

阿托伐他汀和瑞舒伐他汀强化治疗方案控制 冠状动脉粥样硬化进展的疗效及安全性

评价者：陈 阳， 彭朝权

(中山大学附属第三医院心血管内科, 广州 510630)



彭朝权,教授、主任医师,医学博士,博士研究生导师,中山大学附属第三医院内科副主任、心内科副主任,中山大学岭南医院心内科主任。广东省医师协会心脏重症分会副主任委员,广州东部医学论坛心血管专业委员会副主任委员,广东省介入性心脏病学会冠心病介入分会委员,广东省医师协会介入医师分会委员,广东省医学会心血管介入学组成员,广东省医院协会心血管介入管理专业委员会委员,广东省医疗行业协会心血管病专业管理分会委员。从事心血管内科临床和科研工作20余年,擅长心血管疑难危重疾病诊疗和冠心病的介入治疗(PCI)。承担国家自然科学基金、广东省自然科学基金、广东省科技计划基金等多项科研课题,在国内外专业杂志发表学术论文60余篇,参与编写学术专著10余部,并曾获国家卫计委、广东省科委、广东省卫计委和中山大学科技成果和医疗成果二、三等奖。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化;强化调脂治疗;阿托伐他汀;瑞舒伐他汀

[中图分类号] R541.405

[文献标识码] A

DOI:10.3969/j.issn.1671-5144.2015.06.009

Efficacy and Safety of Atorvastatin and Rosuvastatin on Progression of Coronary Atherosclerosis // Reviewers: CHEN Yang, PENG Chao-quan

Key words: coronary atherosclerosis; intensive statin regimens; Atorvastatin; Rosuvastatin

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

1 文献来源

Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (22):2078-2087.

2 证据水平

2a。

3 背景

他汀类药物可以有效降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 并升高高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平,被认为是实现心血管保护作用的核心机制。同时,心血管影像学检查发现,强化他汀治疗方案可以有效延缓冠状动脉粥样硬化的进展,甚至出现冠状动脉粥样硬化程度较治疗前好转的情况^[1-2],但是仍不清楚最终是否可以减少相关临床心脏事件发生。而且,不同他汀类药物降低 LDL-C 及升高 HDL-C 的能力是不一致的,目前缺乏大规模临床试验证实何种他汀类药物强化治疗可以更有效地减少心血管事件的发生。

阿托伐他汀及瑞舒伐他汀是公认的控制 LDL-C 效果较好且应用广泛的两种调脂药物,前者可以使 LDL-C 水平降低 50%,后者则超过 50%,同时二者还可以在一定程度上升高 HDL-C 水平^[3-5]。相较于阿托伐他汀,瑞舒伐他汀强化治疗应该可以使患者达到一个较低的 LDL-C 及较高的 HDL-C 水平,而且临床受益更加明显,但尚缺乏相关临床证据。

4 目的

评估两种他汀类药物大剂量强化治疗(阿托伐他汀 80 mg/d、瑞舒伐他汀 40 mg/d)对冠状动脉粥样硬化患者的疗效及安全性。

5 研究设计

- 研究条件:美国、澳大利亚、法国、阿根廷、比利时等国家的 208 个中心参与,每个中心入选 5~7 例患者。

- 研究时间:2008 年 1 月 22 日至 2009 年 6 月 12 日。

- 研究方法:多中心、前瞻性、随机化、双盲临床研究。

- 研究对象:(1)年龄范围在 18~75 岁,至少有 1 支冠状动脉血管狭窄 20%及以上且最严重狭窄<50%;(2)LDL-C 水平大于 100 mg/dL(2.6 mmol/L)且前 4 周内未服用过他汀类药物;(3)近 4 周内服用过他汀类药物的患者,LDL-C 水平需大于 80 mg/dL(2.1 mmol/L)。此外,排除已接受强化降脂治疗超过 3 个月及存在血压控制不佳、心力衰竭、肾功能衰竭、肝脏疾病(谷草转氨酶、谷丙转氨酶或胆红素水平>1.5 ULN)的患者。

