

依折麦布联合瑞舒伐他汀对 STEMI 患者发生心血管不良事件的影响

张焕基 陈怡锡 吴智文 伍贵富

【摘要】 **目的** 评估依折麦布联合瑞舒伐他汀强化调脂治疗是否可以减少急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 PCI 术后的心血管不良事件。**方法** 将 128 例 STEMI 患者分为实验组(依折麦布联合瑞舒伐他汀组, 78 例)及对照组(瑞舒伐他汀组, 50 例), 2 组均给予瑞舒伐他汀 20 mg, 1 周后实验组予依折麦布 10 mg、每日 1 次, 联合瑞舒伐他汀 10 mg、每晚 1 次; 对照组予瑞舒伐他汀 10 mg、每晚 1 次。2 组均同时给予双联抗血小板阿司匹林 + 替格瑞洛、美托洛尔、培哌普利。随访 1 年, 观察终点为心血管死亡、心肌梗死, 比较 2 组的调脂疗效, 统计因不稳定心绞痛门诊就诊次数。**结果** 治疗 1 年后, 实验组 LDL-C、总胆固醇均较对照组低(P 均 < 0.05)。实验组有 1 例因死亡终止随访。存活的患者中, 实验组因不稳定心绞痛而就诊的人数明显少于对照组($P < 0.05$)。2 组均无因肝功能损害等不良反应而需要停止药物治疗者。**结论** 依折麦布联合瑞舒伐他汀强化调脂治疗可以减少急性 STEMI 患者的不稳定心绞痛的发生次数。

【关键词】 依折麦布; 瑞舒伐他汀; 急性心肌梗死

Effect of ezetimibe combined with rosuvastatin on the incidence of adverse cardiovascular events in STEMI patients Zhang Huanji, Chen Yixi, Wu Zhiwen, Wu Guifu. Department of Cardiology, the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Shenzhen 518033, China

Corresponding author, Wu Guifu

【Abstract】 **Objective** To evaluate whether ezetimibe combined with rosuvastatin intensive lipid-lowering therapy can decrease the incidence of adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 128 STEMI patients were divided into the experimental (ezetimibe combined with rosuvastatin, $n = 78$) and control groups (rosuvastatin, $n = 50$). Patients in both groups were administered with rosuvastatin at a dose of 20 mg. One week later, ezetimibe was given at a dose of 10 mg once daily, supplemented with rosuvastatin at a dose of 10 mg once every night in the experimental group. In the control group, rosuvastatin at a dose of 10 mg was administered once each night. All patients received dual antiplatelet therapy of aspirin plus ticagrelor, metoprolol and perindopril. All patients were followed up for 1 year. Cardiovascular death and myocardial infarction were considered as the endpoint events. The clinical efficacy of lipid lowering was statistically compared between two groups. The frequency of outpatient due to unstable angina was recorded. **Results** After 1-year treatment, the levels of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and total cholesterol in the experimental group were significantly lower compared with those in the control group (both $P < 0.05$). In the experimental group, one patient was lost to follow-up due to death. In the experimental group, the frequency of outpatient due to unstable angina was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). In both groups, no patient terminated the medication therapy due to liver function damage and alternative adverse reactions. **Conclusion** Ezetimibe combined with rosuvastatin intensive lipid-lowering therapy can decrease the onset and frequency of unstable angina in patients with acute STEMI.

