

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0001-05

高危极高危患者强化降脂多种途径可选

——现有他汀类药物联用依折麦布将迎来阳光新局面会改变吗

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院心血管科 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 B

动脉粥样硬化 (AS) 是心血管疾病致残致死最常见最重要的病理改变。在高血压、吸烟、血脂异常、糖尿病等任何一种或多种危险因素损害动脉内皮功能基础上, 血脂异常既是危险因素损害内皮, 又是粥样硬化斑块发生、发展的构成成分, 是心血管事件的关键因素。

多种原因促使国人血脂异常发生率急剧增长, 动脉粥样硬化加剧。流行病学调查显示, 35~59岁高胆固醇患病率男女 1982 年和 1984 年分别为 17% 及 9%, 1993 年和 1994 年为 24% 和 27%, 1998 年和 1999 年则为 33% 和 32%, 10 年左右高胆固醇患病率升高了 1~3 倍多。血清胆固醇的升高为导致动脉粥样硬化及其心血管事件的最重要危险因素之一, 尤其是低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 最为重要。因此, 2001 年美国成人胆固醇教育计划 III (ATP III) 及 2004 年修订版、欧洲心脏病学学会 (ESC) 《稳定型心绞痛诊治指南》及我国 2007 年《中国成人血脂异常防治指南》再次强调调脂治疗防治冠心病以降低 LDL-C 为首要目标。

1 防治冠心病动脉粥样硬化强化调脂重点在降低 LDL-C

从临床流行病学、一二级冠心病预防及冠状动脉病变回缩等大量资料已无可争辩地证实总胆固醇 (TC) 和/或 LDL-C 的升高是冠心病最主要的独立危险因素之一, 而各种治疗干预措施, 特别是他汀类药物对降低 TC 或 LDL-C, 对降低患病率、病死率及粥样斑块回缩具有肯定的疗效。

2 LDL-C 下降幅度与心血管事件下降的关系

从他汀类药物对冠心病二级预防试验中可以看到, 试验基线 LDL-C 浓度越高, 降低 LDL-C 及冠心病事件的幅度也越大。同时也明确显示 LDL-C 下降幅度越大, 降低冠心病事件发生率的幅度也越大。近年确有多项大规模临床试验探讨冠心病患者 LDL-C 降得低一点 ($<100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$, 美国 ATP III 指南) 是否更好。从 PROVE-IT、A to Z、TNT 等多项临床试验足以阐明冠心病二级预防中, 将 LDL-C 下降幅度加大, 降得低一点, 可能得益更多。ATP III 专家组 2004 年报告强调, 对高危患者 LDL-C 至少需下降 30%~40% ($<100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$); 极高危者可降 50% 以上 ($<70 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$), 带来一部分明显益处。

3 高危、极高危患者他汀类药物的调脂问题

尽管如此, 高危及极高危患者只依靠他汀类药物降低 LDL-C 仍然存在问题, 有人称之为到了“瓶颈”, 有人说是进入“窘境”。确实, 他汀类药物降低 LDL-C 的光环背后存在阴影, 但现有调脂领域对高危及极高危患者的治疗, 至少有以下几个问题值得注意:

3.1 高危、极高危患者 LDL-C 达标率仍很低

美国 2003 年进行的全国性调查 NEPTUNE 中, 评估处方调脂药物最多的医生治疗血脂异常患者达标情况^[1], 极高危患者中 75% 冠心病及其等危症患者的 LDL-C 达标率仅为 40%~55%。

欧洲 2005 年对 10 个国家超过 50 000 例患者, 评估欧洲冠心病及其他危险因素的患者在“真实

世界”胆固醇治疗达标情况^[2],以 $\text{LDL-C} < 100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ($< 2.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 为标准,仅 40% 患者达标。

2006 年我国第二次临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究,1808 例服用他汀类药物患者,以 $\text{LDL-C} < 100 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、 LDL-C 降低 30% 为标准,高危组达标率 37.9%,极高危组为 23%。

