

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.04.020

阿托伐他汀联合依折麦布治疗老年冠心病或急性冠脉综合征的有效性与安全性 Meta 分析*

张晟肇^{1,2}, 田方圆¹, 徐 珽^{1,2,Δ}, 苏 娜^{1,2}, 秦 舟¹

(1. 四川大学华西医院临床药学部, 四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 系统评价阿托伐他汀联合依折麦布治疗老年冠心病(CHD)或急性冠脉综合征(ACS)的有效性和安全性,为临床提供循证参考。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、CBM、VIP、Wanfang 数据库,收集阿托伐他汀联合依折麦布相比单用中高强度阿托伐他汀治疗老年 CHD 或 ACS 的随机对照试验(RCT),提取资料,并按 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 评价质量后,采用 RevMan 5.3 统计软件对数据进行 Meta 分析。结果 最终纳入 6 项 RCTs,包括 1 720 例患者。Meta 分析结果显示,阿托伐他汀联合依折麦布对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的降低效果好于单用中高强度阿托伐他汀[MD = -5.83, 95% CI(-11.01, -0.64), P=0.03];亚组分析中,对于老年 ACS 患者,阿托伐他汀联合依折麦布对 LDL-C 的降低效果与单用中高强度阿托伐他汀相当[MD = 1.85, 95% CI(-13.83, 17.52), P=0.82];对于仅提示 CHD 或 CHD 高风险老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布对 LDL-C 的降低效果好于单用中高强度阿托伐他汀[MD = -8.72, 95% CI(-13.21, -4.23), P=0.000 1]。对于老年 ACS 患者,阿托伐他汀联合依折麦布治疗后的 LDL-C 达标率显著高于单用中高强度阿托伐他汀[OR = 0.68, 95% CI(0.53, 0.86), P=0.001]。对于仅提示 CHD 或 CHD 高风险老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布治疗后不良反应发生率和单用中高强度阿托伐他汀无显著差异[OR = 0.97, 95% CI(0.59, 1.58), P=0.89];对于 ACS 老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布与单用中高强度阿托伐他汀治疗后主要心血管不良事件发生率无显著差异[OR = 1.27, 95% CI(0.78, 2.08), P=0.34];阿托伐他汀联合依折麦布和单用中高强度阿托伐他汀治疗后丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高至正常值 3 倍以上的患者数无显著差异[OR = 0.29, 95% CI(0.07, 1.21), P=0.09]。结论 对于 60 岁以上患有 CHD 或 CHD 高风险的老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布降低 LDL-C 的效果好于单用中高强度的阿托伐他汀;对于老年 ACS 患者,两种治疗方案的有效性无显著差异。两种治疗方案不良反应无明显差异。

关键词:阿托伐他汀;依折麦布;冠心病;急性冠脉综合征;老年患者;有效性;安全性;Meta 分析;随机对照试验

中图分类号:R969.4;R972

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)04-0072-07

Efficacy and Safety of Atorvastatin Combined with Ezetimibe in the Treatment of Elderly Patients with Coronary Heart Disease or Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis

