

辛伐他汀联合依折麦布治疗家族性高胆固醇血症疗效评价

评价者：钱孝贤

文献合成者：王 敏

(中山大学附属第三医院心血管内科, 广州 510630)



钱孝贤, 中山大学附属第三医院心内科副主任、教授、主任医师、医学博士、博士研究生导师, 美国加州大学圣迭戈分校 (UCSD) 博士后。擅长冠心病和高血压病的诊治, 在冠心病介入治疗方面有丰富的经验。现任中国医师协会中西医结合医师分会高血压血管病专业委员会副主任委员, 广东省中西医结合学会冠心病专业委员会主任委员, 广东省医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组副组长。承担包括国家自然科学基金、广东省自然科学基金、广东省科技计划项目和广州市重大科技专项计划等项目。国家自然科学基金和科技进步奖评审专家, 高等学校科学技术同行评议专家, 《中山大学学报医学科学版》、《中华临床医师杂志》和《新医学》杂志审稿人。

[关键词] 家族性高胆固醇血症; 依折麦布; 辛伐他汀

[中图分类号] R541.405

[文献标识码] A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2015.06.008

The Curative Effect of Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hyper-Cholesterolemia // Reviewer: QIAN Xiao-xian, Literature Co-worker: WANG Min

Key words: familial hypercholesterolemia; Ezetimibe; Simvastatin

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

1 文献来源

Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. N Engl J Med, 2008, 358 (14):1431-1443.

2 证据水平

1b。

3 背景

低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 降低是心血管疾病预防的最重要的措施之一。处方允许的最大剂量他汀类药物只能降低有限的 LDL-C, 而且增加了副作用的发生。需寻找在使用他汀类药物的同时进一步降低 LDL-C 的药物。新问世的依折麦布联合他汀类药物可以降低 LDL-C 达 12%~19%^[1]。

但依折麦布联合他汀类药物能否减轻动脉硬化 (内膜增厚) 尚不清楚。

4 目的

评估辛伐他汀联合依折麦布治疗家族性高胆

固醇血症、动脉粥样硬化的疗效及安全性。

5 研究设计

- 研究条件:在美国、加拿大、南非、西班牙、丹麦、挪威、瑞士及新西兰的18个非卧床监护中心进行,由默克和先灵葆雅公司赞助。

- 研究时间:2002年8月至2006年4月。

- 研究方法:前瞻性、随机、双盲、活性药物对照的多中心研究。

- 研究对象:年龄30~75周岁,被诊断为家族性高胆固醇血症或者达到世界卫生组织设定的高胆固醇血症,无论其之前是否接受降脂治疗均可入组。未治疗的高胆固醇血症患者其LDL-C水平需在210 mg/dL(5.43 mmol/L)以上。对于已经接受降脂治疗的患者及筛查时LDL-C低于210 mg/dL的患者可以接受随机分组,如果在安慰剂阶段血脂仍高于210 mg/dL可以入组。

排除标准包括严重的冠脉血管狭窄和闭塞,既往接受过冠脉内膜剥脱术或者冠脉支架植入术,纯合子家族性高胆固醇血症,充血性心力衰竭纽约心功能分级3~4级,心律失常、心绞痛及近期发生过心血管事件的患者。

- 干预措施:720例患者随机分为两组,357例接受依折麦布10 mg/d+辛伐他汀80 mg/d的治疗,另363例接受辛伐他汀80 mg/d的治疗。

- 评价指标:主要终点指标为与基线水平比较,超声测定颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)平均值的变化。颈CIMT的平均值定义为左右颈总动脉、颈动脉窦、颈内CIMT的平均值。次要终点指标:平均颈CIMT显示变薄的患者百分比;新发颈动脉斑块大于1.3 mm的患者比例;平均最大颈CIMT的改变;平均颈动CIMT联合股CIMT的改变。

6 主要结果

6.1 患者特征

从2002年8月至2004年4月,总共1180例家族性高胆固醇血症患者经过初筛,最后720例患者经过随机分组,357例接受依折麦布10 mg/d+辛伐他汀80 mg/d的治疗,另363例接受辛伐他汀80 mg/d的治疗。最后单用辛伐他汀治疗组320例患者完成试验,联合治疗组有322例患者。

6.2 人口统计学及临床特征

联合治疗组体重指数显著高于辛伐他汀单用

组($P=0.047$)。病史研究发现联合治疗组较单用辛伐他汀治疗组有偏高的高血压比例($P=0.09$)及偏低的心肌梗死发生率($P=0.06$)。而年龄、性别、糖尿病史、吸烟及既往服用他汀类药物史、收缩压、舒张压等指标差异无统计学意义。每组均有近80%的患者既往接受过他汀类药物治疗。药物依从性:单用辛伐他汀组为78%,联合治疗组为84%。

