、安全性和药物经济学并不能满足临床需要, LDL-C 的治疗率和达标率亟待提高。未来强化降(调)脂治疗的方向是联合应用降脂药物,在不增加不良反应和医

疗支出前提下,更大程度地降低 LDL-C 和改善血脂谱。

【参考文献】

- [1] Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*, 2003, 108:1560-1566
- [2] De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, 292: 1307-1316
- [3] Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005, 352: 20-28
- [4] 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. *Circulation*, 2006, 113: 2826-2834
- [5] Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1999, 341: 70-76
- [6] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 52: 1425-1435
- [7] Terje R. Pedersen, Ole Faergeman, John J.P. Kastelein, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction .The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial *JAMA*, 2005, 294: 2437-2445
- [8] 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. *JAMA*, 2001, 285: 1711-1718
- [9] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495-1504
- [10] EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principle results from EUROASPIREII Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*, 2001, 22: 554-572
- [11] Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 567-572
- [12] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart-Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7-22
- [13] Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, 2002, 106: 1943-1948
- [14] Heek MV, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *British Journal of Pharmacology*, 2001, 134: 409-417
- [15] Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*, 2001, 23: 1209-1230
- [16] Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80: 587-595
- [17] Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 2003, 107: 2409-2415