

·循证评价·

Darapladib对冠心病患者的临床疗效和安全性分析

评价者：陈 璘

文献合成者：税 星

(中山大学附属第三医院心血管内科, 广州 510630)



陈璘,教授,主任医师,博士研究生导师,中山大学附属第三医院心血管内科主任,中山大学心血管病研究所副所长。主要研究方向为心血管内科疑难病、危重心脏病诊治和介入心脏冠脉扩张、冠脉支架置放、二尖瓣球囊扩张、心脏起搏器植入。广东省医学会心血管病学分会常委、预防学组副组长,广东省介入性心脏病学会冠心病介入分会常委,广东省医师协会心血管医师分会常委、介入医师分会常委,广东省中西医结合心脏介入分会副主任委员。《岭南心血管病杂志(中、英文版)》、《循证医学》、《中华国际感染杂志》编委。发表论文20余篇,参加主编《心脏病循证医学》系列丛书。

[关键词] Darapladib; 脂蛋白相关磷脂酶A₂; 冠心病

[中图分类号] R541.405

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2015.06.006

Effect and Safety of Darapladib on Coronary Heart Disease // Reviewer: CHEN Lin, Literature Co-worker: SHUI Xing

Key words: Darapladib; lipoprotein-associated phospholipase A₂; coronary heart disease

Authors' address: Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

1 文献来源

研究一: STABILITY investigators. White HD, Held C, Stewart R, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1702-1711.

研究二: O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of Darapladib on major coronary

events after an acute coronary syndrome: The SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10): 1006-1015.

2 证据水平

1b。

3 背景

以动脉粥样硬化为特征的冠心病仍然是目前全球主要的死亡原因。冠心病的发生、进展过程与动脉粥样硬化的严重程度密切相关。脂蛋白相关磷脂酶A₂(lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)是反映血管炎症和动脉粥样硬化的高度特异性指标。大量研究显示Lp-PLA₂具有促进动脉粥样硬化的效应,通过调节炎症反应而参与动脉粥样硬化的发生、发展,与心血管事件呈正相关。因此,抑制Lp-PLA₂活性可能成为动脉粥样硬化的新治疗方法。Darapladib是一种选择性、可逆的抑制Lp-PLA₂活性的口服药物。动物模型和人

体研究发现 Darapladib 能够从形态学上改善动脉粥样斑块的易损性,通过减少体内炎症因子和斑块形成,表现出抗动脉粥样硬化的作用。鉴于此,通过大型多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,进一步评估 Darapladib 对冠心病患者心血管事件防治的临床疗效和安全性。

4 目的

评估 Lp-PLA₂ 口服抑制剂 Darapladib 对冠心病患者心血管事件防治的临床疗效和安全性。

5 研究设计

研究一:

- 研究条件:共 39 个国家的 663 个中心参与。
- 研究时间:2008 年 12 月至 2010 年 4 月。
- 研究方法:多中心、随机、双盲、平行对照研究。

• 研究对象:稳定型冠心病患者。排除计划冠脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术或其他外科手术者;活动性肝病者;严重肾损害者;既往肾切除或肾移植者;纽约心功能 III 级或 IV 级者;药物治疗欠佳的严重哮喘者。

• 干预措施:7 924 例患者随机分配到 Darapladib 组,接受每天口服一次 Darapladib 160 mg;7 904 例患者随机分配到安慰剂组。所有患者均接受指南推荐的冠心病二级预防的药物治疗。

• 评价指标:主要终点指标是复合主要心血管不良事件(心血管病死亡、心肌梗死或卒中的时间);次要终点指标包括主要冠脉事件(冠心病死亡、心肌梗死、心肌缺血急性冠脉重建)以及总冠脉事件(冠心病死亡、心肌梗死、不稳定性心绞痛住院治疗、任何冠脉血流重建)。

研究二:

- 研究条件:共 36 个国家的 868 个中心参与。
- 研究时间:2009 年 12 月至 2013 年 12 月。
- 研究方法:多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。