3.2 他汀类药物增量的局限性与胆固醇逃逸

他汀类药物降低 LDL-C 幅度初始剂量能降低 20% ~ 30%,剂量倍增能再额外降低 5% ~ 7% (平均 6%,也通称为 6 规则)。基线 LDL-C 很高的患者,要达到目前高危、极高危患者的靶目标值不无难度。例如 $\text{LDL-C} > 160 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 的极高危患者,即使 3 步增高剂量要达到欧洲及我国新发表的 $\text{LDL-C} < 80 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 以下很难,更难达到美国 ATP III 2004 年达标率 ($\text{LDL-C} < 70 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$)。同时现有资料清楚显示,高危及极高危患者应用他汀类药物在降低肝脏内源性胆固醇合成的同时,患者肠道内外源性胆固醇的吸收会代偿性增加。另一篇文章^[3]中指出,糖尿病合并冠心病患者胆固醇外源性吸收明显增加。还有研究^[4]显示 102 例冠心病高危患者服用阿托伐他汀可使胆固醇合成指标 (lasosterol) 明显下降,但吸收指标 (cholesterol) 升高。甚至 4S 研究中芬兰亚组 868 例冠心病患者中,患者吸收胆固醇增加,心血管事件的发生率也升高,以至于他汀类药物对心血管保护作用消失。有关他汀类药物长期治疗中胆固醇升高的逃逸现象,目前研究还远远不够。

3.3 他汀类药物剂量倍增的潜在危险

尽管他汀类药物对冠心病高危、极高危患者长期治疗总体来说是相对安全的,但并非没有副作用或潜在风险,特别是剂量倍增甚至 3 倍时。已有研究显示他汀类药物对肝酶影响及肌肉毒性是随剂量而递增的。高危、极高危患者联合用药现象普遍。

心血管高危及极高危人群中往往同时患有多种疾病,接受多种药物治疗,有的甚至达到 20 ~ 30 种之多。目前常用的降低 LDL-C 幅度较大的他汀类药物,如阿托伐他汀及辛伐他汀等在体内是通过肝 P450-3A4 酶代谢的,而许多药物也要经 P450-3A4 代谢;同时联用的药物成分多样,药物之间的相互作用更为复杂,很大程度上增加了不良反应的发生,如肝脏、肌肉损伤。某些高危患者如老年人 (尤其女性)、或有肝或肾功能不全、糖尿病或糖调节受损、甲状腺功能减退者,有药物性疾病史者更是他汀类药物引起肌病的高危人群。

4 降低 LDL-C 的多种途径探讨

目前降低 LDL-C 幅度的途径很多,除他汀类药物之外,还有以下几种选择。

4.1 调脂药物

4.1.1 烟酸 服用 $1.5 \sim 4.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 烟酸可降低 LDL-C 5% ~ 25%、 TG 20% ~ 50%、升高 HDL-C 15% ~ 35%。应用烟酸联合治疗也可降低心血管事件及延缓动脉粥样硬化的进展。对于许多严重的混合性血脂异常患者 (即 LDL-C 及 TG 都升高, HDL-C 降低),与他汀类药物联用可使血脂谱恢复正常。但烟酸降低 LDL-C 作用不及他汀类药物,且副作用较大,常见的有颜面潮红、皮肤搔痒等,对糖代谢也有不利影响,缓释剂型皮肤副作用轻些,国内应用经验不多。

4.1.2 胆酸螯合剂 主要用于他汀类药物辅助治疗,可进一步降低 LDL-C , 15% ~ 30%, HDL-C 升高 3% ~ 5%, TG 一般无改变或增加。第一代产品如考来替哌及考来烯胺,使用后易发生便秘,已基本不用。新一代制剂对轻中度 LDL-C 升高有疗效,也可单独治疗或与烟酸或他汀类药物联用治疗严重的混合性血脂异常。国外应用也很少,国内未见报道,没有个人经验。

