

阿托伐他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征临床观察

宗 斌, 韩 冰, 宗雪峰
(徐州市中心医院心内科, 江苏省徐州市 221009)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 血脂; 阿托伐他汀; 依折麦布

[摘 要] 目的 观察联合应用阿托伐他汀和依折麦布治疗急性冠状动脉综合征的疗效。方法 306 例急性冠状动脉综合征患者随机分为他汀常规剂量组($n=98$, 阿托伐他汀 20 mg/d), 他汀加倍剂量组($n=103$, 阿托伐他汀 40 mg/d), 联合治疗组($n=105$, 阿托伐他汀 20 mg/d + 依折麦布组 10 mg/d)。治疗前和治疗 24 周后检测患者血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、甘油三酯(TG)水平, 并观察各治疗组不良反应和心血管事件的发生情况。结果 经 24 周治疗后, 各组 TC、TG、LDL 低于治疗前, 联合治疗组治疗后 TC(2.51 ± 0.51 mmol/L 比 3.22 ± 0.53 mmol/L 和 3.10 ± 0.63 mmol/L, $P<0.05$)、LDL(1.58 ± 0.27 mmol/L 比 2.11 ± 0.33 mmol/L 和 2.01 ± 0.31 mmol/L, $P<0.05$)、TG(1.12 ± 0.30 mmol/L 比 1.67 ± 0.39 mmol/L 和 1.53 ± 0.27 mmol/L, $P<0.05$) 下降较他汀常规剂量组、他汀加倍剂量组更明显。联合治疗组 LDL 降低达标率(69.5%)明显优于他汀常规剂量组(43.9%)和他汀加倍剂量组(48.5%, $P<0.05$)。联合治疗组不良反应发生率较他汀加倍剂量组低($P<0.05$), 心血管事件(再发心绞痛、急性心肌梗死)发生率也低于其他两组($P<0.05$)。结论 应用阿托伐他汀联合依折麦布治疗急性冠状动脉综合征较单用阿托伐他汀能更显著改善血脂水平, 减少心血管事件, 并具有良好的安全性。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Atorvastatin Combined with Ezetimibe Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome

ZONG Bin, HAN Bing, and ZONG Xue-Feng
(Department of Cardiology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Lipid; Atorvastatin; Ezetimibe

[ABSTRACT] Aim To observe the efficacy of atorvastatin combined with ezetimibe in patients with acute coronary syndrome. Methods 306 patients with acute coronary syndrome were randomly divided into atorvastatin routine-dose group ($n=98$, atorvastatin 20 mg/d), atorvastatin double-dose group ($n=103$, atorvastatin 40 mg/d) and co-administration group ($n=105$, atorvastatin 20 mg/d + ezetimibe 10 mg/d). Levels of total cholesterol(TC), triglyceride(TG) and low density lipoprotein-cholesterol(LDL) were detected before and after 24-week therapy. The adverse reactions and cardiovascular events were also observed during the treatment. Results Compared with baseline, the levels of TC, TG and LDL were reduced after 24 weeks in the three groups, and the TC, TG, LDL levels in co-administration group were more significantly reduced than atorvastatin routine-dose group and atorvastatin double-dose group(TC: 2.51 ± 0.51 mmol/L vs 3.22 ± 0.53 mmol/L and 3.10 ± 0.63 mmol/L, $P<0.05$; TG: 1.12 ± 0.30 mmol/L vs 1.67 ± 0.39 mmol/L and 1.53 ± 0.27 mmol/L, $P<0.05$; LDL: 1.58 ± 0.27 mmol/L vs 2.11 ± 0.33 mmol/L and 2.01 ± 0.31 mmol/L, $P<0.05$); The LDL target rate in co-administration group was significantly higher than those in atorvastatin routine-dose group and atorvastatin double-dose group(69.5% vs 43.9% and 48.5%, $P<0.05$). The incidence of adverse reactions in co-administration group was lower than that in atorvastatin double-dose group ($P<0.05$). The incidence of cardiovascular events (recurrence of angina pectoris and acute myocardial infarction) in co-administration group was lower than those in other two groups ($P<0.05$). Conclusions The combined atorvastatin and ezetimibe therapy after ACS had a good security, and was superior to atorvastatin alone on improving lipid levels and reducing the incidence of cardiovascular events.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠心病的一种急危重症,其发生率逐年增加,已成为威胁人类健康的主要疾病之一。血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是导致动脉粥样硬化及 ACS 的重要危险因素之一,降低 LDLC 水平成为 ACS 调脂治疗的首要目标^[1]。他汀类药物具有调节血浆 LDLC 水平的作用,从而降低心血管事件发生率^[2],使用大剂量他汀类药物可在一定程度上提高降脂效果,但由于存在肌肉和肝脏等不良反应,存在一定的临床安全性问题^[3]。依折麦布可抑制小肠上皮细胞对食物和胆汁中胆固醇的吸收,可显著降低血清 LDLC 水平^[4]。依折麦布联合他汀治疗与他汀常规剂量甚至加倍剂量治疗相比,是否可进一步的降低血脂尤其是 LDLC 水平,联合治疗的安全性和降低心血管事件的效果如何,目前报道仍较少。本研究以 ACS 患者为研究对象,联合使用依折麦布与阿托伐他汀,观察其血脂变化,评价联合治疗的安全性和有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

