

中图分类号: R95; R972⁺.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)15-0120-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.15.027



1 例急性冠状动脉综合征患者调脂治疗的药学实践*

温晓莉^{1,2}, 陈文中², 伍俊妍^{1,3,Δ}

(1. 广东医科大学药学院, 广东 东莞 523000; 2. 广东省惠州市第三人民医院·广州医科大学附属惠州医院, 广东 惠州 516000; 3. 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510030)

摘要:目的 为急性冠状动脉综合征(ACS)患者的个体化调脂治疗提供参考。方法 临床药师参与1例ACS患者调脂方案的调整, 根据载脂蛋白E(ApoE)基因检测结果, 从脂蛋白(a)及低密度脂蛋白胆固醇水平、肝肾功能指标等方面进行讨论与分析, 协助医师为患者制订个体化的调脂方案。结果 临床药师建议调脂方案调整为阿托伐他汀钙片10 mg(每天1次, 口服)+依洛尤单抗注射液420 mg(每月1次, 皮下注射), 医师采纳, 患者2个月后复查各项血脂指标基本达标, 且肝功能好转。结论 临床药师参与ACS患者的调脂治疗时, 应结合ApoE基因检测、血脂水平、肝肾功能指标等多方面综合考虑, 以提高药物治疗的有效性与安全性。

关键词: 临床药师; 急性冠状动脉综合征; 血脂异常; 基因检测; 药学实践

Pharmaceutical Practice of Lipid - Lowering Therapy in a Patient with Acute Coronary Syndrome

WEN Xiaoli^{1,2}, CHEN Wenzhong², WU Junyan^{1,3}

(1. School of Pharmacy, Guangdong Medical University, Dongguan, Guangdong, China 523000; 2. The Third People's Hospital of Huizhou · Huizhou Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Huizhou, Guangdong, China 516000; 3. Sun Yat - Sen Memorial Hospital, Sun Yat - Sen University, Guangzhou, Guangdong, China 510030)

Abstract: Objective To provide a reference for individualized lipid - lowering therapy for patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Clinical pharmacists participated in the adjustment of lipid - lowering drug regimen in a patient with ACS. Based on the results of apolipoprotein E (ApoE) gene testing, discussed and analyzed the levels of lipoprotein (a) and low - density lipoprotein (LDL) cholesterol, and the liver and kidney function indexes, and assisted physicians to formulate an individualized lipid - lowering regimen for the patient. **Results** The clinical pharmacists suggested that the lipid - lowering regimen should be adjusted to 10 mg of Atorvastatin Calcium Tablets (once a day, oral) + 420 mg of Ilozumab Injection (once a month, subcutaneous injection), which was adopted by the physician, the patient's blood lipid indicators reached the standard and the liver function improved after two months later when the patient returned to re - examination. **Conclusion** When clinical pharmacists participate in the lipid - lowering therapy of patients with ACS, they should comprehensively analyze ApoE gene testing, lipid levels, liver and kidney function indexes, etc., in order to improve the efficacy and safety of drug therapy.

Key words: clinical pharmacist; acute coronary syndrome; dyslipidemia; genetic testing; pharmacy practice

急性冠状动脉综合征(ACS)是冠状动脉内不稳定的动脉粥样硬化斑块破裂或糜烂引起血栓形成所致的急性心肌缺血综合征。随着人们生活方式的改变, ACS发病率在我国逐年升高, 严重时可致心律失常、心力衰竭, 甚至猝死^[1]。临床研究表明, ACS的发展与多个危险因素有关, 血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)升高是导致ACS发生和进展的关键危险因素^[2]。故有效控制血脂对预防和治疗ACS具有重要意义。相关指南推荐中等强度他汀类药物为ACS患者血脂管理的首选用药, 对于已规律使用他汀类药物仍未达标者可选择他汀剂量加倍、联用胆固醇吸收抑制剂或前蛋白转化酶枯草溶菌素Kexin 9型(PCSK9)抑制剂等方案^[3-4]。但患者用药个体差异较大, 应从血脂水平、

遗传因素、肝肾功能等方面对ACS患者进行评估, 根据综合情况制订和调整调脂方案。本研究中分析了临床药师参与1例ACS患者调脂药物用药监护, 以期为该类患者的个体化调脂治疗提供参考。现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例资料