4.1.3 贝特类药物 如非诺贝特、苯扎贝特或吉非贝齐,主要是降低 TG , 升高 HDL-C , 对要大幅

度降低 LDL-C 的冠心病高危、极高危患者基本不选用。

4.1.4 依折麦布 依折麦布是新型的调脂药物,选择性抑制小肠内胆固醇的吸收,不论单药应用或辅助他汀类药物治疗都可见降低胆固醇效应。可以辅助他汀类药物进一步降低 TC 14%~25%, LDL-C 18%, TG 18%, 至多升高 HDL-C 1%。依折麦布的研制成功与上市,为强化降低 LDL-C,越过高危及极高危患者他汀类药物治疗“瓶颈”,走出困境和阴影,开辟了新的局面,使强化调脂柳暗花明。极高危患者联用依折麦布和他汀类药物,大幅度降低 LDL-C,到达靶目标值,达到大幅度降低心血管事件的目标或许指日可待。

4.2 强化治疗性生活方式的改变

包括控制体重,减少饱和(或)反式脂肪酸的摄取,增加纤维素的摄入,规律运动,戒烟等,可以降低 LDL-C。但降低胆固醇也有限,有研究证实可以降低 TC 10%, LDL-C 12%, 甘油三酯(TG) 8%。同时要求持之以恒,长期坚持,不无难度。此应为降低 LDL-C 的途径之一。

4.3 其他非药物性治疗

早年他汀类药物出现之前的部分回肠旁路术(POSCH 试验)根本不可取。过去,对纯合子或杂合子家族性高胆固醇血症患者,能耐受最大强度饮食控制及药物治疗,但胆固醇仍然居高不下者,过去偶有采用 LDL-C 血透术,目前已被调脂药物联用所取代。

5 他汀类药物联合依折麦布是优势互补的组合

依折麦布的辅助应用,针对性解决了他汀类药物强化降脂的问题,两者联用大幅降低 LDL-C,降低不良反应包括肌病危险,堪称优势互补、最佳组合。理由如下。

5.1 双重抑制,达标率高

依折麦布与他汀类药物降低血中 LDL-C 的作用机制不同,两者合用具有明显的协同作用。血浆胆固醇主要来自体内肝脏合成及小肠吸收。二

者联用,他汀类药物抑制内源性胆固醇合成成为主力,而依折麦布抑制小肠外源性胆固醇吸收。二者从不同的作用机制,内外夹攻,大幅度降低 LDL-C。对于高危、极高危患者应达到的 LDL-C 靶目标值也易于达到。2003 年, Ballantyne CM 对依折麦布 4 项Ⅱ及Ⅲ期临床试验中,用不同剂量辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀或洛伐他汀类只加依折麦布 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, LDL-C 降低幅度明显大于单用各种他汀类药物。以辛伐他汀或阿托伐他汀类起始剂量加依折麦布,降低 LDL-C 幅度相当于辛伐他汀类药物及阿托伐他汀类药物每日 80 mg 的剂量,二者联用能有如此大幅降低 LDL-C 的能力。自然,高危、极高危患者血脂达标率可显著提高。且临床试验中,依折麦布耐受性很好,与安慰剂一样。依折麦布与他汀类、非诺贝特、口服避孕药或其他许多常用药物之间没有相互作用。在 EASE 试验中^[5], 3030 例社区人群联用依折麦布和他汀类, LDL-C 降低 25.8%, 对照组降低 23.1%, 多降低 2.7% ($P < 0.001$); 按 NCEP ATPⅢ危险分层中他汀类药物多降 19.5%~24% ($P < 0.001$)。达标率单用他汀类药物只有 20.6%, 而联用达标率达 71.1%。

临床试验表明当前降低 LDL-C 能力最强的瑞舒伐他汀加依折麦布达标率更高。在 EXPLORER 研究^[6]中冠心病患者未达标人群 400 例联用瑞舒伐他汀 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 和依折麦布 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 与单用相比, 6 周时高危冠心病患者 LDL-C $< 100\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 达标率为 94.0% 对 79.1%, 极高危患者 LDL-C $< 70\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 为 82.1% 对 42.2% ($P < 0.001$)。LDL-C 下降幅度为 69.8% 对 57.1% ($P < 0.001$)。

2005 年 Alberio C 等^[7]荟萃分析 64 项随机双盲研究。对原发性高胆固醇血症患者包括健康人、杂合子家族性高胆固醇血症或混合性血脂异常患者,以不同剂量瑞舒伐他汀(5、10、20、 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 与不同剂量辛伐他汀(5、10、20、 $40\text{mg}/\text{d}$) 加依折麦布 $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。结果, 辛伐他