6.3 实验室结果

随访24个月,对研究终点采用可结转的统计学方法。辛伐他汀单用组LDL-C由(317.8 ± 66.1) mg/dL [(8.22 ± 1.71) mmol/L]降至(192.7 ± 60.3) mg/dL [(4.98 ± 1.56) mmol/L],而联合治疗组,LDL-C由(319.0 ± 65.0) mg/dL [(8.25 ± 1.68) mmol/L]降至(141.3 ± 52.6) mg/dL [(3.65 ± 1.36) mmol/L],组间差异为16.5% ($P<0.01$)。联合治疗组较辛伐他汀治疗组,甘油三酯和C反应蛋白的降低幅度尤为显著。此外,在降低ApoB、ApoA-I、总胆固醇等方面,联合治疗组均优于辛伐他汀单用组,且差异有统计学意义。

6.4 主要终点指标

基线水平比较,超声测定颈CIMT平均值的变化,辛伐他汀单用组为(0.0058 ± 0.0037) mm,而联合治疗组为(0.0111 ± 0.0038) mm,两组间相差0.0053 mm,差异无统计学意义($P=0.29$)。排除缺失的数据和颈动脉内膜生物学上的变异,数据对主要终点指标及次要终点指标并无影响。试验期间两组CIMT的平均值变化无显著性差异($P=0.17$)。2年间两组CIMT均有轻微增加,辛伐他汀单药治疗组增加(0.0095 ± 0.0040) mm ($P=0.02$),联合治疗组增加(0.0121 ± 0.0038) mm ($P<0.01$)。

6.5 次要终点指标

在320例接受单用辛伐他汀治疗的患者中,有142例患者有平均颈CIMT的减少,比例为44.4%,而在322例联合治疗的患者中,测量发现有平均颈CIMT减少的人数为146,比例为45.3%,两组间的差异无统计学意义($P=0.92$)。在320例单用辛伐他汀治疗的患者中,有9例患者有新发的动脉斑块(2.8%),而在322例联合治疗组中,有15例患者有新发的动脉斑块(4.7%),两组间差异无统计学意义($P=0.20$)。两年间单用辛伐他汀治疗组平均最大颈CIMT增加(0.0103 ± 0.0049) mm,而联合治疗组增加了(0.0175 ± 0.0049) mm,差异无统计学意义($P=0.27$)。另外,平均颈总CIMT、颈动脉分叉

处、颈内动脉、股动脉及平均颈 CIMT 联合股 CIMT 的改变均不显著 (P 值分别为 0.93、0.37、0.21、0.16 和 0.15)。

6.6 安全性

与治疗相关的不良反应发生率在两组间相近。单用辛伐他汀组为 107 例 (29.5%), 联合治疗组为 122 例 (34.2%), 差异无统计学意义 ($P=0.18$)。两组因药物不良反应而出现的停药率相近, 单药治疗组有 34 例 (9.4%), 联合治疗组有 29 例 (8.1%), 差异无统计学意义 ($P=0.56$)。单药治疗组中的 8 例患者 (2.2%) 和联合治疗组中的 10 例患者因谷丙转氨酶或 (和) 谷草转氨酶连续升高大于正常值上限的 3 倍以上而停药, 差异无统计学意义 ($P=0.62$)。在辛伐他汀单药治疗组有 1 例疑似肝炎。另外, 单药治疗组和联合治疗组分别有 8 例 (2.2%) 和 4 例 (1.1%) 患者出现肌酐水平升高大于正常值上限的 10 倍, 差异无统计学意义 ($P=0.25$)。在肌病 (肌酸激酶大于正常上限的 10 倍, 并出现药物相关的肌肉症状) 发生方面, 单药治疗组有 1 例, 联合治疗组有 2 例。这些患者出现的谷丙转氨酶或 (和) 谷草转氨酶连续升高或肌酸激酶升高均为一过性的, 在心电图及生命体征方面均无临床上重要的治疗相关的变化。在辛伐他汀治疗组有 7 例患者发生心血管事件, 包括 1 例心血管疾病导致的死亡, 2 例非致死性心肌梗死, 1 例非致死性卒中和 5 例冠脉血运重建术。在联合治疗组, 有 10 例患者发生心血管事件, 包括 2 例心血管疾病导致的死亡, 2 例非致死性心肌梗死, 1 例非致死性卒中和 6 例冠脉血运重建术。

7 结论

试验期间两组 CIMT 的平均值变化无显著差异 ($P=0.17$)。平均颈 CIMT 显示减轻的患者百分比、新发颈动脉斑块大于 1.3 mm 的患者比例、平均最大颈 CIMT 的改变、平均颈 CIMT 联合股 CIMT 的改变均无显著差异。LDL-C、甘油三酯、C 反应蛋白、ApoB、ApoA-I、总胆固醇较基线水平的降低幅度等方面, 联合治疗组均优于单用辛伐他汀治疗组, 且差异有统计学意义。两组治疗的安全性相近, 差异无统计学意义。