患者, 男, 84岁, 身高162 cm, 体质量65 kg, 体质量指数24.77 kg/m²。2022年7月14日, 因“胸痛17小时余”入院就诊。自述于休息时突发胸痛, 胸骨后方呈压榨性疼痛, 无其他部位放射痛, 未伴大汗淋漓, 无心悸、气促, 症状持续不能缓解。急诊查心电图示, 窦性心律, 前壁导联ST段抬高。诊断“急性心肌梗死”。

患者7年前曾因急性心肌梗死行冠状动脉造影 +

*基金项目: 广东省惠州市医疗卫生领域科技计划项目[2022CZ010245]。

第一作者: 温晓莉, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)Wenxiaoli6068@163.com。

Δ通信作者: 伍俊妍, 女, 硕士, 主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)13926018606@139.com。

经皮冠脉介入术(PCI),规律双抗治疗后,现按时口服阿司匹林肠溶片 100 mg、每天1次抗血小板,阿托伐他汀钙片 20 mg、每晚1次稳定斑块。

入院体格检查示,体温(T)36.5℃,脉搏(P)60次/分,呼吸频率(R)20次/分,血压(BP)165/81 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。神清,双肺呼吸音粗,未闻及明显干湿性罗音。心率(HR)60次/分,律齐,各瓣膜区未闻及明显杂音。实验室辅助检查示,N末端B型脑钠肽前体 2 131.20 pg/mL,肌钙蛋白 I 1.30 ng/mL,肌酸激酶MB型同工酶 34.21 ng/mL,D-二聚体 2.34 mg/L。血常规、电解质未见明显异常。入院诊断:1)冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病);2)急性前壁心肌梗死;3)陈旧性心肌梗死;4)PCI术后 Killip I 级。

1.2 治疗经过

患者入院后给予“硫酸氢氯吡格雷片 300 mg,立即给药”口服,随后送数字减影血管造影(DSA)检查示,左冠状动脉主干(LM)未见明显狭窄,冠状动脉左前降支(LAD)近中段原支架内可见 50%~60%再狭窄,粗大 D2 开口可见 70%~80%局限性偏心性狭窄,LAD 中段原支架内闭塞;左回旋支动脉(LCX)近中段原支架通畅,支架以远可见最严重约 95%局限性偏心性狭窄,钝缘支(OM)开口可见 50%~60%局限性偏心性狭窄,前向血流 TIMI 3 级;右冠状动脉(RCA)全程可见 90%~95%弥漫性偏心性狭窄,前向血流 TIMI 3 级。立即行 PCI,并送入心内科重症监护室(CCU)进行加强监护。

PCI 术后,患者口服阿司匹林肠溶片 100 mg、每晚1次 + 硫酸氢氯吡格雷片 75 mg、每天1次二联抗血小板,阿托伐他汀钙片 20 mg、每晚1次调脂、稳定斑块,沙库巴曲缬沙坦片 25 mg、每天2次抗心肌重构等。7月15日,辅助检查示,丙氨酸氨基转移酶(ALT)60 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)275 U/L,总胆固醇(CHOL)5.18 mmol/L,三酰甘油(TG)0.92 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)1.69 mmol/L,LDL-C 3.65 mmol/L,脂蛋白(a)[Lp(a)]1550.7 mg/L。患者出现肝功能损伤且 LDL-C 未达标,临床药师会诊后建议行载脂蛋白 E(ApoE)基因检测,综合检测结果及患者病情,给予小剂量阿托伐他汀钙片 10 mg、每天1次、口服 + 依洛尤单抗注射液(PCSK9 抑制剂)420 mg、皮下注射、每月1次的二联调脂方案。2个月后,返院复查各项指标,AST 22 U/L,ALT 16 U/L,CHOL 2.97 mmol/L, TG 0.76 mmol/L, HDL-C 1.20 mmol/L, LDL-C 1.86 mmol/L, Lp(a)152.2 mg/L,均基本达标。