- 干预措施:首先,入选患者按 1:1 随机比例分成两组。一组接受阿托伐他汀 40 mg/d,另一组接受瑞舒伐他汀 20 mg/d 治疗,疗程皆为 2 周,本阶段试验的目的是了解药物的副作用和患者的依从性,并以此作为强化治疗前基线水平;2 周后选取服药后 LDL-C 低于 116 mg/dL(3.0 mmol/L)及甘油三酯低于 500 mg/dL(5.6 mmol/L)的患者进入下一阶段试验;将这些符合条件的患者按 1:1 比例再次随机分为两组分别接受足剂量药物(阿托伐他汀 80 mg/d、瑞舒伐他汀 40 mg/d)的治疗,总疗程 104 周。

- 评价指标:主要终点指标为粥样硬化斑块体积百分比(percent atheroma volume, PAV),次要终点指标为标准化总斑块体积(total atheroma

volume, TAV)。

6 主要结果

6.1 患者特征

通过前期 2 周的半量强化治疗后,入选 1 385 例患者进入下一阶段临床试验,通过随机分配将其中 691 例患者纳入阿托伐他汀治疗组,另外 694 例患者为瑞舒伐他汀治疗组。经 104 周强化治疗后,仍有 1 039 例患者(75%)未退出试验,其中阿托伐他汀组 519 例,瑞舒伐他汀组 520 例,并且这些患者的基线水平(表 1)在统计学意义上具有可比性。

表 1 接受足剂量强化治疗前患者的情况

指标	阿托伐他汀组 瑞舒伐他汀组	
	(N=519)	(N=520)
年龄(年)	57.9±8.5	57.4±8.6
男性(%)	386(74.4)	379(72.9)
白种人(%)	500(96.3)	496(95.4)
体重指数(Kg/M ²)	29.2±5.5	28.9±5.0
糖尿病(%)	87(16.8)	72(13.8)
高血压(%)	367(70.7)	364(70.0)
近期吸烟(%)	157(30.3)	179(34.4)
曾经心肌梗塞(%)	137(26.4)	117(22.5)
曾经做过经皮冠状动脉介入术(%)	112(21.6)	131(25.2)
之前用过他汀类药物(%)	319(61.5)	303(58.3)
合并用药(%)		
血小板聚集剂	508(97.9)	507(97.5)
β受体阻滞剂	317(61.1)	315(60.6)
血管紧张素转化酶抑制剂	231(44.5)	226(43.5)
血管紧张素 II 受体拮抗剂	82(15.8)	87(16.7)

6.2 生化指标

接受 104 周的足剂量强化治疗后,瑞舒伐他汀组 LDL-C 水平显著低于阿托伐他汀组($P<0.001$),瑞舒伐他汀组 HDL-C 水平亦显著高于阿托伐他汀组($P=0.01$);瑞舒伐他汀组 LDL-C<70 mg/dL(1.81 mmol/L)的患者人数显著高于阿托伐他汀组(72.1% vs. 56.1%, $P<0.001$),并且 LDL-C>100 mg/dL(2.6 mmol/L)的患者中,使用阿托伐他汀的患者人数较多(4.6% vs. 7.7%, $P=0.04$);值得一提的是,C 反应蛋白水平在两组中差别不大($P=0.05$);其余生化指标、血压变化对比情况见表 2。

