

# 洛之达和舒降之对原发性高胆固醇血症的临床疗效比较

叶 平 尚延中 刘秀云 司全金

(解放军总医院老年心内科, 北京 100853)

**主题词** 高胆固醇血症; 患者; 洛伐他丁; 辛伐他丁; 脂蛋白, 低密度; 脂蛋白, 高密度; 载脂蛋白; 疗效

**摘 要** 为比较洛之达和舒降之的调脂强度, 将 63 例原发性高胆固醇血症患者随机分为洛之达组和舒降之组, 观察服药前及服药后 4 周, 8 周血脂水平的变化。结果发现, 服药 4 周、8 周末, 洛之达组和舒降之组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B 均较治疗前有显著性降低 ( $P < 0.01$ )。洛之达降胆固醇的强度较舒降之弱。用药后两组甘油三酯水平显著降低 ( $P < 0.05$ ), 高密度脂蛋白胆固醇趋于升高, 但无统计学意义, 服药 8 周末洛之达组载脂蛋白 AI 显著升高 ( $P < 0.01$ )。患者对洛之达和舒降之的耐受性良好, 无明显不良反应。结论提示, 舒降之和洛之达可有效调节脂质代谢紊乱, 洛之达是一种安全有效的国产血脂调节剂。

## A Clinical Study on Efficacy of Luozhida and Zocor in Patients with Hypercholesterolemia

YE Ping, SHANG Yan-Zhong, LIU Xiu-Yun and SI Quan-Jin.

(Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**MeSH** Hypercholesterolemia; Patients; Lovastatin; Simvastatin; Lipoprotein, LDL; Lipoprotein, HDL; Apolipoproteins; Efficiency

**ABSTRACT** **Aim** The present study was to compare the lipid-lowering efficacy of Luozhida (lovastatin) with zocor (simvastatin). **Methods** 63 subjects were randomized into two groups: 31 subjects in luozhida group, 32 subjects in zocor group as controls. Blood lipid levels were determined prior to lipid lowering treatment and at the end of 4 and 8 week treatment respectively. **Results** At the end of 8 week treatment, levels of TC, LDLC and apolipoprotein B in luozhida group and zocor group significantly reduced ( $P < 0.01$ ). The LDL cholesterol lowering efficacy of luozhida was significantly weaker than that of zocor. TG level was also significantly lower after treatment compared with that prior to treatment in both groups ( $P < 0.05$ ). At the end of 8 week treatment HDLC level tended to be higher in both group, though the difference was not statistically significant, while apolipoprotein AI level obviously increased in the luozhida group. There was no obvious side effects during the period of luozhida and zocor treatment and the patient's tolerance was good. **Conclusion** Luozhida, as a domestically made lipid lowering drug, is effective for the treatment of hypercholesterolemia.

高胆固醇血症是冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的重要危险因素之一, 降胆固醇治疗对 CHD 的一级和二级预防有重要意义<sup>[1]</sup>。国际国内的临床研究已充分显示, 羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂可有效地降低高胆固醇血症患者的总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平及升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平的作用<sup>[2,3]</sup>, 是 CHD 一级和二级预防的重要药物。洛之达为国产洛伐他丁 (lovastatin), 是第一种国产 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 目前尚无洛之达降低血 TC 和 LDLC 的作用与国外同类药物的比较研究。为进一步了解洛之达调节血脂异常的作用强度, 本研究比较了洛之达和舒

降之 (simvastatin, 辛伐他丁) 治疗原发性高胆固醇血症的疗效, 并作一报道。

### 1 对象和方法

#### 1.1 病例选择

未经治疗或曾用其他调脂药物治疗 (已停药 6~8 周) 的原发性高胆固醇血症患者 63 例, 其中男性 52 例, 女性 11 例, 平均年龄  $61.5 \pm 3.2$  岁, 其血清 TC  $\geq 5.96$  mmol/L 和/或伴有甘油三酯 (triglyceride, TG)  $\geq 2.26$  mmol/L, 即 IIa 或 IIb 型高脂血症患者。其中合并高血压病 25 例, 合并 CHD 14 例。排除肝、肾、内分泌疾患引起的高胆固醇血症及半年内患急性心肌梗死、脑血管意外、重大创伤、手术者。

#### 1.2 分组及服药方法

63 例原发性高胆固醇血症患者随机分为两组:

①洛之达组31例,服用洛之达(浙江瑞邦大药厂产品)10 mg,每晚一次;②舒降之组32例,服用舒降之(默沙东中国有限公司产品)5 mg,每晚一次。于服药前及服药后4周、8周末分别禁食12 h 后从肘静脉采血。血清标本-20℃冻存,成批测定。除血脂指标外还测定血糖、尿素氮、肌酐、谷草转氨酶、谷丙转氨酶和肌酸磷酸激酶。服药期间患者饮食习惯和生活方式基本不变。合并高血压或冠心病患者继续服用不影响脂质代谢的药物。