汀各剂量组加依折麦布降低 LDL-C 幅度都大于各剂量组瑞舒伐他汀。

Blagden 等 (curr med res opin 2007; 23 (4): 767-775) 对原发性高胆固醇血症及冠心病患者 148 例以依折麦布 (EZE) $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 加用阿托伐他汀 (ATV) $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 进行的多中心随机研究显示, 几周后 EZE + ATV 比单纯 ATV 明显降低 LDL-C (-50.5% 对 -36.5% , $P < 0.0001$), 多降低 14.1% 。达到美国联合会 (JBS-2) 推荐新标准 LDL-C $< 2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (62% 对 12% , $P < 0.0001$), 达治疗目标 $< 3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (93% 对 79%)。EZE + ATV 比 ATV 达到 LDL-C 靶目标几乎多 12 倍 (OR 12.1, $95\% \text{ CI } 0.0001$)。

5.2 有利于克服胆固醇逃逸

如上文所述, 冠心病高危患者应用他汀类药物治疗可使肠道胆固醇吸收率增加, 而依折麦布的作用机制就是抑制肠道胆固醇吸收, 从而减少胆固醇逃逸现象。

5.3 减少他汀类药物的毒副作用

他汀类药物联用依折麦布可避免因他汀类药物剂量增加导致的毒副作用。因为合用依折麦布可减少他汀类药物剂量, 只需他汀类药物的初始剂量即可达到高危、极高危冠心病患者的 LDL-C 靶目标值。他汀类药物的毒副作用的发生也随剂量下降而减少。发生肌病及横纹肌溶解的危险性显著降低, 且两药合用的风险与单用他汀类药物一样, 肌病高风险人群如老年女性、肝肾功能不全, 糖调节受损, 甲状腺功能减退等可单用依折麦布或与小剂量他汀类药物联用。单用 LDL-C 降低 18% 左右。

依折麦布代谢不经过 P450 3A4 酶代谢, 因此与他汀类药物如阿托伐他汀、辛伐他汀不发生相互作用。

6 关于依折麦布与他汀类药物联用的研究

ENHANCE 研究系在 ASAP 试验类似的背景下启动的, ASAP 试验中以较辛伐他汀降 LDL-C 更

多的阿伐他汀进行的, 且是阿伐他汀 $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 比辛伐他汀 $40\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。比较对颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 替代指标, 得出阳性结果, 但是 ENHANCE 在同样背景下进行, 只是辛伐他汀 $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 加胆固醇吸收抑制剂 (依折麦布) $10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 与单用辛伐他汀 $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 比较, 设想联用药物降低 LDL-C 幅度相当于阿伐他汀 $80\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 也采用 CIMT 指标。结果试验组 (联合组) 与单药组 CIMT 无差异, 治疗前和治疗后 2 年及二组之间、不同部位之间均无变化。对新上市的依折麦布及辛伐他汀加依折麦布带来阴影。但仔细分析, 可明显见到 ENHANCE 不具备替代终点类似的 ASAP 条件。以 CIMT 为指标, 要有两种关键因素之一, 即①对照组必须出现斑块进展或试验组必须出现斑块显著消退; ②受试人群必须具有富含脂质胆固醇显著增厚的血管内膜, 即明显动脉粥样硬化, 如硬化微小或不明显, 则只有对照组出现病变明显进展。

在 ASAP 人群中 CIMT 基线值达 0.92mm , 未经降脂治疗, 即粥样硬化斑块中富含脂质, 而 ENHANCE 中 CIMT 基线值为 0.70mm 且绝大部分已经长期他汀治疗, 斑块已薄, 亦无脂质可减少。所以公正地说, 网上有的专家认为是 ENHANCE 试验设计失误, 是失败的试验不失败的药物, 我同意这种观点。因而胆固醇吸收抑制剂及其与辛伐他汀的复合物, 仍然对高危极高危的降脂治疗显示希望。