8 评论

为期 2 年的多中心随机双盲研究 (ENHANCE) 证明, 尽管在家族性高胆固醇血症的患者中, 依折

麦布联合最大剂量的辛伐他汀较单用辛伐他汀能显著降低 LDL-C 和 C 反应蛋白, 但并不能显著减少颈 CIMT, 次要终点也无显著性改变。

为何 ENHANCE 研究得出阴性结果? 至少有以下三方面可能的原因: (1) 试验设计存在缺陷, 即该研究的主要终点为颈 CIMT 的变化, 为影像学替代指标, 而非临床事件等终点指标。流行病学资料如 ARIC 研究已经证实颈 CIMT 与卒中、心绞痛、心肌梗死有很强的相关性, CIMT 是一个可靠的衡量动脉粥样硬化病的指标。虽然研究者们试图通过借助精密的仪器 (用高的组间相关系数和小的标准差) 尽可能地发现 CIMT 的重要差异, 但研究者采用单框架技术测量颈 CIMT, 存在一定的误差, 可能对研究结果造成较大的影响。(2) 该试验中受试者的 CIMT 均处于较低水平 (平均 CIMT 0.69 mm), 即使借助于精密的仪器也很难得出正确的结论。家族性高胆固醇血症患者具有早发心血管疾病风险及童年时期加速进展的 CIMT, 患者在很早期就已经接受了高剂量的他汀类药物治疗。正如 ASAP 研究所证实, 早期高剂量他汀类药物可以显著抑制 CIMT^[2]。因此, 应用他汀类药物继续降低 CIMT 的作用相对局限, 使其在两种治疗下表现出不同疗效的可能性大为降低。(3) 非他汀类药物如依折麦布降低 LDL-C, 其对血管的获益可能与他汀类药物不同。一些目前尚未被公认的研究表明, 虽然依折麦布和他汀类药物都能降低相似程度的胆固醇, 但他汀类药物较依折麦布在改善血管内皮功能方面更为显著^[3-4]。依折麦布通过降低 LDL-C 而对 CIMT 改变的影响、对血管的获益可能与他汀类药物降低 LDL-C 导致的 CIMT 及血管获益的效应不一致。但是一项回顾性的 Meta 分析证实他汀类药物降脂之外的效应并不能带来额外的血管风险的降低^[5]。

该如何正确评价该研究的结论呢? 在 SANDS 研究中^[6], 试验者入选 427 例 2 型糖尿病患者, 比较强化降脂治疗和标准降脂治疗对于颈 CIMT 的影响, 并随访 3 年, 结果显示: 依折麦布强化降脂能抑制斑块的增长, 甚至达到缩小斑块的作用。而在验证依折麦布是否对于终点事件有益方面, 第一个研究是 SEAS 研究^[7]。该研究证实辛伐他汀和依折麦布联合治疗主动脉瓣狭窄并不能减少复合终点发生率, 但是可减少缺血事件的发生率。另外, 在 2014 年公布的 IMPROVE-IT 研究^[8]证实, 与单用辛伐他汀 (40 mg/d) 相比, 联合 (下转第 347 页)

- [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493):1267-1278.
- [11] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 380(9841): 581-590.
- [12] von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound[J]. *Circulation*, 2003, 108(22): 2757-2762.
- [13] Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(21): 2399-2407.
- [14] Kawasaki T, Koga S, Koga N, et al. Characterization of hyperintense plaque with noncontrast T(1)-weighted cardiac magnetic resonance coronary plaque imaging: Comparison with multislice computed tomography and intravascular ultrasound[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(6): 720-728.
- [15] Noguchi T, Kawasaki T, Tanaka A, et al. High-intensity signals in coronary plaques on noncontrast T1-weighted magnetic resonance imaging as a novel determinant of coronary events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(10): 989-999.
- [16] Noguchi T, Tanaka A, Kawasaki T, et al. Effect of intensive statin therapy on coronary high-intensity plaques detected by noncontrast T1-weighted imaging: The AQUAMARINE pilot study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(3): 245-256.
- [17] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(15): 1495-1504.
- [18] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.
- [19] 2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. *全科医学临床与教育*, 2015, 13(1): 3-5.

[收稿日期] 2015-09-25

.....

(上接第341页)

应用辛伐他汀(40 mg/d)与依折麦布可以更为显著地降低LDL-C水平,并进一步降低急性冠脉综合征患者主要终点事件的发生率。

综上所述,即使ENHANCE研究就依折麦布是否能抑制CIMT得出的是阴性结果,但基于该试验本身设计的缺陷,结合后续多个就替代终点和主要终点进行的大规模临床试验的结果,可以得出依折麦布联合辛伐他汀能够抑制颈动脉斑块形成,减少急性冠脉综合征患者主要终点事件发生的结论。

[参 考 文 献]

- [1] Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of Ezetimibe coadministered with Atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia a prospective, randomized, double-blind trial[J]. *Circulation*, 2003, 107(19):2409-2415.
- [2] Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): A prospective, randomized, double-blind trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9256):577-581.
- [3] Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus Ezetimibe: Pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans[J]. *Circulation*, 2005, 111(18): 2356-2363.
- [4] Fichtlscherer, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with Ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: Clinical evidence for pleiotropic functions of statin therapy[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(10):1182-1190.
- [5] Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: Benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(10):1855-1862.
- [6] Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus Ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(25):2198-2205.
- [7] Holme I, Boman K, Brudi P, et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in aortic stenosis trial[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12):1802-1808.
- [8] Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial[J]. *Vnitř Lek*, 2014, 60(12):1095-1101.

[收稿日期] 2015-09-25