(1)入选标准:选择 2013 年 9 月至 2014 年 3 月收住我科住院治疗的 ACS 患者 306 例,患者符合中华医学会心血管病学分会制定的 ACS 诊断标准^[5-6]。(2)排除标准:他汀类药物或依折麦布过敏者,发病前 2 周内服用他汀类药物和依折麦布者,合并严重肝、肾疾病及其他器官功能不全、肌病/肌炎进展期及病情特别危重者。

1.2 设计和分组

该试验已通过伦理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。患者入院后给予阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷、低分子肝素、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂等冠心病二级预防药物综合治疗,同时根据个体化行 PCI 治疗。采用随机、单盲的研究方法,将 306 例患者分为三组:(1)他汀常规剂量组:98 例,每日服用 20 mg 阿托伐他汀(商品名:立普妥,辉瑞制药有限公司生产);(2)他汀加倍剂量组:103 例,每日服用 40 mg 阿托伐他汀;(3)联合治疗组:105 例,每日服用 20 mg 阿托伐他汀和 10 mg 依折麦布(商品名:益适纯,默沙东制药有限公司生产)。所有患者服药期间均遵医嘱低脂饮食,不使用保肝药物和其他干扰血脂代谢的药物,共观察 24 周。

1.3 观察项目和指标

所有患者治疗前及治疗 24 周时均获取血清标本,每次检查前空腹 12 h 取其外周静脉血 10 mL,测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、LDLC、甘油三酯(triglyceride, TG)水平,上述指标测定选用日立 7600 全自动生化分析仪,以氧化酶法测定。以 LDL-C < 1.8 mmol/L 为达标标准,计算 LDLC 达标率。治疗期间监测不良反应,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)升高 3 倍以上者视为肝损害,磷酸肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高 5 倍以上者视为肌损害,予停用阿托伐他汀,密切随访,必要时予以药物治疗,计算上述不良反应的发生率。并随访治疗 24 周内各组心血管事件的发生情况(包括再发心绞痛、再发心肌梗死)。

1.4 统计学分析

所有统计学分析由 SPSS 16.0 软件完成。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,服从正态分布组间比较采用方差分析,不服从正态分布组间比较采用秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

各组患者年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、ACS 分型[ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、不稳定型心绞痛(UAP)]、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)、ALT 等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1. 各组患者基线资料比较

Table 1. Baseline characteristics in three groups

基线资料	他汀常规剂量组 (n = 98)	他汀加倍剂量组 (n = 103)	联合治疗组 (n = 105)
年龄(岁)	59.12 \pm 6.90	58.89 \pm 6.70	59.15 \pm 7.00
男性(例)	61(62%)	58(56%)	59(56%)
吸烟史(例)	41(42%)	43(42%)	43(41%)
高血压(例)	57(58%)	59(57%)	63(60%)
糖尿病(例)	33(34%)	32(31%)	39(37%)
LVEF	53.3% \pm 6.9%	54.5% \pm 5.7%	54.0% \pm 6.3%
STEMI(例)	25(26%)	27(26%)	27(26%)
NSTEMI(例)	33(34%)	32(31%)	30(29%)
UAP(例)	40(41%)	44(43%)	48(46%)
PCI(例)	91(93%)	90(87%)	97(92%)
ALT(U/L)	26.56 \pm 11.58	25.76 \pm 9.38	25.99 \pm 10.19

2.2 治疗前后血脂水平和 LDLC 达标情况

治疗前,各组 TC、TG、LDLC 水平无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。治疗 24 周后,各组 TC、

TG、LDLC 较治疗前降低。联合治疗组患者治疗后 TC、TG、LDLC 水平显著低于他汀常规剂量组 ($P < 0.05$) 和他汀加倍剂量组 ($P < 0.05$; 表 2)。

以 LDLC < 1.8 mmol/L 为达标标准,他汀常规剂量组有 43 例达标,达标率为 43.9%;他汀加倍剂

表 2. 各组患者治疗前后 TC、TG、LDLC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The comparison of TC, TG, LDLC before and after treatment in three groups($\bar{x} \pm s$)