ZHANG Shengzhao^{1,2}, TIAN Fangyuan¹, XU Ting^{1,2,Δ}, SU Na^{1,2}, QIN Zhou¹

(1. Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of atorvastatin combined with ezetimibe in the treatment of elderly patients with coronary heart disease(CHD) or acute coronary syndrome(ACS), and to provide an evidence-based reference for clinical practice. **Methods** PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, CBM, VIP and Wanfang databases were electronically searched to collect the randomized controlled trials(RCTs) about atorvastatin combined with ezetimibe versus medium-high dose atorvastatin in the treatment of elderly patients with CHD or ACS. The data were extracted and assessed according to the Cochrane Reviewers' Handbook 5.1.0. The Meta-analysis was performed by using Revman 5.3 software. **Results** Six RCTs involving 1 720 patients were included. The results of Meta-analysis showed that the effect of atorvastatin combined with ezetimibe on reducing low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) was better than that of medium-high dose atorvastatin alone[MD = -5.83, 95% CI(-11.01, -0.64), P=0.03]. In subgroups, the effect of atorvastatin combined with ezetimibe on reducing LDL-C in elderly patients with ACS was similar to that of medium-high dose atorvastatin alone [MD = 1.85, 95% CI(-13.83, 17.52), P=0.82], the effect of atorvastatin combined with ezetimibe on reducing LDL-C in patients with only CHD or high risk of CHD was better than that of medium-high dose atorvastatin alone [MD = -8.72, 95% CI(-13.21, -4.23), P=0.000 1]. The LDL-C compliance rate of elderly patients with ACS treated with atorvastatin combined with ezetimibe was significantly higher than that of patients treated with medium-high dose atorvastatin alone[OR = 0.68, 95% CI(0.53, 0.86), P=0.001]. There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions in elderly patients with only CHD or high risk of CHD between atorvastatin combined with ezetimibe and medium-high dose atorvastatin alone

*基金项目:四川省科学技术厅科技计划项目[2020JDR0143, 2020JDR0144]。

第一作者:张晟肇,男,在读硕士研究生,药师,研究方向为临床药理学与循证药理学,(电子信箱)1015876089@qq.com。

Δ通信作者:徐珽,男,博士研究生,主任药师,研究方向为临床药理学与循证药理学,(电子信箱)tingx2009@163.com。

[$OR = 0.97, 95\% CI(0.59, 1.58), P = 0.89$], also no significant difference in the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) in elderly patients with ACS [$OR = 1.27, 95\% CI(0.78, 2.08), P = 0.34$]. After administration of atorvastatin combined with ezetimibe or medium-high dose atorvastatin alone, there was no significant difference in the number of patients whose alanine aminotransferase (ALT) increased more than 3-fold [$OR = 0.29, 95\% CI(0.07, 1.21), P = 0.09$]. **Conclusion** For elderly patients over 60 years old with CHD or high risk of CHD, atorvastatin combined with ezetimibe had a better effect of reducing LDL-C than medium-high dose atorvastatin alone. For elderly patients with ACS, there is no significant difference in clinical efficacy between the two treatment plans. There was no significant difference in adverse drug reactions between the two treatment plans.

Key words: atorvastatin; ezetimibe; coronary heart disease; acute coronary syndrome; elderly patients; efficacy; safety; Meta-analysis; randomized controlled trials

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病, CHD)多发于中老年人^[1], 约有80%的冠心病引起的相关死亡发生在超过60岁的老年患者中^[2]。冠心病患者的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与心血管事件的发生率高度相关, 老年患者尤甚, 应给予调脂治疗^[3-4], 他汀类药物属调脂一线推荐用药, 阿托伐他汀是当前治疗血脂异常效果较好的他汀类药物之一^[5]。有研究显示, 部分老年患者在服用低、中强度他汀类药物后, 并未达到预期降低LDL-C的目标^[6], 中、高强度他汀类药物可更好地改善相关长期预后, 且适用年龄跨度较大^[7-8]。也有研究表明, 对于老年患者, 利用更高强度的他汀类药物治疗虽能更易达到降低LDL-C值的目标, 但也可能会导致不良反应风险升高^[9]。

考虑该状况, 亦有指南推荐在他汀类药物治疗的基础上, 可加用依折麦布^[10], 后者通过选择性抑制小肠胆固醇转运蛋白, 减少肠道内胆固醇吸收, 从而有效降低血浆内胆固醇水平^[11-12]。虽然已有依折麦布联合他汀类药物相比单用中低强度他汀类药物治疗老年冠心病患者的研究或二次分析^[13-14], 但尚未见阿托伐他汀联合依折麦布相比单用更高强度阿托伐他汀治疗老年冠心病患者的Meta分析报道。本研究中对近年来国内外已公开发表的相关随机对照试验进行了系统评价, 为相关疾病老年患者治疗药物的选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