表2 基线和强化治疗后生化指标、血压情况比较

指标	基线时			治疗期间		
	阿托伐他汀组 (N=519)	瑞舒伐他汀组 (N=520)	P值	阿托伐他汀组 (N=519)	瑞舒伐他汀组 (N=520)	P值
胆固醇						
总数(mg/dL)	193.5±34.2	193.9±34.1	0.86	144.1±1.2	139.4±1.2	<0.006
LDL-C(mg/dL)	119.9±28.9	120.0±27.3	0.94	70.2±1.0	62.6±1.0	<0.001
HDL-C(mg/dL)	44.7±10.7	45.3±11.8	0.41	48.6±0.5	50.4±0.5	0.01
非HDL-C(mg/dL)	148.8±33.1	148.6±33.0	0.91	95.4±1.1	88.9±1.2	<0.001
LDL-C:HDL-C	2.8±0.9	2.8±0.9	0.81	1.5±0.1	1.3±0.1	<0.001
甘油三酯(mg/dL)						
中位数	130	128	0.55	110	120	0.02
四分位数	97~177	91~181		87~150	91~159	
载脂蛋白						
B(mg/dL)	104.9±21.7	105.4±21.2	0.68	75.1±0.9	72.5±0.9	0.03
A-I(mg/dL)	126.2±23.3	128.0±25.2	0.23	137.7±1.0	146.8±1.0	<0.001
B:A-I	0.9±0.2	0.9±0.3	0.72	0.6±0.1	0.5±0.1	<0.001
C反应蛋白(mg/L)						
中位数	1.5	1.7	0.29	1.0	1.1	0.05
四分位数	0.8~3.3	0.8~3.8		0.5~2.0	0.5~2.4	
葡萄糖(mg/dL)						
中位数	97	97	0.74	99	97	0.49
四分位数	90~110	88~108		92~112	90~110	
糖化血红蛋白(%)	6.2±0.8	6.2±1.1	0.45	6.3±0.1	6.3±0.1	0.82
血压(mmHg)						
收缩压	130.6±18.4	130.2±18.1	0.72	131.2±0.7	129.7±0.7	0.16
舒张压	77.2±11.3	76.6±10.7	0.39	77.8±0.4	77.0±0.4	0.18

6.3 治疗终点

通过血管内超声技术测量治疗后主要疗效指标PAV与次要疗效指标TAV了解治疗后斑块变化。分析两组数据发现,PAV水平较强化治疗前都有显著性下降[-99%(-119%~-63%) vs. -112%(-152%~-90%), $P<0.001$],但是两组下降程度没有显著差异(0.99% vs. 1.22%, $P=0.17$),且两组达到PAV缩小的人数也没有显著差异(68.5% vs. 63.2%, $P=0.07$);进一步的亚组分析发现,其中女性($P=0.01$)、基线HDL-C水平高($P=0.02$)、基线LDL-C水平高($P=0.02$)的患者接受瑞舒伐他汀强化治疗后PAV减少的程度较明显,其余亚组则差异较小。

对两组TAV进行分析,发现瑞舒伐他汀组的TAV缩小程度明显大于阿托伐他汀组(-6.39 mm³ vs. -4.42 mm³, $P=0.01$),且瑞舒伐他汀组TAV缩小的人数要多于阿托伐他汀组(71.3% vs. 64.7%, $P=0.02$)。

6.4 安全性

试验中两组患者心血管事件发生率相似,出现试验室数据异常的比例也较低。其中有意义的是阿托伐他汀组发生ALT升高的比例高于瑞舒伐他汀治疗组(2.0% vs. 0.7%, $P=0.04$);瑞舒伐他汀组出现尿蛋白阳性的概率要高于阿托伐他汀组(3.8% vs. 1.7%, $P=0.02$);其余不良事件,如肾功能异常、AST升高等发生率,两组间没有明显差异,具体不良事件发生情况及部分患者退出试验的原因请见表3。

7 结论

大剂量阿托伐他汀(80 mg/d)或瑞舒伐他汀(40 mg/d)强化治疗都可以达到减轻冠状动脉粥样硬化程度的效果;相较于阿托伐他汀,使用瑞舒伐他汀的患者可以获得更低的LDL-C及较高的HDL-C水平,但最终两组患者的主要疗效终点指标(PAV)对比并没有显著性差异。

