

· 专题笔谈 ·

调脂治疗联合用药的现状与瞻望

陆国平 张敏

近年来,他汀类药物已被广泛应用于各种类型的高脂血症病人的调脂治疗。各项大型随机对照临床试验都证明,他汀类药物可以明显降低心血管事件的风险。许多指南也把他汀类药物推荐为许多心血管疾病患者的治疗方案。然而,尽管取得了显著疗效,但应用该类药物的病人中约有 2/3 的人仍不能避免一些心血管事件的发生。这就促使研究者将研究方向转向一些新的药物靶点^[1]。同时,随着代谢综合征和 2 型糖尿病患者发病率的增加,血脂异常的人群不断扩大,治疗的需求同样推动新型治疗方案的尝试和指南的形成,特别是针对冠心病高危人群和比较复杂的血脂异常患者^[2]。比如,新型他汀类药物的出现,给药剂量的调整(大剂量),更加有代表性的趋势是针对不同类型血脂异常的联合药物治疗。

不同调脂药物的联合应用可以带来不同的疗效,比如他汀类药物联合依折麦布(ezetimibe)可以在降低 LDL-C 方面有叠加效应,烟酸与贝特类药物联用在降低 TG 方面有叠加效应,对一些混合性血脂异常病例(如低 HDL-C,高 TG,合并小而密 LDL-C 增高),他汀类和烟酸或贝特类联用有互补效应。当然联合治疗也有一些不利因素,包括可能增加某些副作用(如横纹肌溶解等),增加治疗费用;而且尚缺乏远期疗效的观察。但也有报道指出小剂量联合应用两种或两种以上药物,药物间可能有互补作用,并且联合用药比单用一种大剂量药物副作用少。

根据 NCEP ATPⅢ的 LDL-C 降脂目标,目前他汀类的临床达标率尚不理想,特别是 CHD 人群的达标率较低。例如,一项研究将 4137 例具有 CHD 风险的病人分成低风险组、高风险组、和 CHD 组,单用他汀药物治疗,低风险组达标率 70%,高风险组降脂达标率为 40%,而 CHD 组达标仅占 18%,全部病例的总降脂达标率为 39%^[3]。这表明随着 CHD 风

险的增加,单用他汀类降 LDL-C 治疗的达标率较低。

那么是否可以通过调整他汀类药物剂量来提高降脂疗效呢?这方面也有一些研究报告。比如 Jones 等^[4]研究了不同剂量阿托伐他汀和辛伐他汀的单药疗效,结果表明,降低 LDL-C 的疗效大多发生在 10 mg 的药物剂量时,分别降低 38% 和 28%,增加剂量,仍然可以使 LDL-C 水平继续降低,但幅度非常有限,例如当剂量增加到 40 mg(原剂量的 4 倍),LDL-C 水平仅再下降 13%,但当考虑到药物剂量增加后的副作用时,这种方法就显得前景并不乐观了。

在上述背景下,联合用药的出现和推广成为越来越多医生的选择。目前调脂治疗的联合用药主要还是以他汀类药物为基础的联合模式。依据联合用药作用靶点的不同,分两类简述如下。

1 第一类是以降低 TC 或 LDL-C 为主要靶点的联合用药

近来研究的热点是他汀类与依折麦布的联合应用。依折麦布的作用机制主要是减少肠道对胆固醇的吸收^[5]。因此该药主要靶点是降 TC,研究表明它也有轻微降低 TG 的作用。该药是通过肠肝循环代谢的,全身血循环的药物浓度较低,因此副作用小。研究发现,他汀类药物与该药合用降 LDL-C 的效果明显优于单用他汀类,有叠加效应。例如,在一项临床试验中,按照 NCEP ATP-Ⅱ LDL-C 的降脂目标,单用他汀药物治疗 6 周 LDL-C 未达标的 305 例中,经加用依折麦布治疗 8 周后其达标率为 75%,而加用安慰剂组仅 19%,统计学上有显著差异^[6]。依折麦布降低 LDL-C 的作用呈明显的量效依赖关系,从 0.25 mg 到 1、5、10 mg,随剂量增加其降低 LDL-C 的效果逐渐增加^[7]。联合用药降 LDL-C 治疗可以明显减少他汀类药物的用药剂量,10 mg 阿托伐他汀加 10 mg 的依折麦布可以达到 80 mg 阿托伐他汀降低 LDL-C 的效果,因此有作者称之为“10 + 10 = 80”效应^[8]。