【Key words】 Ezetimibe; Rosuvastatin; Acute myocardial infarction

近几十年来,随着我国生活水平的改善及饮食起居模式的变化,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)已成为威胁我国人民健康的主要杀手。尤其是冠心病导致的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI),其起病急及致死致残的危害给家庭及社会带来很大的负担及冲击^[1]。他汀类药物及抗血小板药物的标准化治疗,胸痛中心的建设及急诊 PCI 手术显著改善了 STEMI 患者的预后。有研究表明联合不同作用机制的调脂药物,可能会在进一步调脂的基础上改善患者的心血管事件^[2-3]。依折麦布是一种口服、强效的调脂药物,本品附着于小肠绒毛刷状缘,抑制胆固醇的吸收,从而降低小肠中的胆固醇向肝脏的转运速度,降低肝脏胆固醇贮量,增加血液中胆固醇的清除率^[4-5]。但笔者见在 STEMI 患者中依折麦布的相关研究较少,故进行了本研究,主要评估了在 STEMI 患者中采用依折麦布联合瑞舒伐他汀与瑞舒伐他汀单药治疗相比,前者是否可以进一步改善心血管预后。

对象与方法

一、研究对象

收集 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在我院胸痛中心处理的在急诊行 PCI 的 STEMI 患者共 128 例,且门球时间在 2 h 内,急诊 PCI 治疗均成功,开通了罪犯血管。128 例均符合以下纳入及排除标准,纳入标准:①必须符合 STEMI 心电图改变(持续的 ST 段抬高 ≥ 0.1 mV,新的 Q 波或左束支传导阻滞),肌钙蛋白或 CK-MB 升高;②均对本研究知情同意。排除标准:①入组前 24 h,发生血流动力学事件(低血压,肺水肿/充血性心力衰竭、急性二尖瓣反流,急性心室间隔缺损);②已经安排接受冠状动脉搭桥;③活动性肝病或持续不明原因的血清转氨酶升高($\geq 2 \times$ ULN);④有酒精或药物滥用史;⑤对于他汀类药物、依折麦布过敏者。

二、分组及用药

将 128 例按其意愿分为实验组(依折麦布联合瑞舒伐他汀组,78 例)及对照组(瑞舒伐他汀组,50 例),2 组一般资料具可比性(P 均 > 0.05 ,表 1)。2 组均给予双联抗血小板及瑞舒伐他汀 20 mg,1 周后实验组予依折麦布 10 mg、每日 1 次,联合瑞舒伐他汀 10 mg、每晚 1 次;对照组予瑞舒伐他汀 10 mg、每晚 1 次。2 组均同时给予双联抗血小板阿司匹林 100 mg + 替格瑞洛 90 mg、每日 2 次,

美托洛尔 47.5 mg、每日 1 次,培哌普利 4 mg、每日 1 次。

表 1 实验组与对照组一般资料比较

项 目	实验组 (78 例)	对照组 (50 例)	χ^2/t 值	P 值
男性[例(%)]	56(71.8)	34(68)	0.210	0.647
年龄(岁)	61.01 \pm 7.57	60.92 \pm 8.36	0.083	0.934
吸烟史[例(%)]	31(39.7)	22(44.0)	0.228	0.633
高血压病[例(%)]	40(51.3)	23(46.0)	0.340	0.560
糖尿病[例(%)]	11(14.1)	9(18.0)	0.351	0.554
高脂血症[例(%)]	13(16.7)	10(20.0)	0.230	0.632

三、观察项目

2 组均持续随访 1 年,观察终点为心血管死亡、心肌梗死,统计因不稳定心绞痛门诊就诊次数。

四、统计学处理

采用 SPSS 20.0 处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、实验组与对照组血脂指标的比较

2 组患者对治疗的耐受性均好。治疗 1 年后,实验组 LDL-C、总胆固醇均较对照组低(P 均 < 0.05);而 HDL-C 和甘油三酯 2 组比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2。

表 2 实验组与对照组血脂指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	实验组 (78 例)	对照组 (50 例)	t 值	P 值
LDL-C	1.64 \pm 0.47	2.30 \pm 0.77	-6.053	<0.001
HDL-C	1.09 \pm 0.18	1.08 \pm 0.14	0.702	0.484
甘油三酯	1.22 \pm 0.21	1.28 \pm 0.17	-1.562	0.121
总胆固醇	3.60 \pm 0.30	4.40 \pm 0.45	-11.939	<0.001