复合片 Vytorin (每片含辛伐他汀类药物 40mg + 依折麦布 10mg) 对 1873 例无症状的主动脉狭窄的研究^[8] (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis, SEAS) 观察狭窄进展及缺血事件, 结果其一级终点 [复合心血管事件包括心血管死亡、主动脉狭窄、非致死性心肌梗死、不稳定心绞痛住院、心力衰竭、冠状动脉旁路移植术 (CABG)、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 及非出血性卒中] 与对照组无明显差异, 平均随访 52.2 月。二级终点中缺血事件, 药物治疗组为

15.7%，对照组 20.1%，主要减少 CABG，有利于治疗组 ($P=0.02$)，随访 3 年内 LDL-C 下降了 50%，但癌症事件增加 50% (11.1% 比 7.5%，106 例比 57 例， $P=0.01$)，因此，美国 FDA 立即启动正在进行的另外二项依折麦布的大型前瞻性临床试验中期分析，一项为 Study of Heart and Renal Protection (SHARP)，另一项为 Improved Reduction in high Risk Subjects Presenting with Acute Coronary Syndrome (IMPROVE-IT)。中期分析结果依折麦布不增加癌症发生。FDA 希望 3 个月内收到 SEAS 研究报告，再评估临床数据及相关信息。因为降低 LDL-C，能降低心脏与卒中死亡率已经肯定。强调正服药病人，一直到有明确进一步消息前，勿中断 Vytarin。

SEAS 研究结果使依折麦布联用他汀类药物大幅降低高危病人的胆固醇的前景再次面临冲击，国际上亦引起紊乱与争议。多数学者认为这是偶然发现，但也有认为完成的 SEAS 研究与正进行的试验不能相比，也有认为 SEAS 研究以主动脉狭窄为对象根本不是他汀类药物类的适应证。也许只在主动脉狭窄早期，或有显著高胆固醇血症的病人 Vytarin 会明显得益。

既往研究中对主动脉狭窄用他汀类药物治疗只有一项小规模前瞻性研究显示他汀类药物有益，近年用阿伐他汀的 SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression) 亦无益。用瑞苏伐他汀类药物在 RAAVE 中倒有效，但非随机性设计，又是开放标准设计、多种病因的主动像狭窄，故很难肯定其价值。所以，个人认为 SEAS 试验，似乎与 ENHANCE 试验类似之处，都是失败的试验，还不能说是药物的失败。我们还是要等到 SHARP 及 IMPROVE-IT 的结果才能下结论。

综合上述意见，我认为他汀类药物联用依折麦布对当前调脂领域强化降脂似属转折点，柳暗花明，将迎来阳光新局面不会改变。自然许多问题还未解决，重要的是他汀类药物联用依折麦布

对高危、极高危患者，长期应用降低心血管事件及病死率的效果究竟如何？他汀类药物剂量减少，抗炎能力下降是否影响预后也不得而知，需待更多研究结果证明。

【参考文献】

- [1] Davidson NH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the national cholesterol education program (NCEP) evaluation project utilizing novel e-technology (NEPTUNE) II survey and implication for treatment under the recent NCEP writing group recommendations. *Am J Cardiol*, 2005, 96, 556-563
- [2] Van Ganse, Laforest L, Alemao E. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21 (9): 1389-1400
- [3] Gylling H, Miettinen TA. Cholesterol absorption and lipoprotein metabolism in type II diabetes mellitus with and without coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 1996, 126, 325-332
- [4] Tatu A, Miettinen, Helena Gylling, Nina Lindbohm, et al. Serum noncholesterol sterols during inhibition of cholesterol synthesis by statins. *J Lab Clin Med*, 2003, 141 (2): 131-137
- [5] Pearson TA, Denke MA, McBride PE. 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 (5): 587-595
- [6] BALLANTYNE CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *Am J Cardiol*, 2007, 99 (5): 673-680
- [7] Catapano A, Brady WE, King TR, et al. Lipid altering efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 2005, 21 (7): 1123-1130
- [8] Ressenb, AB, pedersen TR, Boman K, et al: Intensive lipid lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. Published at WWW. nejm. org, september 2, 2008
- [9] Covell SJ, Newby DE, perscott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific Aortic stenosis. *N Engl J Med*, 2008, 352 (23): 2389-2397