

联合应用依折麦布对他汀治疗冠心病患者血脂达标率的影响

程姝娟 颜红兵 马芹 徐方兴

【摘要】 目的 观察联合依折麦布对单独应用他汀类药物未能使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达标的冠心病合并糖尿病患者血脂的影响。方法 61 例应用他汀治疗 12 周后 LDL-C 未达标 (<2.07 mmol/L) 的冠心病合并糖尿病患者,在原用药基础上联合应用依折麦布(10 mg/d),观察治疗 8 周后的血脂水平,及对丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)及肌酸激酶(CK)的影响。结果 干预前 LDL-C 未达标的 61 例患者 LDL-C 分别为(2.74±0.43)mmol/L 和(2.19±0.32)mmol/L (P=0.03);干预后 LDL-C 水平下降 20.1%(P<0.05),总胆固醇(TC)下降 19.1%(P<0.05),LDL-C 水平达标率为 74%(45/61)。干预前后甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)无显著变化(P>0.05),AST、ALT 和 CK 等指标也无显著变化(P>0.05)。结论 联合应用依折麦布可以提高他汀类药物治疗冠心病合并糖尿病患者的 LDL-C 达标率,使 LDL-C 水平进一步降低。

【关键词】 血脂异常;依折麦布;他汀

Effectiveness of ezetimibe in improving lipid goal attainment in patients with coronary heart diseases treated with statin CHENG Shu-juan, YAN Hong-bing, MA Qin, XU Fang-xing. Beijing Anzhen Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Science, Beijing 100029, China
Corresponding author: YAN Hong-bing, Email: yan591204@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of ezetimibe on uncontrolled LDL-C when added to ongoing statin therapy in patients with coronary heart diseases (CHD) and diabetes mellitus (DM). **Methods** 61 patients with LDL-C level exceeding target goal (<2.07 mmol/L) after 12 weeks' treatment with statins, received ezetimibe in addition to their ongoing statin therapy for 8 weeks. Lipid parameters, alanine aminotransferase (ALT), aspartic aminotransferase (AST) and creatine kinase (CK) were compared before and after the adding of ezetimibe. **Results** LDL-C before and after the adding of ezetimibe was (2.74±0.43) mmol/L and (2.19±0.32) mmol/L, respectively (P=0.03) in 61 patients. Ezetimibe added to statin therapy significantly reduced the LDL-C level and TC level by additional 20.1% and 19.1%, respectively (P<0.05). 74% (45/61) patients treated with ezetimibe added to statin reached their target LDL-C goal. No change of TG and HDL-C was observed and no change of AST, ALT and CK was found either. **Conclusion** Ezetimibe added to statin therapy lowered LDL-C level further and improved the goal attainment in patients with CHD and DM.

【Key words】 Dislipidemia; Ezetimibe; Statin

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增高是动脉粥样硬化发生发展的主要脂质危险因素。许多国家制定了血脂异常防治指南,明确规定了不同危险人群 LDL-C 的目标值^[1,2]。冠心病合并糖尿病患者是极高危人群,降低 LDL-C 水平并使其达到目标值,对于降低心血管事件的发生率具有重要意义。尽管他汀类药物具有良好的临床疗效,但仍有许多患者血脂水平未能达到目标值,往往需要联合用药。依折麦布(ezetimibe, 默克公司/先灵葆雅公司)是一类新型的胆固醇吸收抑制剂,本研究旨在探讨依折麦布对他汀类药物治疗后 LDL-C 未达标的冠心病合并糖尿病患者的疗效及安全性。

对象与方法

1. 研究对象:2007 年 6 月至 2008 年 6 月在北京

安贞医院进行门诊复查的冠心病患者,根据知情同意的原则入选病例。纳入标准:①经冠脉造影明确诊断为冠心病;②合并糖尿病;③已服用他汀类药物 12 周或以上;④血清 LDL-C>2.07 mmol/L。排除标准:①纯合子家族性高胆固醇血症或家族性异常脂蛋白血症;②已知对 HMG-CoA 还原酶抑制剂有过敏史或严重不良反应史;③活动性肝脏疾病;④未经控制的重度高血压患者;⑤甲状腺功能低下;⑥滥用酒精和(或)药物史;⑦使用其他调脂药物。

2. 研究方法:自身前后干预对照试验设计。所有入选患者进行一般情况和常见危险因素调查,并进行血脂水平的基线检测,检测指标包括 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG。入选后在维持原有他汀用药基础上,联合应用依折麦布(10 mg/d),8 周后复查血脂指标,同时测定丙氨酸氨基转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)及肌酸激酶(CK)等指标。观察、记录患者的不良反应。

3. 血脂测定方法:所有患者均在取血样前空腹 12 h,并以坐位 5 min 后抽取血标本。应用德灵试剂盒(上海德灵诊断产品有限公司)进行血脂检测。TC 测定采用胆固醇氧化酶法,LDL-C、HDL-C 测定采用一步法,TG 测定采用 GPO-POD 法。