研究类型: 随机对照试验(RCT), 语种包括中文和英文。

研究对象: 需进行调脂治疗, 具有高风险患冠心病或患有冠心病的60岁以上患者。

干预措施: 试验组采用阿托伐他汀联合依折麦布(A+E), 阿托伐他汀每晚口服1次, 每次10 mg或20 mg, 依折麦布每日口服1次, 每次10 mg; 对照组单用中、高强度阿托伐他汀(大剂量A), 每晚口服1次, 每次20 mg或40 mg。两组其他用药无品种、剂量及用法的区别, 对照组的阿托伐他汀用量应至少为试验组的2倍。

结局指标: LDL-C变化百分比, $LDL-C$ 变化百分比 = $(\text{终点} LDL-C - \text{基线} LDL-C) / \text{基线} LDL-C \times 100\%$; LDL-C未达到目标值的患者数; 仅有高风险患冠心病或患有冠心病的老年患者[研究未提示急性冠脉综合征(ACS)指征]用药后由药物引起的不良反应数; 患有ACS的老年患者用药后发生的心血管主要不良事件(MACE)数; 丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高超出正常值3倍的患者数。

1.2 排除标准

其他语言的文献; 随访时间不足2个月的研究; 无相关结局指标、数据缺失的研究; 非老年患者, 肝肾功能不全, 患有血液系统疾病、恶性肿瘤或其他影响患者结局指标等的疾病。

1.3 文献检索

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中国生物(CBM)、维普(VIP)、万方(Wanfang)数据库, 搜集有关采用阿托伐他汀联合依折麦布和高强度阿托伐他汀比较疗效及安全性的随机对照试验(RCT), 并追溯其参考文献。检索时限截至2020年7月5日。英文检索关键词为“atorvastatin”“ezetimibe”“combination”“aged”等; 中文检索关键词为“阿托伐他汀”“依折麦布”“老年”等。

1.4 文献筛选与数据提取

由2名研究者独立筛选文献, 首先阅读标题和摘要, 排除明显不符合纳入标准的研究后, 对可能可以纳入的文献进行全文阅读, 以确定是否符合纳入标准。之后对纳入研究进行质量评价和相关数据的提取, 交叉核对, 出现分歧时, 通过讨论或与第三位研究者协商解决。

1.5 纳入试验的偏倚风险评价

由2名研究者根据Cochrane手册推荐的RCT偏倚风险评估工具独立评价, 并交叉核对。出现分歧时, 通过讨论或与第三位研究者协商解决。

1.6 统计学处理

采用Revman 5.3进行Meta分析。计量资料采用均数差(MD)及95%置信区间(CI)表示。二分类变量采用比值比(OR)及95%CI表示。采用异质性检验(Q检

验)和 I^2 分析统计学异质性, $I^2 < 50\%$ 时选择固定效应模型分析, $I^2 \geq 50\%$ 时选择随机模型分析。各研究结果间异质性过大或异质性来源不明时行描述性分析。若因纳入研究的方法学质量不一而导致明显统计学异质性时,可剔除低质量研究行敏感性分析。Meta 分析以森林图形式进行呈现。

2 结果

2.1 文献筛选流程

初检共得 461 篇文献,通过逐层筛选,最终纳入 6 个 RCTs^[15-22],其中 1 个 RCT 以 3 篇不同文献进行不同结局指标的表述。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 6 项 RCTs 中,2 个 RCTs 的患者人群为老年 ACS 患者,其余 4 个 RCTs 的患者人群仅提示为患冠心病或高风险患冠心病的老年患者,干预措施选用药品品种均为阿托伐他汀联合依折麦布相比单用高剂量阿托伐他汀,随访时间及结局指标各有不同,详见表 1(表