血脂水平	他汀常规剂量组		他汀加倍剂量组		联合治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC (mmol/L)	5.68 \pm 1.21	3.22 \pm 0.53 ^a	5.61 \pm 1.11	3.10 \pm 0.63 ^a	5.81 \pm 1.23	2.51 \pm 0.51 ^{abc}
TG (mmol/L)	2.11 \pm 0.68	1.67 \pm 0.39 ^a	2.15 \pm 0.53	1.53 \pm 0.27 ^a	2.18 \pm 0.51	1.12 \pm 0.30 ^{abc}
LDLC (mmol/L)	3.79 \pm 0.71	2.11 \pm 0.33 ^a	3.81 \pm 0.73	2.01 \pm 0.31 ^a	3.77 \pm 0.73	1.58 \pm 0.27 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与他汀常规剂量组治疗后比较; c 为 $P < 0.05$, 与他汀加倍剂量组治疗后比较。

2.3 治疗 24 周内不良反应发生情况

与他汀常规剂量组相比,联合治疗组肝损害和肌损害不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而他汀加倍剂量组患者肝损害发生率为 6.80%,显著高于他汀常规剂量组的 1.02% ($P < 0.05$) 和联合治疗组的 0.95% ($P < 0.05$);他汀加倍剂量组患者肌损害发生率为 4.85%,显著高于他汀常规剂量组和联合治疗组 ($P < 0.05$; 表 3)。

2.4 治疗 24 周内各组患者心血管事件发生情况

联合治疗组再发心绞痛发生率为 1.90%,显著低于他汀常规剂量组的 11.22% 和他汀加倍剂量组的 7.77% ($P < 0.05$);联合治疗组再发心肌梗死发生率为 0%,显著低于他汀常规剂量组的 6.12% ($P < 0.05$) 和他汀加倍剂量组的 4.85% ($P < 0.05$)。而他汀加倍剂量组和他汀常规剂量组相比,差异无统计学意义(表 4)。

表 3. 治疗 24 周内各组患者不良反应发生情况(例)

Table 3. The adverse reactions during the treatment in three groups (cases)

分 组	<i>n</i>	肝损害	肌损害
他汀常规剂量组	98	1 (1.02%)	0 (0%)
他汀加倍剂量组	103	7 (6.80%) ^a	5 (4.85%) ^a
联合治疗组	105	1 (0.95%) ^b	0 (0%) ^b

a 为 $P < 0.05$, 与他汀常规剂量组比较; b 为 $P < 0.05$, 与他汀加倍剂量组比较。

3 讨 论

ACS 的发生、发展与冠状动脉不稳定性斑块破裂引起急性血栓形成有关。血脂,尤其是 LDLC 与冠状动脉粥样硬化发生、斑块进展及心血管事件的

量组有 50 例达标,达标率为 48.5%;联合治疗组有 73 例达标,达标率 69.5%。联合治疗组 LDLC 达标率显著高于他汀常规剂量组 ($P < 0.001$) 和他汀加倍剂量组 ($P = 0.006$),而他汀常规剂量组与他汀加倍剂量组之间差异无显著性 ($P = 0.175$)。

表 4. 治疗 24 周内各组患者心血管事件发生情况(例)

Table 4. The cardiovascular events during the treatment in three groups (cases)

分 组	<i>n</i>	再发心绞痛	再发心肌梗死
他汀常规剂量组	98	11 (11.22%)	6 (6.12%)
他汀加倍剂量组	103	8 (7.77%)	5 (4.85%)
联合治疗组	105	2 (1.90%) ^{ab}	0 (0.0%) ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与他汀常规剂量组比较; b 为 $P < 0.05$, 与他汀加倍剂量组比较。

发生密切相关。以 4S、WOSCOPS、CARE、LIPID、PROVE-IT、ASTEROID 等为代表的一系列他汀降胆固醇治疗试验进一步证实,应用他汀类药物可以明显降低 TC 和 LDLC 水平,且显著降低冠心病发病率、心血管病死亡率乃至全因死亡率。ACS 患者需要强化降脂,应将 ACS 患者的血 LDLC 水平控制在 1.8 mmol/L 以下,加大他汀剂量可在一定程度上强化降脂,但许多患者应用大剂量他汀时其 TC 与 LDLC 水平仍不能达标。他汀剂量加倍后其降胆固醇作用仅增加 6% 左右,究其原因,可能与他汀类药物增量的局限性、潜在危险及“胆固醇逃逸”有关^[7-9]。并且他汀相关不良反应(特别是肝损害和肌损害)的发生风险与他汀剂量相关,大剂量他汀不良反应发生风险显著增加。

为提高降胆固醇治疗达标率,最大程度的降低血脂异常相关性心血管疾病风险,我们仍需要更多的治疗措施、特别是降胆固醇药物。胆固醇的生物合成和肠道吸收对于维持体内胆固醇来源的稳态至关重要。这两种途径之间也可以相互影响,处于一种代偿平衡:当生物合成受到抑制,吸收会增强;反之亦然^[10-11]。依折麦布是一种选择性胆固醇吸