关于依折麦布与其他药物相互作用的初步研究

收稿日期:2005-05-17

作者单位:200025 上海市,上海第二医科大学附属瑞金医院

作者简介:陆国平,男,1952 年 7 月生,江苏省江阴市人,医学硕士,主任

医师,教授,科常务副主任。Tel:13801984376

提示,该药与他汀类没有明显的相互作用;同时应用消胆胺可以使依折麦布的血药浓度降低 55%,所以如果合用的话,建议病人在服用消胆胺前 2 h 或之后 4 h 再服用依折麦布;贝特类药物与依折麦布合用的安全性和效果还没有临床试验的报告,所以不推荐使用;环孢霉素会明显升高依折麦布的血药浓度,所以联合用药应慎重;与其他常用药物如抗酸剂西米替丁、华法令、地高辛、雌二醇、孕酮、格列比嗪、甲磺丁脲等没有明显的相互作用^[5]。

一般认为,依折麦布有下列适应证:高胆固醇血症、纯合子型家族性高胆固醇血症、杂合子型高胆固醇血症,其对 CHD 发病率和死亡率的影响目前尚未见报道。至于禁忌证,主要包括对该药过敏者、孕妇和哺乳期妇女,另外如果治疗过程中出现不明原因的肝脏转氨酶升高和中重度肝脏功能损害应立即停药。与其他所有调脂药物一样,治疗前和治疗中保持适当的饮食结构是非常重要的。目前该药的推荐剂量为 10 mg,服药时间没有特别要求,餐前餐后均可,亦可与除了上述配伍禁忌的其他药物同时服用。药物剂量一般不必根据性别和年龄调整,但 10 岁以下儿童禁用,对伴有轻微肝肾功能不全的病人也无须减量^[5]。

第一类中的另一与他汀类联合应用的药物是胆酸螯合剂(bile acid sequestrants),代表药物是 Colesevelam。与他汀类药物合用可以显著降低 CHD 风险病人的 TC、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,其疗效优于单用他汀类;目前没有证据表明这一联合用药可以降低 TG 水平,甚至有研究提示,加用 Colesevelam 后甚至可以部分抵消辛伐他汀和阿托伐他汀单用降 TG 的作用^[9]。

2 第二类是以降低 TG 和 TC 为靶点的联合用药

主要降低 TG 的药物包括核受体 PPAR 的激动剂、烟酸类等。其中 PPAR- α 激动剂的代表药物是贝特类药物(fibrates)如吉非贝齐(gemfibrozil)和非诺贝特(fenofibrate)等。贝特类药物与他汀类药物合用能够显著改善 TG、LDL-C 和 HDL-C 的水平。其药物作用机制为刺激脂蛋白脂酶活性,加速乳糜微粒和 VLDL 代谢,使 LDL 颗粒直径增大,提高 HDL 水平和对血管壁内皮细胞的直接作用等^[10]。但是,有报告贝特类药物与他汀类合用增加了肌病和肌溶解症发生的风险,特别是吉非贝齐。原因可能是该药物干扰了他汀类药物的代谢,而与细胞色素酶 P450 药物的相互作用无关。相比而言,非诺贝特导致此并发症

的报道很少。药代动力学研究表明,吉非贝齐与不同的他汀类药物联用大多都会增加后者的最大血药浓度(C_{max}),特别是当与瑞舒伐他汀(rosuvastatin)和西立伐他汀(cerivastatin)联用时,后者 C_{max} 可以升高 2~3 倍^[11];而非诺贝特则无此作用,这可能是非诺贝特与他汀类联用副作用较少的原因。针对上述肌毒性副作用,有人提出了一些降低贝特类与他汀类药物联合治疗的副作用的注意事项和建议。比如减少两种联用药物的剂量;调整用药时间,如上午服用贝特类,下午服用他汀类;教会病人如何早期发现肌毒性副作用;肾功能不全者禁用;70 岁以上老年人特别是老年女性患者慎用;避免与下列药物同时应用:环孢霉素、红霉素及其衍生物、蛋白酶抑制剂、维拉帕米、伊曲康唑(itraconazole)、胺碘酮(amiodarone)、nefazaclo 等;避免选择吉非贝齐和他汀类组合,因为绝大多数严重副作用都是发生在该组合时;治疗过程中一旦出现肌肉症状或血 CK 超过正常上限的 10 倍以上应立即停药。