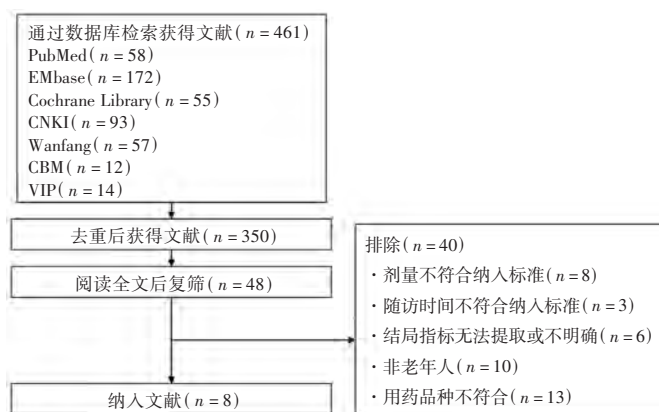


图 1 文献筛选流程

Fig. 1 Literature screening flow chart

中①为 LDL-C 变化百分比;②为 LDL-C 未达到目标的患者数;③为仅有高风险患冠心病或患有冠心病的老年患者用药后由药物引起的不良反应数;④为患有 ACS 的老年患者用药后发生的 MACE 数;⑤为 ALT 上升超出正常值上限 3 倍患者数)。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 General characteristics of included studies

文献来源	例数 (A + E/A)	患者群	干预措施		随访时间	结局指标
			A + E	A		
LIU 等 ^[15]	114/116	老年急性冠脉综合征患者	A10E10	A20	1 年	①④⑤
YEHODA 等 ^[16-18]	516/509	动脉粥样硬化血管病或无动脉粥样硬化血管病高风险患冠心病老年患者	A10E10	A20/40	12 周	①②③⑤
刘彩霞等 ^[19]	25/25	混合型高脂血高风险患冠心病老年患者	A10E10	A20	2 个月	①③
杨丽峰等 ^[20]	40/40	混合型高脂血高风险患冠心病老年患者	A10E10	A20	2 个月	①②③
杨栋等 ^[21]	88/88	老年冠心病患者	A20E10	A40	12 周	①③⑤
刘志等 ^[22]	80/79	老年急性冠脉综合征患者	A10E10	A20	1 年	①④

注: A 为阿托伐他汀, B 为依折麦布; 干预措施中的 10, 20, 40 分别为 10, 20, 40 mg/d。

Note: A = atorvastatin, B = ezetimibe. 10, 20 and 40 in the intervention measures are short for 10, 20, 40 mg/d.

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

对 6 个研究进行偏倚风险评价, 其中随机方法、分配隐藏描述较好, 但盲法仅 1 个研究说明其是双盲试验, 其余均不清楚; 6 个研究的报告结果完整性及客观性均较好; 其他偏倚来源尚不清楚, 详见图 2。

2.4 Meta 分析

2.4.1 LDL-C 变化百分比

6 个研究报道了 LDL-C 变化百分比, 共纳入患者 1 720 例, 其中治疗组 863 例, 对照组 857 例。 $I^2 = 82\%$, 存在异质性, 采用随机效应模型分析, 根据疾病分类进行亚组分析。结果显示, 阿托伐他汀联合依折麦布对 LDL-C 的降低效果好于单用中高强度阿托伐他汀 [$MD = -5.83, 95\% CI(-11.01, -0.64), P = 0.03$]; 亚组分析中, 对于老年 ACS 患者, 阿托伐他汀联合依折麦布对 LDL-C 的降低效果亚于单用中高强度阿托伐他汀 [$MD = 1.85, 95\% CI(-13.83, 17.52), P = 0.82$];

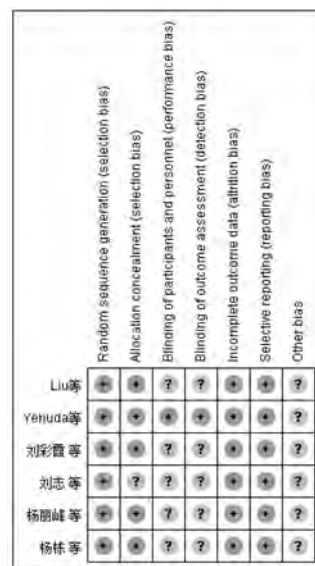


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Bias risk assessment of included studies