收抑制剂,通过与小肠上皮细胞刷状缘上的尼曼-匹克 C1 型类似蛋白相结合^[12],抑制小肠上皮细胞对胆汁和食物中胆固醇的吸收,减少胆固醇由肠道向肝脏的转运,降低血胆固醇水平。依折麦布和他汀类药物可通过互补作用抑制胆固醇的合成和吸收,实现协同降脂作用^[13]。ACS 患者阿托伐他汀联用依折麦布有更好的调脂及血管内皮保护作用^[14]。本研究中,经 24 周的降脂治疗,三组患者治疗后的血清 TC、LDLC、TG 水平均低于治疗前,且联合治疗组水平下降较其他两组更明显;以 LDLC < 1.8 mmol/L 为达标标准,联合治疗组的降脂达标率(69.5%)显著高于他汀常规剂量组(43.9%)和他汀加倍剂量组(48.5%),而他汀常规剂量组和他汀加倍剂量组的降脂达标率无明显差异,说明单纯增加他汀剂量并不能更有效的调脂,使 LDLC 水平达标,这可能与“胆固醇逃逸”等单用他汀类降脂药的局限性有关;而依折麦布联合阿托伐他汀治疗与阿托伐他汀常规剂量甚至加倍剂量治疗相比,在降脂和 LDLC 达标方面有明显的优势;因所有患者均遵医嘱低脂饮食,故可排除饮食因素对试验结果的影响。

本研究结果表明,在降脂治疗 24 周后,联合治疗组肝损害、肌损害发生率与他汀常规剂量组相比无显著差异。而他汀加倍剂量组的肝损害及肌损害发生率均显著高于他汀常规剂量组和联合治疗组,说明增加他汀剂量可能会增加他汀不良反应的发生率,而他汀联用依折麦布并未见肝损害、肌损害不良反应发生率增加。本试验中,全部患者对依折麦布耐受性良好,头痛、腹痛、腹泻等不良反应轻微且呈一过性,且无患者因上述不良反应停药,故本试验未对依折麦布的上述不良反应进行相关研究。

同时本研究联合治疗组再发心绞痛及心肌梗死发生率少于其他两组,考虑其获益可能在于联合降脂治疗后,LDLC 进一步的降低,使得冠状动脉内脂质斑块趋于稳定。同时由于依折麦布对患者血脂谱有整体的调节作用(包括降低 TC 和 TG),对于冠状动脉粥样硬化的进展也起到有效的抑制作用。而他汀加倍剂量组与他汀常规剂量组相比,未见上述心血管事件显著降低,这可能与单纯增加他汀剂量并未显著进一步降低血清 LDLC 有关。

综上所述,本研究初步显示对于 ACS 患者给予依折麦布联合阿托伐他汀治疗能有效降低 TC、TG、LDLC 水平,弥补单用他汀类药物降脂的局限性,减少 ACS 患者 24 周内肝损害、肌损害不良反应的发

生率和心脏事件的发生率,具有较好的临床疗效和较高的安全性。但本研究选取病例数偏少,且持续时间较短,尚需进行大规模长期的临床研究,从而进一步评价其有效性和安全性。

[参考文献]

- [1] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [2] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes [J]. N Engl J, 2004, 350: 1 495-504.
- [3] Armitage J. The safety of statins in clinical practice[J]. Lancet, 2007, 370 (9601): 1 781-790.
- [4] Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update[J]. Vasc Health Risk Manag, 2012, 8: 415-427.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (4): 295-304.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死(STE-MI) 诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(8): 675-698.
- [7] 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[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(4): 556-563.
- [8] 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[J]. Curr Med Res Opin, 2005, 21 (9): 1 389-399.
- [9] 第 2 次中国临床血脂控制状况多中心协作研究组. 第 2 次中国临床血脂控制达标率及影响因素多中心协作研究[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 420-427.
- [10] Turley SD, Dietschy JM. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level[J]. Prev Cardiol, 2003, 6: 29-33.
- [11] Tremblay AJ, Lamarche B, Lemelin V, et al. Atorvastatin increases intestinal expression of NPC1L1 in hyperlipidemic men[J]. J Lipid Res, 2011, 52: 558-565.
- [12] Ge L, Wang J, Qi W, et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1[J]. Cell Metab, 2008, 7(6): 50-519.
- [13] Farnier M, Avera M, Missault L, et al. Lipid-altering efficiency of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy-The IN-CROSS study [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63 (4): 547-559.
- [14] 韩战营, 何冉, 卢长青, 等. 依折麦布联合阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血脂及血管内皮功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1 114-118.

(此文编辑 许雪梅)