• 研究对象:30 天内因急性冠脉综合征(不稳定性心绞痛、ST 段抬高型心肌梗死或非 ST 段抬高型心肌梗死)住院的患者。所有患者至少有 1 项额外的心血管病风险预测因子:年龄 ≥ 60 岁;入组前有心肌梗死史;明显的肾功能不全[肾小球滤过率 30~59 mL/(min \cdot 1.73 m²)];药物治疗的糖尿病或多血管病变。排除标准包括计划或已经完成的冠脉

搭桥手术;活动性肝病;严重的肾功能不全[肾小球滤过率 < 30 mL/(min \cdot 1.73m²)];纽约心功能分级 III 或 IV 级心力衰竭;控制不佳的高血压或哮喘;既往有严重过敏反应史或心血管疾病以外所致的生存时间短于 2 年者。

• 干预措施:6 504 例患者随机分配到 Darapladib 组,接受每天口服一次 Darapladib 160 mg,6 522 例患者随机分配到安慰剂组,所有患者均接受指南推荐的冠心病二级预防的药物治疗作为基础。

• 评价指标:主要终点指标为主要冠脉事件(3 年冠心病死亡、心肌梗死或紧急冠脉血运重建)发生率,次要终点指标为心血管病死亡率、心肌梗死或卒中发生率。

6 主要结果

研究一:

• 患者特征:患者平均年龄为 65 岁,81%为男性,78%为白人,20%为目前或最近正在吸烟,34%患糖尿病,需药物治疗。基线的中位低密度脂蛋白胆固醇水平为 2.07 mmol/L。接受指南推荐的冠心病二级预防药物治疗比例高。研究结束时,90%的患者服用阿司匹林,96%的患者服用他汀类药物,79%的患者服用 β 受体阻滞剂,54%的患者服用抗高血压药物血管紧张素转化酶抑制剂和 26%的患者服用血管紧张素 II 受体阻滞剂。结束时中位低密度脂蛋白胆固醇水平 Darapladib 组为 2.02 mmol/L,安慰剂组为 2.04 mmol/L。结束时 Darapladib 组平均血压为 132/77 mmHg,安慰剂组为 131/77 mmHg。

• 疗效:患者中位随访期为 3.7 年,Darapladib 组 769 例(9.7%)出现主要终点事件,安慰剂组 819 例(10.4%)出现,危险比为 0.94(95%可信区间 0.85~1.03, $P=0.20$)。两组的单个主要复合终点发生率和全因死亡率差异并无统计学意义;次要终点指标显示,相较于安慰剂,Darapladib 可降低主要冠状动脉事件发生率(9.3% vs. 10.3%,危险比为 0.90,95%可信区间 0.82~1.00, $P=0.045$)及总冠状动脉事件发生率(14.6% vs. 16.1%,危险比为 0.91,95%可信区间 0.84~0.98, $P=0.02$)。

• 安全性:相较于安慰剂组,更多的 Darapladib 组患者停用研究药物(危险比 1.29)。因不良事件导致停用研究药物的 Darapladib 组患者为 19.8%,安慰剂组为 13.5%。更多的 Darapladib 组患者因腹泻,粪便、尿液及皮肤气味异常停用研究药物。相较于安慰剂组,Darapladib 组发生肾功能衰竭的严

重不良事件比例更高。

研究二:

● 患者特征:患者平均年龄为64岁,74.5%为男性。急性冠脉综合征患者中45.2%ST段抬高型心肌梗死,42.7%非ST段抬高型心肌梗死,12.2%不稳定型心绞痛。入组前86%患者经历心脏介入手术,76.7%接受支架治疗。基线水平,94.6%患者正在使用他汀类药物,46.1%患者至少8周前使用过他汀类药物。LDL-C平均水平为74.9 mg/dL。超过85%患者在使用其他指南推荐的治疗冠心病药物。

● 疗效:患者中位随访期为2.5年,Darapladib组903例出现主要终点事件,安慰剂组为910例(16.3% vs. 15.6%,危险比1.00, $P=0.93$)。次要终点指标结果显示,两组均为15%($P=0.78$)。两组全因死亡率分别为7.3%和7.1%($P=0.40$),其中Darapladib组371例,安慰剂组395例。

● 安全性:相较于安慰剂组患者,Darapladib组更常报告与气味相关的问题(特别是脸色、小便、皮肤,11.5% vs. 2.5%)和腹泻(10.6% vs. 5.6%)。血压变化在治疗组之间相似,但相较安慰剂组,Darapladib组有轻微收缩压升高倾向($P=0.01$)。Darapladib不影响胆固醇或甘油三酯。