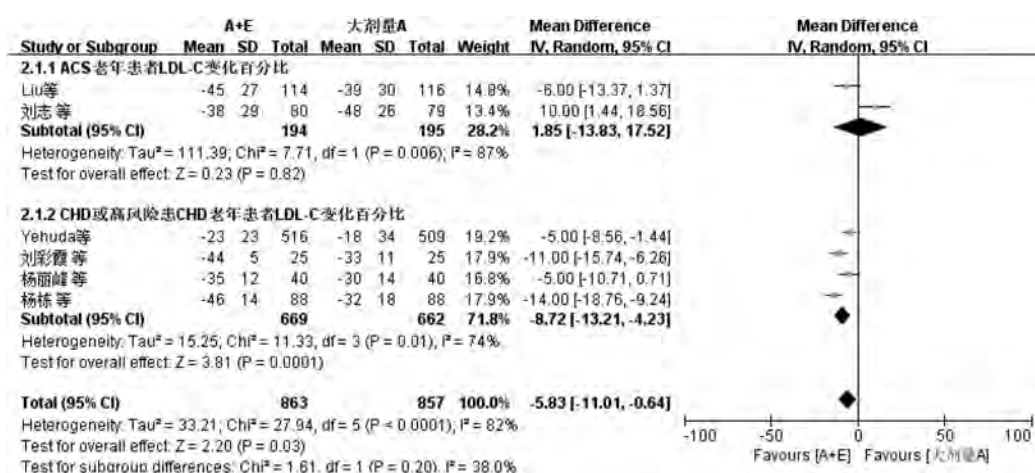


图3 两组低密度脂蛋白胆固醇变化百分比的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis: Forest plot of percentage change of LDL-C in the two groups

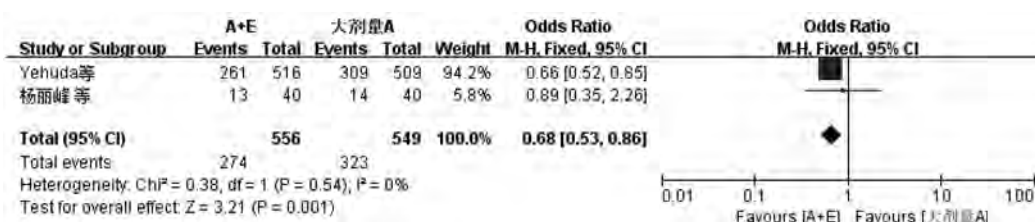


图4 两组未达到低密度脂蛋白胆固醇目标水平患者数的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis: Forest plot of the number of patients who did not reach the target level of LDL-C in the two groups

对于仅提示冠心病或高风险冠心病老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布对LDL-C的降低效果好于单用中高强度阿托伐他汀[MD = -8.72, 95% CI(-13.21, -4.23), P < 0.0001]。详见图3。

2.4.2 未达到LDL-C目标患者数

3个研究报道了未达到LDL-C目标患者数,共纳入患者597例,其中治疗组274例,对照组323例。P = 0,无异质性,采用固定效应模型。结果显示,对于老年ACS患者,阿托伐他汀联合依折麦布治疗后患者的LDL-C达标率显著高于单用中高强度阿托伐他汀治疗后[OR = 0.68, 95% CI(0.53, 0.86), P = 0.001]。详见图4。

2.4.3 相关不良事件

冠心病或高风险冠心病老年患者药物导致不良反应数分析:4个研究报道,共纳入患者1357例,其中治疗组679例,对照组678例。P = 0,无异质性,采用固定效应模型分析。结果显示,对于仅提示冠心病或高风险冠心病老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布治疗后不良反应发生率和单用中高强度阿托伐他汀治疗无显著差异[OR = 0.97, 95% CI(0.59, 1.58), P = 0.89]。详见图5A。

