

2008 ACC 公布的高血压领域新的循证证据证实了强化、优化降压治疗的重要性。为了更大程度地降低心血管事件的发生率, 临床医生应重视降压达标, 优化的联合治疗是高血压治疗的主要趋势。

【参考文献】

[1] The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in

patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1547-1559

[2] HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, 358, 1877-1898

[3] Jamerson, Kenneth, Bakris, et al. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. 2008, ACC

文章编号: 1672-3384 (2008) -06-0011-03

ENHANCE 研究中我们对脂质代谢的认识又获得了什么

【作者】程远植

武汉亚洲心脏病医院 (武汉 430022)

【摘要】ENHANCE 研究中, 对于家族性高胆固醇血症患者, 被寄予厚望的依折麦布/辛伐他汀 (Vytorin) 未能延缓动脉中脂质斑块的生长, 本文初步分析了 ENHANCE 研究为什么会出现这样的结果, 并指出人们探索脂质代谢的研究不会停止。

【关键词】ENHANCE 研究; 依折麦布; ASAP 研究; 动脉粥样硬化; 脂质斑块

【中图分类号】R972.6

【文献标识码】B

2008 年美国心脏病学会年会 (ACC) 上, ENHANCE 研究结果正式公布, 对于家族性高胆固醇血症患者, 被寄予厚望的依折麦布/辛伐他汀 (Vytorin) 未能延缓动脉中脂质斑块的生长。文章同时发表在新英格兰医学杂志上^[1]。他汀类药物在动脉粥样硬化防治中的地位毋庸置疑, 但是人们从未停止对新靶点、新治疗的探索。令人遗憾的是, 从 Torcetrop 到依折麦布, 这些新的治疗手段都没有经得住“循证”的考验, 但人们不应只是肤浅地了解循证医学的简单结论, 我们在扼腕之余理智思考, 这个研究为什么会出现这样的结果? 我们对脂质代谢的认识又获得了什么?

ENHANCE 研究中共有 720 位患者被随机分为 2 组: 辛伐他汀组 363 例, 辛伐他汀-依折麦布组 357 例。两组之间低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)

基础水平无显著差异 ($317.8 : 319 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$; $P = 0.85$)。约 81% 患者入选前已经接受他汀类药物治疗。两组之间平均颈动脉内膜中层厚度 (IMT) 测量基础值相似。

主要测定结果: 平均颈动脉 IMT 从基础值到研究终点的变化为辛伐他汀组 (0.0058 ± 0.0037) mm, 而辛伐他汀-依折麦布组 (0.0111 ± 0.0038) mm ($P = 0.29$); 以 $\text{IMT} > 1.3 \text{ mm}$ 确定的新斑块形成在辛伐他汀组为 9/320 (2.8%), 而辛伐他汀-依折麦布组为 15/322 (4.7%) ($P = 0.20$), 两组在一般颈动脉、颈动脉球、颈内动脉和股动脉平均 IMT 或平均颈动脉和股动脉 IMT 值的平均数没有发现显著差异。

单独辛伐他汀组和辛伐他汀-依折麦布组在心血管临床事件的发生率上没有差异: 心血管死亡

(0.3%比0.6%),非致命性心肌梗死(0.6%比0.8%),非致命性卒中(0.3%比0.3%),以及需要再血管化治疗(1.4%比1.7%)(所有指标均无统计学显著意义)。治疗24个月时,平均LDL水平在辛伐他汀组减少为 $192.7\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,减少39%;在辛伐他汀-依折麦布组减少为 $141.3\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,减少56%($P < 0.01$)。

两组之间治疗相关性不良事件总体发生率基本相似:血清转氨酶连续升高大于或等于正常上限(ULN)的3倍发生率分别为2.2%和2.8%,肌酸磷酸激酶升高大于或等于正常上限的10倍为2.2%比1.1%,肌酸磷酸激酶升高大于或等于正常上限的10倍且伴有肌肉症状为0.3%比0.6%,所有指标均无统计学显著意义。两组均无横纹肌溶解症病例报道。

ENHANCE研究为什么会出现这样的结果?

ENHANCE研究对象属于低危人群,因而限制了两组之间数据对比的价值。有人可能说,在此研究之前的阿伐他汀与辛伐他汀对动脉粥样硬化进展的影响对比研究(the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) trial)^[2],325例家族性高胆固醇血症患者比较阿托伐他汀80mg和辛伐他汀40mg对颈动脉IMT的影响,取得了一个阳性结果。但是仔细地分析这两组研究的对象,有两个方面存在较大差异:第一,在ENHANCE研究中,患者颈动脉IMT基线是0.695毫米,在ASAP的研究中是0.925毫米;第二,ENHANCE研究的病人,大多有确定的、较长的和更强化他汀类治疗史,比ASAP研究的人选患者早用6年。

从ENHANCE研究我们能否得出结论,依折麦布加上大剂量他汀能有效降低低密度脂蛋白胆固醇,但不能降低临床心血管事件?不能如此简单地推论。

第一,颈动脉IMT改变是临床心血管事件的一个有效替代指标吗?