7 结 论

Lp-PLA₂口服抑制剂Darapladib在降低发生急性冠脉综合征事件后30天内的主要冠心病事件发生率方面无效,而且未能降低稳定性冠心病患者心脏病发作和卒中的整体风险。

8 评 论

以动脉粥样硬化为特征的冠心病目前仍然是全球的主要死亡原因。尽管积极的抗动脉粥样硬化治疗已广泛使用,但是残余心血管事件风险仍然很高。冠心病的发生、进展过程与动脉粥样硬化的严重程度密切相关。动脉粥样硬化被视为血管的慢性炎症反应,早在心血管事件发生前已长期存在。因此,准确、定量地评估动脉粥样硬化的严重性有利于对高危心血管事件个体进行危险分层管理。Lp-PLA₂是反映血管炎症和动脉粥样硬化的高度特异性指标,大量研究显示Lp-PLA₂具有促进动脉粥样硬化的效应,与心血管事件呈正相关^[1-2]。

Lp-PLA₂,也叫血小板激活因子乙酰水解酶,编码于PLA2G7基因,由441个氨基酸组成,以两种形

式存在,一种为循环Lp-PLA₂,一种为动脉粥样斑块中Lp-PLA₂。Lp-PLA₂主要由动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞产生,再释放入循环系统。接近70%的循环Lp-PLA₂与LDL-C结合,剩余的30%与HDL-C和其他脂蛋白结合。Lp-PLA₂与LDL-C结合,并分解成溶血磷脂胆碱和游离氧化脂肪酸,两者均为高度的促炎递质,通过促进巨噬细胞转化成泡沫细胞,促进白细胞聚集,上调炎症细胞因子,增强氧化应激,增加基质金属蛋白酶表达,最终通过扩大坏死核心区域和纤维帽变薄等途径参与动脉粥样硬化的形成和进展^[3-4]。研究显示,斑块Lp-PLA₂活性升高,提示炎症因子和凋亡因子的增加,预示斑块的不稳定性增加^[5]。包括32个临床研究的荟萃分析显示,即便纠正常规危险因素后,循环Lp-PLA₂的活性或数量仍与未来冠心病、缺血性卒中和死亡风险呈正相关^[6]。因此,众多权威机构推荐Lp-PLA₂作为患者危险分层的重要指标。综上所述,Lp-PLA₂被视为通过调节炎症反应而参与动脉粥样硬化的发生、发展,通过抑制它的活性可能成为动脉粥样硬化的新治疗方法。

Darapladib是一种选择性、可逆的抑制Lp-PLA₂活性的口服药物。研究显示,Darapladib使血浆内和颈动脉斑块内Lp-PLA₂活性下降,呈剂量依赖性^[7]。在动脉粥样硬化猪模型上,Darapladib降低动脉斑块内Lp-PLA₂活性,缩小斑块坏死核心区域,抑制动脉粥样硬化血管区域的进展^[8]。通过冠脉超声监测330例患者冠状动脉粥样斑块发现,Darapladib抑制动脉粥样斑块坏死区域的扩展,降低斑块的易损性^[9]。在其他动物模型和人体研究同样发现,Darapladib治疗能够获取动脉粥样斑块在形态学上有利的改善,通过减少体内炎症因子和减少斑块形成,表现出抗动脉粥样硬化的作用,并具有良好的耐受性和安全性^[10-11]。综上所述,临床Ⅱ期研究结果显示,Darapladib可以通过改变动脉粥样硬化斑块的成分,降低斑块的易损性,从而降低心血管事件的风险。

然而,基因研究却获得阴性结果,提示Lp-PLA₂可能只是一个涉及脂蛋白代谢、血管炎症和斑块易损性的指标,而非心血管疾病的致病途径^[12]。与之结果相似,Meta分析显示PLA2G7功能缺失的变异体与冠心病风险或心血管风险因子增加无关^[13]。本文分析的两个临床Ⅲ期研究(SOLID-TIMI52和STABILITY)也获得类似结果^[14-15]。在SOLID-TIMI52研究和STABILITY研究中,Darapladib