另一降低 TG 并可与他汀类药物联合应用的是深海鱼油。深海鱼油富含 Omega-3 脂肪酸,研究表明,深海鱼油主要是降血甘油三酯,但其对他汀类药物的心血管作用具有明显补充效应,如可以降低致死性室性心律失常的发生率,具有抗血栓形成作用,能改善血管内皮对药物的反应性,有抗炎作用和轻微降压作用等^[12]。

降 TG 的药物还有烟酸类。烟酸分为速效和长效两种。这类药物的作用机制包括减少 LDL 和 VLDL 颗粒,增加 LDL 颗粒直径,使 LDL 颗粒 B 型转化为 A 型,增加 HDL 颗粒直径和数量,降低 Lp(a)等^[13],也可与他汀类合用,达到显著降低 TG 和 TC 的目的。

综上所述,近年来的临床试验表明,联合用药调脂治疗具有良好的疗效和耐受性,可以显著提高降 LDL-C 治疗的达标率,从而降低急性心血管事件的发生率。这一观点目前已得到心血管专家的普遍认同。当然,不同组合用药的剂量、安全性还需要大量的随机对照临床试验依据的证实,联合治疗的临床效益还有待于进一步深入研究。

参考文献

- 1 Streja D. Combination therapy for the treatment of dyslipidemia. Curr Opin Investig Drugs, 2004, 5:306-312.
- 2 Davidson MH, Toth PP. Combination therapy in the management of complex dyslipidemias. Curr Opin Lipidol, 2004, 15:

- 423-431.
- 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, 160:459-467.
 - 4 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). *Am J Cardiol*, 1998, 81:582-587.
 - 5 Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin Inves Drugs*, 2002, 11:1587-1604.
 - 6 Gagne C, Bays HE, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 2002, 90:1084-1091.
 - 7 Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther*, 2001, 23:1209-1230.
 - 8 Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 2003, 107:2409-2415.
 - 9 Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4:779-790.
 - 10 Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*, 2003, 163:553-564.
 - 11 Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol*, 2002, 90:50K-60K.
 - 12 Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia—current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4:1901-1938.
 - 13 Bays HE, McGovern ME. Once-daily niacin extended release/lovastatin combination tablet has more favorable effects on lipoprotein particle size and subclass distribution than atorvastatin and simvastatin. *Prev Cardiol*, 2003, 6:179-188.

·专题笔谈·

2型糖尿病患者应更加积极地调脂治疗

潘长玉

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是大、小血管并发症的高危人群,其中心血管并发症则是2型DM患者对生命威胁最为重要的并发症。DM的患病率在全球呈增长之势,尤以发展中国家为甚。在中国,DM的患病率在15年间增加2.5~3.0倍(1981, 0.86%; 1996, 2.5%)。患病人数列世界第二位,仅次于印度而高于美国。2型DM合并冠心病(coronary heart disease, CHD)的患病率以及所引起的死亡率,较非DM患者高2~4倍。一些流行病学调查显示,在2型DM确诊之前,其心血管危险因素早就出现。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示,2型DM诊断后的头10年,有22%的患者发生心肌梗死、脑卒中或心绞痛。强化血糖控制可以明确地减少其微

血管并发症的危险性,但对大血管危险性的减少情况则相对不够明显。以上说明,通过单纯控制血糖,以此来完全消除2型DM患者的CHD危险性还不够,还需要多层面的积极防治措施。现在愈益认识到血脂异常是DM患者动脉粥样硬化相关性疾病的一个独立危险因素。多危险因素干预试验(MRFTT)均显示,DM患者($n=5163$)的心血管死亡率增加3~4倍,其独立相关危险因素为血清胆固醇、血压和吸烟。UKPDS在其10年随访的2693例发生280例CHD的病例中,发现其重要危险因素乃是LDL-C升高, HDL-C降低或HbA_{1c}升高等。中国的DM患者也存在着多种危险因素,血脂紊乱高达48%($n=2430$, 亚洲多国家资料分析, 中国亚组, 1999), 脂质控制未达标率为78.6%。在住院的DM患者中, 诊断明确的CHD患病率为35.3% (解放军总医院: 680/1944例)。

2型DM的脂质异常包括:甘油三酯水平增高,

收稿日期:2005-04-06

作者单位:100853 北京市,解放军总医院内分泌科

作者简介:潘长玉,女,1934年1月生,湖北省沙市人,医学本科,主任医师,教授,全军内分泌重点实验室主任。Tel:010-66939711