

預防心血管疾病：治療血脂異常「好中求更好」

台北榮民總醫院內科

胡啟民

心血管疾病有多種危險因子，如：年齡、LDL-C或TC濃度、HDL-C濃度、血壓、糖尿病、吸菸等。各項危險因子的累加作用使具有多重危險因子患者的風險明顯增加，猶如「百川歸海」，增加心血管疾病風險和心血管事件的發生。以心血管疾病高危險群的糖尿病患者而言，胰島素抗性可導致TG升高，餐後高脂血症、HDL-C降低，VLDL生成增加，及sd-LDL-C增加。糖尿病患者的餐後TG明顯升高，而肝臟脂質代謝在TG濃度較高時主要生成LDL_{3b}和LDL₄，這些sd-LDL-C不易被清除。而HDL在胰島素抗性、葡萄糖毒性、氧化壓力及急性發炎蛋白的交互作用下，其代謝受到影響，不能正常發揮該有的「清道夫」作用，又因TG含量增加，致易被腎臟排泄，而使HDL-C降低。根據UKPDS研究的結果，高LDL-C是糖尿病患者心血管危險因子最重要的因素，其次的血脂危險因子為低HDL-C。在ASCOT-LLA、CARDS和HPS-DM研究中，statin類藥物可以降低糖尿病患者的LDL-C，使心血管疾病風險降低30%左右，這表示單純降低LDL-C並不足以100%「完全」降低糖尿病患者發生心血管疾病的風險。若要「好中求更好」來預防心血管疾病，則LDL-C以外的「殘餘心血管風險」(Residual risk)，也應一併加以管控防治才行。

從Prospective Pravastatin Pooling Project分析發現，HDL-C每增加10 mg/dL，對於LDL-C < 125 mg/dL的患者可以再降低29%的心血管風險，其中HDL-C對心血管疾病的影響獨立於TG的影響之外。升高HDL-C的非藥物治療方法包括減輕體重、增加運動量、飲食控制和戒菸等。戒菸可以顯著提升HDL-C達10%。體重控制藥物rimonabant透過作用於CB-1受體，可以抑制食慾並影響脂肪細胞等組織使患者的HDL-C升高10-15%。升高HDL-C的降血脂藥物包括fibrates/fibric acids類、statin類和nicotinic acid類等。fibrates/fibric acids類的作用與PPAR α 有關，在VA-HIT研究中發現fibrates/fibric acids類可以使HDL-C明顯增加約6%，並降低TG達31%，其臨床終點也明顯改善。但在FIELD研究中fenofibrate只提升HDL-C濃度1.2%。STELLAR研究則發現atorvastatin 20 mg可以將HDL-C升高約5%。nicotinic acid類可以影響血中游離脂肪酸濃度，減少VLDL和Apo B的合成，因此可以降低VLDL，升高HDL-C。綜合分析顯示，使用nicotinic acid類治療可以使HDL-C升高15~20%，為目前所知升高HDL-C較佳的血脂用藥。最近發表的COMPELL研究將患者分為atorvastatin合併使用nicotinic acid、rosuvastatin合併使用nicotinic acid、simvastatin合併使用ezetimibe以及單純rosuvastatin等四個治療組。結果發現HDL-C升高程度在rosuvastatin合併使用nicotinic acid組以及atorvastatin合併使用nicotinic acid組均較高，而simvastatin合併使用ezetimibe組合以及單純使用rosuvastatin組較低。四組患者的LDL-C降低程度相似，而TG下降程度在atorvastatin合併使用nicotinic acid組較明顯。nicotinic acid類雖然是升高HDL-C最明顯的藥物，但由於其不良反應而相對不易耐受，結合新型藥物laropiprant減少不良反應的新研究正在進行，其研究結果值得期待。