

小剂量普伐他汀临床调整血脂效果及安全性评价

杨湘鄂 吴宗贵^① 黄佐^① 张家友^①

(中国人民解放军第452医院, 成都 610061)

本研究旨在探讨小剂量普伐他汀对高脂血症,尤其是高胆固醇血症的调整效果,从而评价其脂质改善度、耐受性和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料 已确诊高脂血症患者36例,男20例,女16例,平均年龄 56.7 ± 10.3 岁。其中单纯高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HC)10例,单纯高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HT)9例,甘油三酯(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)均高者17例,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)低者21例。均停用降脂药物2周以上,且未发现其它疾病。

1.2 方法 每日顿服普伐他汀10 mg(日本三共株式会社),持续12周以上,不联用其它降脂药物,分别在服药前及服药后第4周和第12周用酶法测定血清TC、TG、HDLC值,并计算出低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)及动脉粥样硬化指数(atherosclerotic index, AI)值。

$$LDLC = (TC - HDLC - TG) / 5$$

$$AI = (TC - HDLC) / HDLC$$

1.3 疗效评价

按照卫生部心血管药物试验指导原则规定的调脂药物疗效标准及五岛雄一郎标准,以血清TC变化率为基础,与给药前对比,按基准分6级评定,血脂和AI改善度依据临床检查所见,综合不良反应作安全性评价。

1.4 统计处理

本资料数据用均数±标准($\bar{x} \pm s$)表示,应用 χ^2 和 t 检验作显著性检验。

2 结果

坚持服药者34例(4周后2例分别因皮疹和头晕终止服药),以下为34例统计结果。

2.1 普伐他汀对血脂水平的影响

如附表所示,服药后4周TC、TG、LDLC水平及AI均有所下降,其中TC、LDLC及AI明显低于服药前水平,二者相比较具非常显著性差异($P < 0.01$),HDLC较服药前有所升高,其差异具显著性意义($P < 0.05$)。服药后12周上述指标和服药前相比较与第4周时类同,其差异均具显著性意义($P < 0.01$, $P < 0.05$),其中TG进一步降低,其差异显著($P < 0.01$)。而后两者(4、12周时)相比较无统计学意义。以上

① 第二军医大学长征医院心内科, 上海 200003

表明普伐他汀应用于临床高脂血症具有良好的调脂效果。

附表. 普伐他汀对血脂的影响(mmol/L, $\bar{x} \pm s$).

指标	服药前	服 药 后	
		4 周	12 周
TC	7.1 \pm 1.1	5.5 \pm 0.7 ^a	5.9 \pm 0.9 ^a
TG	3.0 \pm 0.8	2.6 \pm 1.3	2.2 \pm 0.8 ^a
HDLc	1.1 \pm 0.5	1.2 \pm 0.4 ^b	1.2 \pm 0.6 ^b
LDLC	179 \pm 91	119 \pm 31 ^a	136 \pm 41 ^a
AI	5.7 \pm 1.8	3.6 \pm 1.4 ^a	3.7 \pm 1.5 ^a

与服药前比较, a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$.

2.2 不良反应

普伐他汀应用第4周后出现口干2例;胃部不适1例;便秘1例,均未影响继续服药。出现头晕1例,观察心电图血压正常,给予停药后好转;全身皮疹1例,搔痒明显,停药后好转。不良反应总发生率(6/36)16.7%。用药12周后其它血清生物化学指标、外周血红细胞和白细胞计数、血小板计数以及临床血压、心率、心律、肝、脾触诊,心电图等均无改变。

3 讨论

越来越多的证据表明血脂代谢失调,尤其是高胆固醇血症的发生是致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的重要危险因素之一。改善过高的TC、LDLC水平可使As延迟或逆转。由于普伐他汀水溶性和高度的肝细胞选择性等特征^[1,2],使其在动物试验和临床实践中均显示出良好的调整血脂作用。Shepherd等^[3]应用普伐他汀治疗高胆固醇血症(20 mg/日)6595例病人并随访4.9年,血脂改善的同时心血管事件显示相对危险性下降。Tawata等^[4]观察到普伐他汀调整血脂的同时,糖耐量不受影响。刘力生等^[5]用国产普伐他汀治疗一组高脂血症患者结果TC下降25%,LDLC下降30.3%;TG下降22.3%,AI下降26.8%;HDLc升高3%。本实验结果与上述报告相同,显示小剂量普伐他汀能有效地改善血脂、逆转As。

目前临床应用的降脂剂均有一定的副作用,

文献[6]报道普伐他汀的不良反应以胃肠道反应多见,可能是甲羟戊酸(MVA)关键代谢产物或其直接毒性引起。McGovern等^[7]根据21000例病案中获得的1142项论据评价普伐他汀的安全性,副作用仅见于治疗中的皮疹、胃肠道反应,少许肌肉骨骼痛疼和无症状性肝酶(SGPT)增高,眼科观察无晶状体异常病例。Honjo等^[8]观察到绝经期妇女应用普伐他汀无论是否联用雌激素替代治疗均有显著降脂效果且不影响内源性雌激素水平,用药期间维生素E、A和D代谢维持正常。在高血压患者未见普伐他汀和其合用的药(如利尿剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂)有相互作用。本组结果显示小剂量普伐他汀治疗期间不良反应轻微具有良好的耐受性和高度安全性。

参考文献

- 1 Jungnickel PW, Cantral KA, Maloley PA. Pravastatin, an new drug for the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Pharm*, 1992, 11(8): 677~689.
- 2 Alessandri C, Peverini F. Clinical evaluation of a selective inhibitor of cholesterol synthesis, pravastatin. *Minerva Med*, 1992, 83(11): 677~693.
- 3 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, 333(20): 1301~307.
- 4 Tawata M, Miwa I, Tsuchiya K, et al. Clinical efficacy of pravastatin for hyperlipidemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arzneimittelforschung*, 1995, 45(6): 704~707.
- 5 刘力生, 陈耀珠, 王文, 等. 国产与进口美百乐镇治疗高胆固醇血症效果比较. *中国循环杂志*, 1994, 11(9): 648~651.
- 6 傅得兴, 谢荣瑞. 降胆固醇新药-HMG CoA 还原酶抑制剂. *中国药理学杂志*, 1992, (2): 111~113.
- 7 McGovern ME, Mellies MJ. Long-term experience with pravastatin in clinical research trials. *Clin Ther*, 1993, 15(1): 57~64.
- 8 Honjo H, Tanaka K, Urabe M, et al. Menopause and hyperlipidemia; pravastatin lowers lipid levels without decreasing endogenous estrogens. *Clin Ther*, 1992, 14(5): 699~707.

(1996-10-01收到)