1.3 用药分析

经临床药师评估,患者依从性较好,遵医嘱规律服用中等强度他汀类药物(阿托伐他汀钙片 20 mg、每晚

1次),但血脂指标仍未达靶标,且出现肝功能异常,需重新评估原因,建议行 ApoE 基因检测。患者基因检测结果为基因型 E4/E4,提示他汀类药物的调脂效果不佳,故不建议使用当前常规剂量他汀类药物。指南推荐,LDL-C 未达标者可采用增加他汀剂量或联用非他汀类药物^[3-4]。目前,该患者 LDL-C 为 3.65 mmol/L,需降低 50%以上,但考虑到他汀类药物的“6%效应”,即他汀类药物剂量倍增,降胆固醇疗效仅增加 6%,增加剂量无法达到目标降幅。阿托伐他汀剂量超过 40 mg、每晚1次时在亚洲人群中的不良反应发生率升高,用药安全性不明确^[5-6]。考虑到患者肝功能异常,排除增加他汀类药物剂量的治疗方案。对于 Lp(a) 水平升高[≥30 mg/dL(75.0 nmol/L)]且 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L(70 mg/dL)的患者,已规律使用他汀类药物仍未达标,可优先联用 PCSK9 抑制剂治疗^[2]。此例患者 Lp(a) 始终维持在高水平,在尊重患者意愿的基础上,根据基因检测结果,结合患者既往用药史、肝肾功能情况等,临床药师建议调整调脂方案为“阿托伐他汀钙片 10 mg、每天1次、口服 + 依洛尤单抗注射液 420 mg、每月1次、皮下注射”。

2 讨论

2.1 ApoE 基因检测对调脂药物选择的影响

血脂管理对于 ACS 患者至关重要,血脂异常患者再发主要不良心血管事件(MACE)的风险大幅增加。指南指出,ACS 患者 LDL-C 水平目标值应在 1.8 mmol/L(70 mg/dL)基础上进一步降低至 < 1.4 mmol/L(55 mg/dL)或进一步增加调脂幅度^[7]。临床常用调脂药物有他汀类、胆固醇吸收抑制剂、PCSK9 抑制剂等。其中,他汀类药物为 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过减少内源性胆固醇的合成,同时上调细胞表面 LDL 受体,从而降低血清 CHOL 和 LDL-C 等水平。但他汀类药物受基因多态性的影响,患者个体差异较大,影响 ACS 患者血脂控制效果,从而增加 MACE 风险^[8]。ApoE 是脂蛋白的重要组成部分,能与多种脂蛋白结合,通过多种代谢途径参与机体的脂质代谢,成为影响机体血脂水平的重要内在因素,也是导致他汀类药物在不同个体间存在疗效差异的重要因素^[9-10]。ApoE 具有基因多态性,临床根据 ε2, ε3, ε4 等位基因表达情况,在体内共产生 E2/E2, E2/E3, E3/E3, E3/E4, E2/E4, E4/E4 6 种基因型。临床研究表明, ApoE 基因表型与 ACS 患者的调脂疗效有关^[11-12],同时可预测患者早期 MACE 发生风险,基因表型调脂效果 E2 型 > E3 型 > E4 型, E4 型调脂效果较差且与动脉粥样硬化发生、发展关系最密切,可能意味着更高的 MACE 发生风险。此例患者基因型为 E4/E4,提示

他汀类药物效果欠佳,故需联用或换用其他调脂药物。

2.2 Lp(a)水平对调脂药物选择的影响

Lp(a)水平是预测冠心病患者再发MACE风险的有效指标,基线Lp(a)水平可独立于LDL-C预测ACS患者再发风险,每降低5 mg/dL心血管事件发生率相对降低2.5%^[13-14]。血清Lp(a)水平主要与遗传有关,Lp(a)水平为30~50 mg/dL或>75~125 nmol/L时,易致动脉粥样硬化血栓形成^[15],故ACS患者Lp(a)水平升高(≥ 30 mg/dL或75.0 nmol/L)时应进行治疗,预防MACE再发风险。目前,临床常用的不同种类的调脂药物对Lp(a)水平的影响不一致。他汀类药物对Lp(a)水平的影响尚不明确,郑迪等^[16]研究表明,瑞舒伐他汀和阿托伐他汀均可明显降低血清Lp(a)水平;TSIMIKAS等^[17]的荟萃分析则证实,他汀类药物较安慰剂可明显升高Lp(a)水平,故需关注Lp(a)水平升高相关的心血管风险。胆固醇吸收抑制剂如依折麦布通过抑制肠道对CHOL的吸收,减少运输至肝脏的CHOL,但对Lp(a)水平的影响并不明显^[18]。PCSK9抑制剂通过特异性结合PCSK9,阻断PCSK9与LDL受体的结合,从而降低血液中LDL-C水平,单用或联用他汀类药物均可明显降低Lp(a)水平^[19]。此例患者Lp(a)水平高于目标值,药师选择可明确降低Lp(a)水平的PCSK9抑制剂(依洛尤单抗注射液)。2个月后,复查Lp(a)为152.2 mg/L,较入院前明显降低,达目标范围。