二、随访期间发生的主要心血管事件

随访 1 年,实验组有 1 例因死亡终止随访。存活的患者中,实验组因不稳定心绞痛而就诊的人数少于对照组($P < 0.05$),见表 3。2 组均无因肝功能损害等不良反应而需要停止药物治疗者。

表 3 实验组与对照组随访 1 年发生的主要心血管事件 例 (%)

项 目	实验组 (78 例)	对照组 (50 例)	χ^2 值	P 值
心血管死亡	1 (1.2)	0 (0)	-	1.000 ^a
不稳定心绞痛就诊	2 (2.3)	7 (14)	6.039	0.028
再次心肌梗死	1 (1.2)	1 (2.0)	-	1.000 ^a

注:^a 为采用 Fisher 确切概率法

讨 论

本研究结果表明, STEMI 患者在 PCI 治疗 1 年后, 仍有部分患者因心绞痛症状而就诊, 但依折麦布联合瑞舒伐他汀组心血管不良事件发生情况优于单用瑞舒伐他汀组, 这提示强化调脂治疗效果好^[6]。PCI 后患者出现心绞痛发作的原因是多方面的, 包括冠状动脉斑块受到介入干预挤压、移位等导致斑块不稳定, 诱发冠脉痉挛等导致心绞痛症状发生; 另外残存病变以及原有病因如吸烟、糖尿病、高血压病持续进展对冠状动脉仍有持续的损伤也会造成影响^[7]。本研究结果提示, 依折麦布联合瑞舒伐能调节血脂水平, 有助于稳定斑块, 改善内皮功能, 减少心绞痛的发作^[8-9]。新近研究表明, 依折麦布改善内皮功能的机制可能与通过某些信号通路抑制血小板活性有关^[10]。对于高危患者, 如 PCI 后、冠心病合并糖尿病等, 需要进行强化调脂治疗进一步降低 LDL-C, 从而延缓斑块进展, 降低心血管不良事件再发的风险^[11]。

尽管强化他汀类药物治疗在国内外指南均有强调, 但临床医师在实践中仍存在顾虑, 一方面是担心药物的剂量过大, 可能会带来剂量相关的不良反应, 如肝、肾功能的损坏, 增加横纹肌溶解风险; 另一方面, 仍缺乏大规模多中心的研究证实强化治疗对国内人群的安全性^[12]。而中等强度他汀类药物并不能满足强化调脂的临床需求。因此, 多途径降低 LDL-C 水平已成为新的治疗策略。

依折麦布联合瑞舒伐他汀可以同时抑制胆固醇的吸收和合成, 有研究显示, 2 种药物互补协同增效, 降 LDL-C 幅度可达 50% 以上, 为临床强化调脂治疗提供了新的选择, 而且联合用药的安全性和耐受性与他汀类药物单药治疗相当^[13]。本研究结果也表明 2 组患者的耐受性良好。《2015 降胆固醇药物联合应用中国专家建议》指出, 基于进一步降低终点事件: 依折麦布辛伐他汀疗效国际试验 (IMPROVE-IT)、心肾保护研究 (SHARP) 和降胆固醇治疗协作组荟萃分析的结果, 动脉粥样硬化性心

血管疾病患者初始治疗可考虑联合依折麦布 10 mg 与常规剂量他汀类药物降胆固醇, 从而使 PCI 后患者、冠心病合并糖尿病等极高危患者 LDL-C 达标, 并应坚持长期治疗^[14-15]。对于单独应用他汀类药物胆固醇水平不能达标或不能耐受较大剂量他汀类药物治疗的患者, 也可以选择依折麦布和中低剂量他汀类药物联合治疗。

单独使用依折麦布或其与 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合使用对心血管疾病的发病率与病死率的效果尚未明确, 对于 AMI PCI 后患者联合治疗的临床研究也较少, 因此本研究具有一定的创新性, 但存在样本量较小的不足之处, 可能会有实验偏差, 随访时间也偏短, 故在今后仍需行大样本量及长期随访的研究以更进一步明确依折麦布与其它药物联用的效果。