ACS老年患者MACE分析:2个研究报道,共纳入患者379例,其中治疗组188例,对照组191例, P = 0,无异质性,采用固定效应模型分析。结果显示,对于ACS老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布与单用中高强度阿

托伐他汀治疗后MACE发生率无显著差异[OR = 1.27, 95% CI(0.78, 2.08), P = 0.34]。详见图5B。

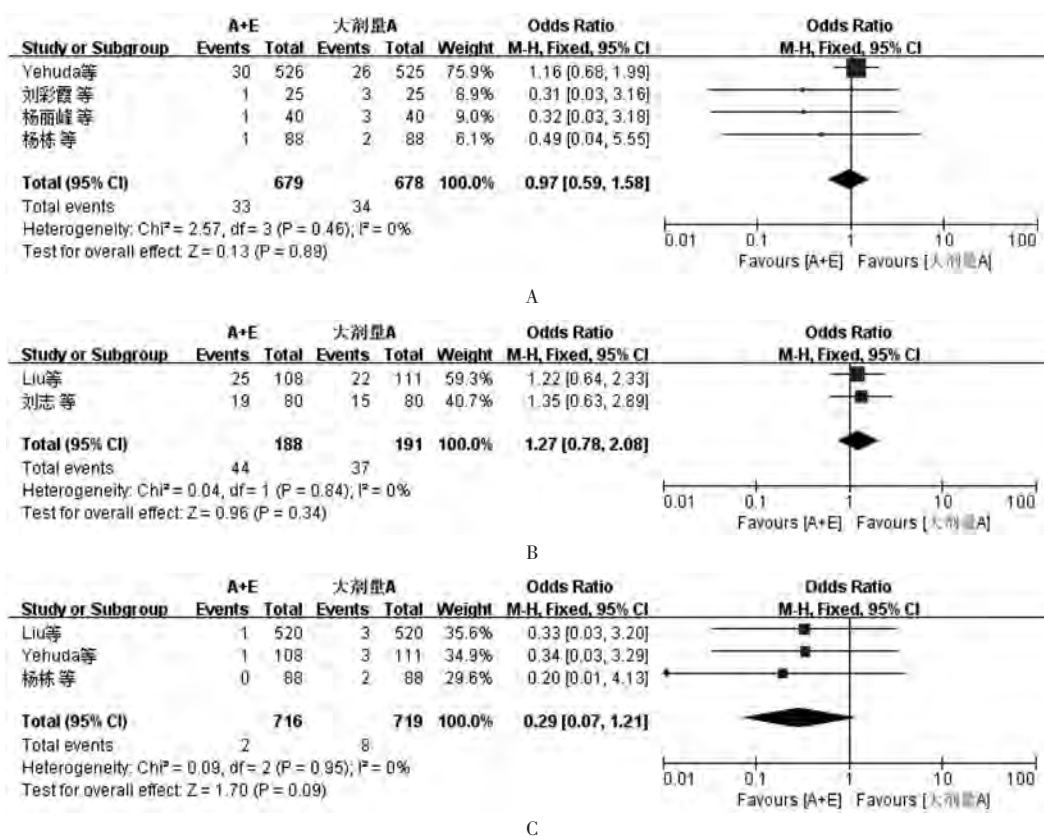
ALT升高3倍以上患者数分析:3个研究报道,共纳入患者1435例,其中治疗组716例,对照组719例。P = 0,无异质性,采用固定效应模型分析。结果显示,阿托伐他汀联合依折麦布和单用中高强度阿托伐他汀治疗后ALT升高至正常值3倍以上的患者数无显著差异[OR = 0.29, 95% CI(0.07, 1.21), P = 0.09]。详见图5C。