4. 统计学分析:计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验进行分析。计数资料以百分比表示。应用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象的一般情况:研究期间共入选 61 例(男 40 例、女 21 例)冠心病合并糖尿病患者,年龄范围 40~68 岁,平均年龄(54±13)岁。在入选的患者中,合并高血压者 17 例(28%),吸烟者 15 例(25%)。干预前用药:阿托伐他汀(立普妥,辉瑞制药有限公司,20 mg/d)17 例、辛伐他汀(舒降之,默沙东制药有限公司,40 mg/d)19 例、普伐他汀(美百乐镇,上海三共制药有限公司,40 mg/d)25 例。

2. 干预前后血脂水平比较:合并应用依折麦布干预 8 周后,LDL-C 和 TC 的水平 and 达标率均较干预前显著下降($P < 0.05$),分别下降 20.1%($P < 0.05$)和 74%(36/51);TC 水平下降 19%($P < 0.05$)。其他指标 TG 和 HDL-C 无明显变化(表 1)。

表 1 依折麦布、他汀类合并用药干预前后血脂水平及安全性指标的变化

指标	干预前($\bar{x} \pm s$)	干预后($\bar{x} \pm s$)	变化幅度	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
TC(mmol/L)	3.98±0.75	3.22±0.49	19.1	2.312	0.03
LDL-C (mmol/L)	2.74±0.43	2.19±0.32	20.1	2.335	0.02
HDL-C (mmol/L)	1.03±0.11	1.11±0.08	7.8	0.634	0.10
TG(mmol/L)	1.70±0.34	1.52±0.21	10.6	0.765	0.07
ALT(U/L)	45±11	47±9	4.4	0.614	0.18
AST(U/L)	42±10	43±13	2.3	0.565	0.34
CK(U/L)	97±13	98±11	1.0	0.609	0.49

3. 依从性与安全性分析:合并用药期间无一例患者停药。没有发生与药物相关性不良事件,无死亡病例。实验室检查结果显示,加用依折麦布后,ALT、AST 和 CK 均无异常升高,与用药前的差异无统计学意义(表 1)。

讨 论

降低 LDL-C 是调脂治疗的首要目标,美国 2004 年国家胆固醇教育计划(NCEP)成年人治疗组第三次报告(ATP III)的更新版中,建议极高危患者的 LDL-C 目标值为 1.81 mmol/L^[1],而我国成年人血脂异常防治指南明确规定对于极高危患者其 LDL-C 应降至 2.07 mmol/L^[2]。然而,国外研究发现,在目前接受降脂治疗的患者中,仅有 38.4% 的患者 LDL-C 水平达到了控制目标^[3]。我国近期完成的一项关于血脂控制(LDL-C 为惟一指标)的多中心协作研究显示,以 NCEP ATP III 更新报告为依据,国人极高危组的达标率为 22%;若以我国的“指南”为依据,

极高危组的达标率也仅为 38%^[4]。

目前临床上广泛应用的降脂药是他汀类药物,也为“指南”所推荐。虽然增加他汀类的药物剂量可以提高达标率^[4],但肝酶升高大于正常值 3 倍的发生率有所增加。且有研究显示,尽管初始他汀类药物的确可以使 LDL-C 获得最大降幅,但并不一定能使所有患者的 LDL-C 达标^[5]。

依折麦布是一类新型的降胆固醇药物,通过抑制小肠对胆固醇的吸收而发挥作用,单一应用也可以有效地降低 LDL-C 水平^[6]。研究证明,依折麦布与他汀类联合应用可以通过不同的途径协同降低 LDL-C,同时不增加不良反应的发生^[7]。同以往研究结果相似,本研究表明,依折麦布联合他汀类药物可以使单一应用他汀类药物而不能达标的 LDL-C 水平进一步降低,提高了极高危患者 LDL-C 达标率。并且患者耐受性良好,肝酶检查和临床评估均未见异常。

本研究发现:在单一应用他汀类药物未能使 LDL-C 达标的极高危患者中联合应用依折麦布治疗 8 周,可以在原有基础上显著降低低 LDL-C 水平,并提高达标率。依折麦布与不同的他汀类药物联合应用均具有良好的疗效和安全性。本研究结果提示,对于需要严格控制血脂的高危患者而言,在患者不能耐受大剂量他汀类药物或单一他汀类药物治疗效果不佳时,联合依折麦布是一种安全有效的选择。由于本研究样本数量较少,有关依折麦布疗效及安全性尚需深入研究和进一步评价。

参 考 文 献

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines [published correction appears in Circulation. 2004, 110: 763]. Circulation. 2004, 110: 227-239.
- [2] 中国成人血脂异常防治指南指导联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [3] Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. Arch Intern Med, 2000, 16(4): 459-467.
- [4] 第二次中国临床血脂控制状况多中心协助研究组. 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. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 420-427.
- [5] 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(5): 587-595.
- [6] Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J, 2003, 24: 729-741.
- [7] Denke M, Pearson T, McBride P, et al. Ezetimibe added to ongoing statin therapy improves LDL-C goal attainment and lipid profile in patients with diabetes or metabolic syndrome. Diabetes Basc Dis Res, 2006, 3: 93-102.

(收稿日期:2009-05-08)
(本文编辑:张林东)