2.3 LDL-C水平对调脂药物选择的影响

指南指出,对于ACS合并高风险因素的患者,调脂目标为LDL-C < 1.4 mmol/L且较基线水平降幅 $\geq 50%$ ^[20]。若他汀类药物联用依折麦布不能使患者LDL-C达标,可调整为他汀类药物与PCSK9抑制剂联合治疗。此例患者LDL-C为3.65 mmol/L,鉴于患者肝功能异常,继续增加他汀类药物剂量可能导致肝功能进一步恶化,但对于轻中度肝功能异常的ACS患者,他汀类药物的心血管获益远大于肝损伤风险,故临床药师建议减少他汀类药物剂量,同时给予保肝治疗。但他汀类药物降低LDL-C水平的作用有限,降幅难以超过50%。标准剂量的依折麦布仅可降低15%~22% LDL-C水平,而依洛尤单抗联合他汀类药物可降低59% LDL-C水平^[21]。故此例患者调脂方案调整为小剂量他汀类药物联合依洛尤单抗。

2.4 建议

有效调脂治疗是ACS患者成功救治的基础,且长期血脂管理达标有助于预防MACE的发生。临床药师利用专业知识,充分参与ACS患者调脂药物调整与治疗过程,协助医师选择药物,共同制订并优化个体化治疗方案。由于患者血脂管理疗效还受其他因素影响,如患

者体质、基础疾病严重程度、血脂水平、遗传因素、肝肾功能、不良反应等的影响,故需要综合考虑。建议对于正在或考虑接受他汀类药物治疗的患者行ApoE基因多态性检测,以明确患者的相关药物基因类型,预判使用疗效,减少或避免不良反应,从而制订合理的个体化给药方案,对临床药物治疗精准化及个体化具有重要意义。

参考文献

- [1] 吴岑岑,祖凌云,陈少敏,等. 急性冠状动脉综合症的发病机制及治疗进展[J]. 中华脑血管病杂志:电子版,2021,15(1): 22-27.
- [2] 张峰,金琴花. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志,2020,35(10):941-947.
- [3] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. Eur Heart J, 2020,41(1):111-188.
- [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):937-950.
- [5] BANACH M, PENSON PE, VRABLIK M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP)[J]. Pharmacol Res, 2021,166:105499.
- [6] 张晟肇,田方圆,徐珽,等. 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[J]. 中国药业,2021,30(4):72-78.
- [7] YAN BP, CHIANG FT, AMBEGAONKAR B, et al. Low-density lipoprotein cholesterol target achievement in patients surviving an acute coronary syndrome in Hong Kong and Taiwan - findings from the Dyslipidemia International Study II [J]. Int J Cardiol, 2018,265:1-5.
- [8] 张丹,崔刚,张相林,等. 结构及基因多态性对他汀类药物药动学的影响[J]. 中国药学杂志,2018,53(1):6-9.
- [9] 何思颖,杜鹏辉,张磊,等. 血脂异常患者ApoE基因型对他汀类药物降脂疗效的影响[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(11):1337-1341.
- [10] 蔡晓彤,游理琦,杨欣,等. 他汀类药物个体化用药研究进展[J]. 实用药物与临床,2021,24(10):950-955.
- [11] 伏开全,李群星,尹德录,等. 载脂蛋白E基因多态性检测对ACS患者降脂疗效的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(6):1191-1195.
- [12] 夏经钢,许骥,郝恒剑,等. 载脂蛋白E基因多态性与急性冠脉综合征患者近期预后相关性[J]. 临床荟萃,2017,32(7):579-582.
- [13] 田少杰,范春雨,王泽光,等. 尿酸、胱抑素C、脂蛋白(a)与急性冠脉综合征冠脉病变的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,14(16):2047-2050.
- [14] SZAREK M, BITTNER VA, AYLWARD P, et al. Lipoprotein (a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cho-