在冠心病优化药物治疗的基础上,并不能降低主要冠脉事件的发生。仅仅在次要终点指标上少量获益,在STABILITY研究中主要冠脉事件和总冠脉事件有轻度下降,但结果仅为探索性。

众所周知,炎症是通过复杂的途径介导的。当靶定某种特定的介质后,其他介质可能出现代偿现象。因此,选择抗炎药物进行心血管事件二级预防治疗仍面临着挑战。在SOLID-TIMI52研究和STABILITY研究中,绝大部分患者都按照冠心病二级预防的指南推荐,严格执行优化的药物抗动脉粥样硬化治疗,并且定期随访制度强化了患者治疗的依从性。在已使用标准二级预防药物治疗基础上,再去探索Darapladib的额外获益有失公平,有可能这些患者通过优化的药物治疗已经将冠心病风险降到了最低。另外,试验设计也存在局限,包括未根据Lp-PLA₂活性水平进行患者筛选,因此不排除那些基线水平较高的患者可能获益于Darapladib治疗。但是,研究者对患者进行了分层,没有观察到疗效梯度。此外,研究没有设置具体的Lp-PLA₂抑制目标值。

安全性方面,Darapladib最常见的副作用是腹泻,粪便、尿液及皮肤气味异常。在SOLID-TIMI52研究和STABILITY研究中,与安慰组比较,Darapladib组中断药物治疗的发生率明显升高。在STABILITY研究中,1/5的患者因为副作用而终止药物治疗。这些副作用考虑与Darapladib分子的巯基相关。此外,Darapladib组还有更多的严重肾功能衰竭的副作用,但它的机制和临床表现尚不清楚。

综上所述,尽管临床Ⅱ期研究结果令人振奋,但是多中心Ⅲ期临床试验结果进一步证实Darapladib不能降低冠心病患者的主要终点事件,为临床医生更好地认识Darapladib抑制LP-PLA₂活性途径及抗动脉粥样硬化的有效性和安全性提供了循证医学证据。评估新型疗法,最终需要的是大规模随机对照临床试验。

[参 考 文 献]

- [1] Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(12A): 41F-50F.
- [2] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts future cardiovascular events in patients with coronary heart disease independently of traditional risk factors, markers of inflammation, renal function, and hemodynamic stress [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(7): 1586-1593.
- [3] Hakkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(12): 2909-2917.
- [4] Shi Y, Zhang P, Zhang L, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in leukocyte activation and inflammatory responses [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(1): 54-62.
- [5] Carpenter KL, Dennis IF, Challis IR, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ diminishes the death-inducing effects of oxidised LDL on human monocyte-macrophages [J]. *FEBS Lett*, 2001, 505(3): 357-363.
- [6] Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: Collaborative analysis of 32 prospective studies [J]. *Lancet*, 2010, 375(9725): 1536-1544.
- [7] Johnson JL, Shi Y, Snipes R, et al. Effect of Darapladib treatment on endarterectomy carotid plaque lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity: A randomized, controlled trial [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89034.
- [8] Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER III, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development [J]. *Nat Med*, 2008, 14(10): 1059-1066.
- [9] Serruys PW, García-García HM, Buszman P, et al. Effects of the direct lipoprotein-associated phospholipase A (2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque [J]. *Circulation*, 2008, 118(11): 1172-1182.
- [10] Mohler ER 3rd, Ballantyne CM, Davidson MH, et al. The effect of Darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: The results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(17): 1632-1641.
- [11] Zhang H, Zhang JY, Sun TW, et al. Amelioration of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 [J]. *Clin Invest Med*, 2013, 36(1): E32-E41.
- [12] Hassan M. STABILITY and SOLID - TIMI 52: Lipoprotein associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) as a biomarker or risk factor for cardiovascular diseases [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015, 6.
- [13] Polfus LM, Gibbs RA, Boerwinkle E. Coronary heart disease and genetic variants with low phospholipase A2 activity [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 295-296.
- [14] STABILITY Investigators, White HD, Held C, et al. Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1702-1711.
- [15] O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of Darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: The SOLID - TIMI 52 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 312(10): 1006-1015.

[收稿日期] 2015-09-25