参 考 文 献

- [1] Wang M, Moran AE, Liu J, Coxson PG, Heidenreich PA, Gu D, He J, Goldman L, Zhao D. Cost-effectiveness of optimal use of acute myocardial infarction treatments and impact on coronary heart disease mortality in China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014, 7 (1): 78-85.
- [2] Ghanim H, Green K, Abuaysheh S, Patel R, Batra M, Chaudhuri A, Makkissi A, Kuhadiya ND, Dandona P. Ezetimibe and simvastatin combination inhibits and reverses the pro-inflammatory and pro-atherogenic effects of cream in obese patients. *Atherosclerosis*, 2017, 263 (2): 278-286.
- [3] 陈简庆, 黄永健, 谭伟硕, 何宛英, 陈浩英. 辛伐他汀联合依折麦布在 ACS 的临床应用. *新医学*, 2012, 43 (11): 801-803.
- [4] Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) inhibition and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*, 2016, 23 (10): 983-999.
- [5] DuBroff RJ. Ezetimibe, risk stratification, and secondary prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (9): 1199
- [6] Hirayama K, Ota T, Harada K, Shibata Y, Tatami Y, Harata S, Kawashima K, Kunitamura A, Shimbo Y, Takayama Y, Kawamiya T, Yamamoto D, Osugi N, Suzuki S, Ishii H, Murohara T. Impact of paradoxical decrease in high-density lipoprotein cholesterol levels after statin therapy on major adverse cardiovascular events in patients with stable angina pectoris. *Clin Ther*, 2017,

- 39 (2): 279-287.
- [7] Al BA, Henry TD. Post PCI angina: painful in many ways. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 88 (7): 1025-1026.
- [8] Oksuz F, Yarlioglu M, Yayla C, Canpolat U, Murat SN, Aydogdu S. The effect of statin treatment on the prevention of stent mediated flow limited edge dissections during PCI in patients with stable angina. *Int J Cardiol*, 2016, 220 (6): 365-370.
- [9] Takase S, Matoba T, Nakashiro S, Mukai Y, Inoue S, Oi K, Higo T, Katsuki S, Takemoto M, Suematsu N, Eshima K, Miyata K, Yamamoto M, Usui M, Sadamatsu K, Satoh S, Kadokami T, Hironaga K, Ichi I, Todaka K, Kishimoto J, Egashira K, Sunagawa K. Ezetimibe in combination with statins ameliorates endothelial dysfunction in coronary arteries after stenting: The CUVIC Trial (effect of cholesterol absorption inhibitor usage on target vessel dysfunction after coronary stenting), a multicenter randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 (2): 350-358.
- [10] Becher T, Schulze TJ, Schmitt M, Trinkmann F, El-Battrawy I, Akin I, Kälsch T, Borggrefe M, Stach K. Ezetimibe inhibits platelet activation and uPAR expression on endothelial cells. *Int J Cardiol*, 2017, 227 (4): 858-862.
- [11] Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women; meta-analysis of individual data from 174, 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015, 385 (9976): 1397-1405.
- [12] Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin*, 2016, 32 (6): 631-639.
- [13] O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Statins, Ezetimibe, and proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors to reduce low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events. *Am J Cardiol*, 2017, 119 (4): 565-571.
- [14] 中国胆固醇教育计划专家委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国康复医学会心血管病专业委员会. 选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识(2015). *中华心血管病杂志*, 2015, 43 (5): 394-398.
- [15] Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, Lozano-Kühne J, Kent S, Emberson J, Reith C, Haynes R, Cass A, Craig J, Gray A, Collins R, Landray MJ, Baigent C. Cost-effectiveness of simvastatin plus ezetimibe for cardiovascular prevention in CKD: results of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*, 2016, 67 (4): 576-584.

(收稿日期: 2017-12-12)

(本文编辑: 洪悦民)