2.5 发表偏倚

针对阿托伐他汀联合依折麦布组与单用中高强度阿托伐他汀组的LDL-C变化百分比这一结局指标绘制漏斗图进行发表偏倚检验,结果,各研究点左右分布不完全对称,提示可能存在发表偏倚。详见图6。

3 讨论

有研究表明,中高强度他汀类药物能有效减少冠心病患者MACE的发生,更大限度地逆转斑块、改善ACS患者的长期预后^[23],但对于老年患者是否应用中高强度他汀类药物进行治疗仍存在很大争议,最大的原因便是其是否能带来有意义的治疗获益及对老年患者是否安全。因此,相关的指南并不推荐相关老年患者应用中高强度他汀类药物进行治疗^[24-26]。他汀类药物可减少胆固醇的合成,依折麦布为新型胆固醇抑制剂,不仅可配合其他降脂药物进行调脂,而且其代谢不通过主要的药物代谢酶CYP450,故也不影响其他药物的代谢^[27]。



A. 冠心病或冠心病高风险老年患者药物导致不良反应 B. 急性冠脉综合征老年患者心血管不良事件 C. 丙氨酸氨基转移酶升高3倍以上患者数

图5 相关不良事件的Meta分析森林图

A. Adverse drug reactions in elderly patients with CHD or high risk of CHD

B. Adverse cardiovascular events in elderly patients with ACS C. Number of patients with ALT increased more than 3-fold

Fig. 5 Meta-analysis: Forest plot of related adverse events

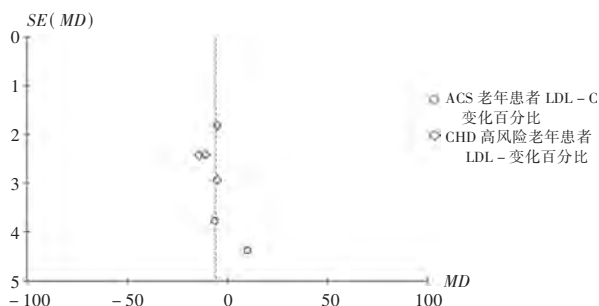


图6 针对低密度脂蛋白胆固醇变化百分比结局指标漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of outcome indicators for percentage change of LDL-C

分析结果显示,对于60岁以上老年冠心病患者,阿托伐他汀联合依折麦布对LDL-C的降低效果好于单用中高强度阿托伐他汀;对于老年ACS患者,两种治疗方案的有效性无显著差异。阿托伐他汀联合依折麦布组LDL-C的达标率高于单用中高强度阿托伐他汀组;对于仅提示冠心病或冠心病高风险老年患者,药物引起的不良反应方面无显著差异;对于ACS老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布相比单用中高强度阿托伐他汀,并不

能显著减少MACE的发生;对于60岁以上老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布相比单用中高强度阿托伐他汀,ALT升高3倍以上的患者数无显著减少。

根据漏斗图的提示,本研究可能存在发表偏倚。造成这种状况的可能原因为2个针对老年ACS患者的研究样本量较小,且得出的结果趋势不同于其他4个样本量较大的研究。此外,除了可能存在的发表偏倚外,导致漏斗图并不完全对称的原因还可能是方法学质量上的差异,根据图2中方法学评价的结果,2个小样本研究的方法学质量相比其他研究低,主要表现为1个研究随机分配不清楚,2个研究的盲法均不明确。综合上述情况,可能导致了漏斗图的不完全对称。

本研究的局限性:1)纳入研究虽都对于随机分配方法及隐藏有相应描述,但盲法并未清晰表明,可能导致结果偏倚较大,客观性不理想,这与相关老年患者研究较少也有关,并无大样本的高质量RCT对结果进行支撑;2)本研究中检索仅包括中文、英文文献,且笔者可获得全文的途径有限,可能存在偏倚和相关研究的遗漏;3)由于部分分析或亚组分析,纳入的研究数量较少,纳

