

联合调脂治疗血脂异常的策略

李自成

(暨南大学附属第一医院心血管内科, 广州 510630)

关键词: 血脂异常; 联合用药; 调脂治疗; 他汀类药物; 胆固醇吸收抑制剂

中图分类号: R589.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2013)01-0012-02

专家简介: 李自成, 男, 博士, 博士生导师, 教授。研究方向为冠心病的基础与临床研究。

动脉粥样硬化进展的主要因素之一是血脂紊乱, 近年发表的临床试验结果一致表明, 降低低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平并使其达到目标值已成为防治动脉粥样硬化性心血管疾病的核心策略, 他汀类药物被认为是血脂异常药物治疗的基石。

1 为什么要联合调脂治疗

脂质治疗分析项目(L-TAP)报道美国5个临床中心的调脂治疗现状, 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者达标率仅为18%。欧洲冠心病二级预防研究(EUROASPIRE II)研究观察了欧洲15个国家的冠心病二级预防情况, 结果显示只有51%的患者血脂控制达标。第二次中国临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究也显示, 服用他汀类药物治疗的总体达标率仅36%, 其中高危和极高危患者的达标率仅39%和23%^[1]。2012年, *Circulation*(《循环杂志》)公开发表了中日友好医院内分泌代谢病中心杨文英教授等完成的“2007~2008年中国糖尿病和代谢紊乱研究”。该研究随机从全国152个城市和112个县纳入具有代表性的46 239例成年患者, 研究显示: 中国高脂血症患者与日俱增, 但临界高脂血症或高脂血症患者的知晓率、治疗率和控制率仅分别为11.0%, 5.1%和2.8%^[2]。

他汀类药物作为调脂治疗的一线药物得到广泛应用, 但其不良反应发生的可能性随着用药剂量的增加而增加。当血脂异常较严重的患者需要进行强化降脂时, 即使将他汀类药物加至最大剂量, 其LDL-C水平仍不能达标。HMG辅酶A还原

酶抑制剂阿托伐他汀与等剂量强度的他汀类的比较研究(CURVES)研究比较了阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀及氟伐他汀5种他汀类药物相当剂量的调脂效果^[3]。该研究揭示了“他汀6规则”, 即他汀类药物剂量每加一倍, LDL-C水平下降幅度只增加5%~6%, 这凸显了他汀类药物单药治疗的局限性。2011年欧洲心脏病学会(ESC)/欧洲动脉粥样硬化学会(EAS)指南提出, 高危、极高危高胆固醇血症患者的LDL-C目标值应更低, 疗效不佳时单纯加大单药剂量疗效有限、副作用增加, 因此, 血脂调控应寄希望于联合应用不同作用机制的降脂药物。

2 联合调脂治疗的理论基础

诸多研究显示, 联合调脂药物通过不同的作用途径, 使降脂疗效增强, 不良反应明显减少, 但是带来的临床终点减少的益处尚不确切, 而且不一定能减少医疗成本。

他汀类药物是防治高胆固醇血症和动脉粥样硬化性疾病非常重要的药物, 其在降低高危患者的主要冠状动脉(冠脉)事件、冠脉血运重建术和卒中的发生率方面所起的作用非常确切。他汀类药物能显著降低血清总胆固醇(TC)和LDL-C水平, 也能降低甘油三酯(triglyceride, TG)水平和轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平。他汀类药物随剂量增大, 降脂作用增大, 但另一方面不良反应也会增多, 其主要不良反应的肌病和肝酶升高。贝特类药物能降低血浆TG和提高高密度脂蛋白水平, 并可使LDL-C亚型由小而密颗粒向大而疏松颗粒转变, 其适应证为高TG血症或以TG升高为主的混合型高脂血症和低高密度脂蛋白血症。临床试验结果表明, 贝特类药物可能延缓冠脉粥样硬化的进展, 减少主要冠脉

事件。此类药物的常见不良反应为消化不良、胆石症等,也可引起肝酶升高和肌病。烟酸类药物属 B 族维生素,有明显的降脂作用。临床试验表明,烟酸能降低主要冠脉事件,并可能减少总病死率。烟酸的常见不良反应有颜面潮红、高血糖、高尿酸(或痛风)、上消化道不适等。胆固醇吸收抑制剂是一类相对新型的调脂药物。胆固醇吸收抑制剂依折麦布(ezetimibe)口服后被迅速吸收,有效地抑制胆固醇和植物固醇的吸收。依折麦布 10 mg/d 的常规剂量即可使低密度脂蛋白水平降低约 18%,与他汀类药物合用对 LDL-C、高密度脂蛋白和 TG 的作用进一步增强,未见有临床意义的药物间药代动力学的相互作用,安全性和耐受性良好。

3 联合调脂治疗方案

近年来,常见的联合调脂方案最常见的是在他汀类药物的基础上加用其他调脂药物。诸多研究显示,他汀类药物与贝特类药物联用增加肝脏毒性反应和肌病的发生率,他汀类药物与烟酸类药物联用,患者的耐受性差。因此,新的联合调脂方案呼之欲出。近期发布的心肾保护研究(SHARP)研究提示,胆固醇吸收抑制剂依折麦布与他汀类药物联合治疗能大大提高胆固醇达标率,并具有良好的安全性^[4]。

他汀类药物通过抑制肝脏胆固醇的合成而降低血胆固醇水平,但肠道胆固醇的吸收会代偿性增加,从而抵消他汀类药物的部分作用。而胆固醇吸收抑制剂主要通过减少肠道内固醇类物质的吸收发挥降胆固醇水平作用,但与此同时,肝脏合成胆固醇的数量可代偿性增加。依折麦布是目前已经上市的一种胆固醇吸收抑制剂,可选择性抑制 NPC1L1 的活性,从而有效减少肠道内胆固醇的吸收,降低血浆胆固醇水平。临床试验表明,与安慰剂相比,服用依折麦布 5 mg/d 和 10 mg/d 可分别使 LDL-C 水平降低 15.7% 和 18.5%,使

HDL-C 水平升高 2.9% 与 3.5%。患者对依折麦布治疗具有良好的耐受性,其不良反应发生率与单独应用他汀类药物时无显著差别。在任何他汀类药物剂量的基础上加用依折麦布 10 mg/d,其降低 LDL-C 水平的效果相当于他汀类药物剂量的三倍,但不良反应却没有明显增加^[5,6]。

LDL-C 水平是调脂治疗干预的靶目标。当他汀类药物不能使 LDL-C 达标时,或患者已达标但仍存在残留心血管风险时,建议联合调脂治疗。联合应用他汀类药物和依折麦布是一种合理选择,具有广阔的临床应用空间。

参考文献:

- [1] EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(7): 554-572.
 - [2] YANG W, XIAO J, YANG Z, et al. Serum lipids and lipoproteins in Chinese men and women [J]. *Circulation*, 2012, 125(18): 2212-2221.
 - [3] JONES P, KAFONEK S, LAURORA I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study) [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81(5): 582-587.
 - [4] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(5): 785-794.e10.
 - [5] DAVIDSON M H, MCGARRY T, BETTIS R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(12): 2125-2134.
 - [6] MELANI L, MILLS R, HASSMAN D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(8): 717-728.
- (收稿日期:2012-12-24)