表4 临床和生化不良事件及部分患者退出试验的原因

事件	阿托伐他汀组 (N=689)	瑞舒伐他汀组 (N=691)
心血管事件(%)		
冠心病致死	2(0.3)	2(0.3)
心肌梗塞	11(1.6)	11(1.6)
非致命的卒中	2(0.3)	3(0.4)
住院期间发生不稳定型心绞痛	13(1.9)	16(2.3)
动脉化心肌血运重建	41(6.0)	42(6.1)
首要不利的心血管事件	49(7.1)	52(7.5)
实验室指标异常(%)		
天冬氨酸转氨酶 > 3×ULN	11/668(1.6)	3/668(0.4)
丙氨酸转氨酶 > 3×ULN	14/668(2.1)	5/668(0.7)
肌酸激酶		
> 5×ULN	5/668(0.7)	2/668(0.3)
> 5×ULN 连续两次	0/654(0)	0/668(0)
> 10×ULN	4/668(0.6)	1/668(0.1)
新出现蛋白尿	11/654(1.7)	25/652(3.8)
肌酸酐 > ULN	20/668(3.0)	22/668(3.3)
中止治疗总病例数(%)		
患者意愿	53(7.7)	54(7.8)
不良事件	48(7.0)	45(6.5)
失访	9(1.3)	20(2.9)
违反医嘱	16(2.3)	13(1.9)
其他	16(2.3)	13(1.9)

8 评论

随着社会发展,心脑血管疾病逐渐成为我国居民致残、致死的首要病因^[6]。2011年中国心血管疾病报告显示^[7],预计2010-2030年中国35-84岁人群心血管疾病(心绞痛、心肌梗死、冠心病猝死和卒中)事件数的增加将会大于50%。此外,全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)研究数据显示,冠心病患者出院后6个月内发生死亡、卒中等情况再住院率高达25%,4年累积病死率可高达22.6%,这些死亡患者中有50%死于再发心肌梗死。这些患者即使经医治存活,其中30%会出现活动受限,30%无法正常工作,45%存在焦虑、抑郁等精神症状严重干扰生活^[7]。我国心脏疾病预防工作起步较晚,全国大部分地区都没有有效开展,特别是乡镇、农村地区^[6],因此全面地开展心脏康复/二级预防非常迫切。目前,国内外冠心病指南一致强调,改善冠心病患者预后的重要措施是充分使用有循证医学证据的二级预防药物,但目前

我国冠心病患者二级预防用药状况非常不理想。PURE研究(不同发展程度国家社区心血管疾病患者二级预防药物使用现状调查)结果显示,中国冠心病患者接受抗血小板药物、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素II受体拮抗剂、他汀类药物的治疗率,依次为15.5%、6.8%、7.8%、2.0%,远低于西方国家水平,特别是他汀类药物的使用率极低^[8]。

众所周知,血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病,包括冠心病、脑卒中以及外周动脉疾病等最重要的危险因素之一,其病理基础是动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是脂代谢紊乱和炎症性血管疾病,LDL-C升高是动脉粥样硬化发生的重要因素,他汀类药物降低LDL-C可以预防动脉粥样硬化形成并延缓其进展^[9],大规模临床试验的结果证实,应用他汀类药物进行二级预防可以显著降低血管硬化事件^[10-11]。而且,有试验进一步证实使用大剂量他汀类药物强化治疗方案可以延缓冠状动脉粥样硬化的进展,甚至部分患者治疗后冠状动脉粥样硬化程度较前好转^[1-2],但仍不清楚是否可以有效减少临床心脏事件发生及何种他汀类药物强化治疗更加有效。

本试验应用大剂量阿托伐他汀80 mg/d及瑞舒伐他汀40 mg/d作为强化给药方案进行多中心、大样本、随机化临床研究,发现试验结束后两治疗组患者平均LDL-C水平[阿托伐他汀(1.82 ± 0.03) mmol/L vs. 瑞舒伐他汀(1.62 ± 0.03) mmol/L, $P < 0.001$]低于70 mg/dL(1.81 mmol/L)——目前指南中最严格的LDL-C控制目标,并且HDL-C也达到了50 mg/dL[阿托伐他汀(1.25 ± 0.01) mmol/L vs. 瑞舒伐他汀(1.30 ± 0.01) mmol/L, $P = 0.01$]的较高水平,更为重要的是两个试验组都达到了冠状动脉粥样硬化程度好转的效果。这些试验结果说明,通过他汀类药物治疗达到合适的LDL-C、HDL-C水平可以逆转冠状动脉粥样硬化的程度。