入患者人数也较少,需临床更多的研究结果进一步评价;4)分析结果所采用的指标仅为共有指标,并不能全面体现疗效与安全性;5)ACS亚组与仅提示冠心病亚组的随访时间相差较大,且仅提示冠心病亚组内各研究的随访时间有一定差异,可能影响分析结果的可靠性和稳定性。

综上所述,有效性方面,对于60岁以上患有冠心病或高风险患冠心病的老年患者,阿托伐他汀联合依折麦布对LDL-C的降低效果好于单用中高剂量的阿托伐他汀;对于老年ACS患者,两种治疗方案的有效性无显著差异。在药物引起不良反应方面,包括对于ALT等肝功能相关的生化指标和MACE方面,两种治疗方案并无显著差异。但受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚需开展更多高质量研究予以验证。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] FOODY JM, BROWN WV, ZIEVE F, et al. Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults ≥ 65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD study)[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(9):1255-1263.
- [3] PERK J, DE BACKER G, GOHLKE H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) [J]. Eur Heart J, 2012, 33(13):1635-1701.
- [4] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志,2016,31(10):937-953.
- [5] BROEDERS N, KNOOP C, ABRAMOWICZ D. Drug treatment of lipid disorders[J]. N Engl J Med, 1999, 341(26):2020-2021.
- [6] ARONOW WS, AHN C. Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug[J]. Am J Cardiol, 2002, 89(1):67-69.
- [7] MURPHY SA, CANNON CP, WIVIOTT SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(25):2358-2362.
- [8] ALLEN MAYCOCK CA, MUHLESTEIN JB, HORNE BD, et al. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(10):1777-1785.
- [9] BALLANTYNE CM, CORSINI A, DAVIDSON MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(5):553-564.
- [10] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2018,10(6):1-130.
- [11] KNOPP RH, GITTER H, TRUITT T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia[J]. Eur Heart J, 2003, 24(8):729-741.
- [12] SUDHOP T, VON BERGMANN K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia[J]. Drugs, 2002, 62(16):2333-2347.
- [13] BACH RG, CANNON CP, GIUGLIANO RP, et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(9):846-854.
- [14] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials[J]. Lancet, 2019, 393(10170):407-415.
- [15] LIU Z, HAO H, YIN C, et al. Therapeutic effects of atorvastatin and ezetimibe compared with double-dose atorvastatin in very elderly patients with acute coronary syndrome[J]. Oncotarget, 2017, 8(25):41582-41589.
- [16] CONSTANCE C, BEN-YEHUDA O, WENGER NK, et al. Atorvastatin 10 mg plus ezetimibe versus titration to atorvastatin 40 mg: Attainment of European and Canadian guideline lipid targets in high-risk subjects ≥ 65 years[J]. Lipids in Health and Disease Lipids Health Dis, 2014, 13(1):13.
- [17] BEN-YEHUDA O, WENGER NK, CONSTANCE C, et al. The comparative efficacy of ezetimibe added to atorvastatin 10 mg versus up-titration to atorvastatin 40 mg in subgroups of patients aged 65 to 74 years or greater than or equal to 75 years[J]. Journal of Geriatric Cardiology, 2011, 8(1):1-11.
- [18] ZIEVE F, WENGER NK, BEN-YEHUDA O, et al. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added to Atorvastatin Versus Up Titration of Atorvastatin to 40 mg in Patients ≥ 65 Years of Age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] Study) [J]. Am J Cardiol, 2010, 105(5):656-663.
- [19] 刘彩霞,崔英姿,黄鹏. 小剂量阿托伐他汀联合依折麦布治疗老年混合型高脂血症的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(22):31-33.
- [20] 杨丽峰,王改玲,林媛媛. 联合调脂治疗对老年混合型高脂血症病人的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(18):2315-2318.
- [21] 杨栋,苏慧. 依折麦布联合阿托伐他汀治疗老年冠心病患者的降脂疗效[J]. 心脏杂志, 2013, 25(5):566-568.