至今为止的34个颈动脉内膜中层厚度与冠脉造影证实冠脉动脉粥样硬化的相关研究中,只有30个显示轻度的正相关。至少有15个调脂治疗测量颈动脉内膜中层厚度改变的临床研究中,有7个研究比较了各种已知能降低心血管事件的他汀类药物与安慰剂或低剂量他汀类药物相比较,大剂量他汀类药物能延缓或甚至逆转动脉粥样硬化斑块和内膜中层厚度,但没有一个研究能在2年或少于2年内降低临床心血管事件。这种结果可能是因为在试验的前1~2年临床获益还没有表现出来^[3]。

第二,ENHANCE研究中81%的患者在试验之前10~20年接受了他汀、树脂、依折麦布或这些药物联合强化治疗,这种长期强化治疗有利于斑块稳定,使得研究中潜在的获益效果将被减弱。大的脂质斑块池和巨噬泡沫细胞增多都能高度预测致死性心肌梗死中斑块破裂的部位和可能性^[4]。一种新的假说认为,调脂治疗耗竭斑块中脂质,使斑块稳定并减少临床事件^[5]。在ENHANCE研究中,颈动脉内膜中层厚度基线平均是0.695毫米,远比ASAP研究的人选患者要薄,ENHANCE研究支持这种假说。

第三,在ENHANCE研究中,两组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和甘油三酯(TG)没有区别,依折麦布缺乏有效改善HDL-C和TG可能是一个重要的原因。

第四,因研究对象为家族性高胆固醇血症的患者,经洗脱期后 $\text{LDL} > 210\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$,虽然在辛伐他汀-依折麦布组和辛伐他汀组低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)有显著下降,但是仍然不够,辛伐他汀-依折麦布组平均LDL水平为 $14\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 。远未达到延缓或逆转斑块的低水平,因此,颈动脉IMT并无显著降低。

第五,虽然在辛伐他汀-依折麦布组LDL-C有显著下降,而颈动脉IMT并无显著降低。是否能说依折麦布加上他汀类药物对临床心血管事件减

少就完全无效呢?要回答这个问题需要等待目前正在进行中的那些大型临床研究的结果^[6,7]。

现在临床医生应如何面对依折麦布的问题?

正如2008年1月15日ACC关于依折麦布的声明中提到的^[8]:如果能耐受首先使用他汀类药物加上已在临床显示能获益的药物如烟酸类,贝特类,胆酸多价螯合剂,使LDL-C和HDL-C(或总胆固醇与HDL-C比值)达到目标值。其次,如果已经使用上面提到的药物,仍然未能达标者,可考虑使用依折麦布。再次,等待进一步的研究。

循证医学是从理论到实践的“试金石”。从Torcetrop到依折麦布,这些新的治疗手段都没有经得住“循证”的考验,我们应该充分应用已被证实有效而安全的治疗手段,积极探索,努力尝试而不断地前进,人们探索脂质代谢的研究不会停止。

【参考文献】

- [1] Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 2008, 58: 1431-1443
- [2] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis pro-

gression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet*, 2001, 357: 577-581

- [3] Zhao X-Q, Yuan C, Hatsukami TS, et al. Effects of prolonged intensive lipid-lowering therapy on the characteristics of carotid atherosclerotic plaques in vivo by MRI: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 1623-1629
- [4] Felton CV, Crook D, Davies MJ, et al. Relation of plaque lipid composition and morphology to the stability of human aortic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 1337-1345
- [5] Brown BG, Zhao X-Q, Sacco DE, et al. Lipid-lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation*, 1993, 87: 1781-1791
- [6] IMPROVE-IT: examining outcomes in subjects with acute coronary syndrome: Vytorin (ezetimibe/simvastatin) vs simvastatin (study P04103). (Accessed March 13, 2008, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878>.)
- [7] Devine PJ, Turco MA, Taylor AJ. Design and rationale of the ARBITER 6 trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol) -6 - HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (HALTS). *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007, 21: 221-225
- [8] American College of Cardiology statement on ENHANCE trial. January 15, 2008. (Accessed March 13, 2008, at <http://www.acc.org/enhance.htm>.)

《药物不良反应杂志》征订启事

《药物不良反应杂志》为国内外公开发行的学术性期刊,专门报道药物不良反应及安全用药,其内容密切结合临床,学术性、实用性强。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),被多个重要数据库收录,在全国医药界颇有影响。本刊主要栏目有:论著,学术论坛,调查研究,综述,安全合理用药,药源性疾病,滥用误用,中毒救治,病例报告,中药不良反应,安全信息,ADR系列问答等。读者对象主要为临床医师、药师、护师、医药院校师生、医药研究工作者,以及药品监督管理人员。

本刊为双月刊,大16开,80页,每期定价13.80元(全年82.80元)。国内邮发代号2-420,国外发行代号BM4886。欢迎广大读者通过当地邮局或直接向本社订阅。

地址:北京市长椿街45号 药物不良反应杂志社 邮政编码:100053

电话:(010)83198917 传真:(010)83156049 E-mail: cadrj@sina.com