进一步对两治疗组数据进行分析发现,使用瑞舒伐他汀组患者可以获得较低的LDL-C及更高的HDL-C水平,但该组患者的主要疗效指标——PAV结果下降程度与阿托伐他汀组比较差异没有统计学意义,但经过亚组分析发现,其在部分人群中疗效较显著,如女性、基线HDL-C水平高、基线LDL-C水平高。而在其他人群中则两组效果相似;对于次要疗效指标TAV,使用瑞舒伐他汀组要优于阿托伐他汀组。通过这些试验结果得出结论,

两种他汀类药物强化治疗方案在总体人群中对抑制冠状动脉粥样硬化进展、逆转斑块程度方面的疗效是相近的。

值得一提的是,对两组试验总体疗效数据进行比对,发现约有2/3的患者斑块程度得到逆转,两组的PAV下降程度都很明显($P < 0.001$),但是两组间下降程度和达到PAV缩小的人数对比并没有显著差异。心脏事件方面,仅有约0.5%患者接受搭桥手术及5.4%患者接受经皮冠状动脉介入治疗,且接受经皮冠状动脉介入治疗者大部分是入组前已接受支架植入后发生再狭窄的患者,而在经证实的冠状动脉粥样硬化性疾病人群中接受手术的概率要远远高于这一水平,这一结果再次说明通过调脂药物治疗达到较低的LDL-C及较高的HDL-C水平能有效降低高风险人群心脏事件的发生率。鉴于本研究是基于前瞻性、随机化、多中心、双盲临床研究得出的数据,这一结论是比较可靠的,对冠状动脉粥样硬化患者的二级预防治疗策略的选择有重要的参考价值。

同时,试验中的一些现象值得我们进一步探究。

首先,冠状动脉粥样硬化是一个综合性过程,目前二级预防策略即使在严格执行的情况下仍有部分患者发生心脏事件。在本试验中大剂量他汀类药物强化治疗后两组的平均冠状动脉粥样硬化水平较治疗前都有好转,但是我们注意到约有1/3的患者在接受强化治疗后仍然出现冠状动脉粥样硬化不好转乃至进展的情况,这提示可能存在未发现的动脉粥样硬化机制,需要继续探索及加入新的防治措施。第二,试验通过血管内超声测量PAV、TAV作为“好转”的指标。既往有文献报道通过血管内超声证实了斑块进展率与冠心病心脏事件存在必然联系^[12-13],本试验以此作为依据进行疗效比对。但血管内超声应该被定义为一项替代性的疗效终点指标,斑块缩小不能等同于抗击心脏事件的临床获益,因为斑块破裂导致心脏事件还与斑块局部炎症、坏死密切相关,血管内超声都无法测量这些指标,新近兴起的心脏磁共振技术则可以对斑块密度、易损性等指标进行观察,有望成为预测心脏事件发生的新技术^[14-16],但尚缺乏大规模临床数据详细论证。第三,研究组患者普遍对于大剂量他汀类药物的耐受性较好,肝肾损伤发生率极低,但是,流行病学研究与现有临床试验显示,由于遗传学背景的差异,我国人群对于大剂量

高强度他汀类药物治疗的耐受性和安全性较差,发生肝毒性、肌肉毒性的风险也明显高于欧美国家患者^[17-18],并且中等强度他汀类药物已经可使大多数患者LDL-C达标,因此不推荐我国患者常规选择大剂量、高强度他汀类药物^[19],但是否可以通过加量使用他汀类药物(调整强化剂量)获得更好的疗效值得进一步探索研究。

[参 考 文 献]

- [1] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(9): 1071-1080.
- [2] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(13): 1556-1565.
- [3] Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of Rosuvastatin versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin across doses (STELLAR* Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(2): 152-160.
- [4] Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(1): 69-76.
- [5] Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, et al. Effect of statins on HDL-C: A complex process unrelated to changes in LDL-C: Analysis of the VOYAGER database [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1546-1553.
- [6] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(11): 1124-1134.
- [7] Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE) [J]. *BMJ*, 2006, 333(7578): 1091-1094.
- [8] Yusuf S, Islam S, Chow C K, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): A prospective epidemiological survey [J]. *Lancet*, 2011, 378(9798): 1231-1243.
- [9] Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. An International atherosclerosis society position paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia: Executive summary [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2): 410-413.
- [10] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins

- [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