### 1.3 血清学检查

用酶法测定 TC、TG,用遮蔽法测定 LDLC 和 HDLC(日本进口试剂盒),用透射比浊法测定载脂蛋白 B 和载脂蛋白 AI。

### 1.4 个体疗效评定

按卫生部1988年公布的心血管药物临床研究指导原则的暂行标准进行评定<sup>[4]</sup>。

### 1.5 统计学处理

用药前后血脂水平分析用配对 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后血脂水平的变化

由表1 (Table 1)可见,治疗前两组各项血脂水平相比无显著性差异( $P>0.05$ )。治疗4周末、8周末洛之达组和舒降之组的 TC、LDLC、载脂蛋白 B 和 TC/HDLC 比值与治疗前相比均有极显著性降低( $P<0.01$ )。治疗4周末两组 TG 水平均较治疗前显著降低,但治疗8周末仅舒降之组 TG 水平降低,具有显著性差异( $P<0.05$ )。两组 HDLC 水平较治疗前升高,但差异无统计学意义;洛之达组载脂蛋白 AI 水平有极为显著性升高( $P<0.01$ )。两组间比较,治疗4周末或8周末,洛之达组 TC、LDLC 水平及 TC/HDLC 比值的降低幅度小于舒降之组,仅在降低 LDLC 水平上具有显著性差异( $P<0.05$ )。

表1. 治疗前后两组血脂水平的变化

Table 1. Changes in blood lipid level before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

Index	Luozhida				Zo zor			
	<i>n</i>	before treat	after 4week	after 8week	<i>n</i>	before treat	after 4week	after 8week
TC(mmol/L)	31	6.7±0.9	5.5±0.8 <sup>a</sup>	5.5±0.7 <sup>a</sup>	32	6.9±0.7	5.3±0.9 <sup>a</sup>	5.4±0.9 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	6	3.91±0.8	82.64±1.34 <sup>b</sup>	2.98±1.21	9	3.84±1.22	2.71±1.57 <sup>b</sup>	2.86±1.32 <sup>b</sup>
HDLC (mmol/L)	1	1.02	1.15	1.09	6	0.93±0.1	1.19±0.36	1.32±0.23
LDLC (mmol/L)	31	4.36±0.92	3.57±0.62 <sup>a</sup>	3.67±0.57 <sup>a</sup>	32	4.66±0.73	3.20±0.82 <sup>a</sup>	3.34±0.84 <sup>a</sup>
TC/HDLC	31	4.71±0.74	3.97±0.73 <sup>a</sup>	4.11±0.84 <sup>a</sup>	32	5.04±0.96	4.04±1.07 <sup>a</sup>	3.98±1.05 <sup>a</sup>
apo AI(g/L)	31	0.97±0.27	1.10±0.28 <sup>a</sup>	1.22±0.17 <sup>a</sup>	32	0.96±0.33	0.81±0.21	0.95±0.28
apo B(g/L)	31	1.48±0.46	1.10±0.40 <sup>a</sup>	1.08±0.23 <sup>a</sup>	32	1.62±0.32	1.21±0.36 <sup>a</sup>	1.10±0.38 <sup>a</sup>

a:  $P<0.01$ , b :  $P<0.05$ , compared with before treat

表2. 治疗8周的个体疗效

Table 2. Analysis of individual efficacy at the end of 8 week treatment

Index	Luozhida					Zozor				
	<i>n</i>	very efficient	efficient	not efficient	total efficiency	<i>n</i>	very efficient	efficient	not efficient	total efficiency
TC	31	13(41.9)	13(41.9)	5(16.1)	26(83.9)	32	22(68.7)	6(18.8)	4(12.5)	28(87.5)
TC/HDLC	31	8(25.8)	9(29.0)	14(45.2)	17(54.8)	32	18(56.3)	9(28.1)	5(15.6)	27(84.4)

Effectual standard is decrease of TC $\geq 20\%$ . Effective standard is TC $\geq 10\%<20\%$ ; Infficacy standard is TC $<10\%$ ; Total effective is TC $\downarrow\geq 10\%$

### 2.2 个体疗效

洛之达和舒降之改善血脂水平的个体疗效分析见表2 (Table 2)。服用洛之达或舒降之8周末改善 TC 水平的总有效率在两组之间差别不大( $P>0.$

05),但舒降之组显效率高于洛之达组 ( $P<0.05$ )。舒降之组中改善 TC/HDLC 的显效率及总有效率高于洛之达组具有显著性差异( $P<0.05$ )。

### 2.3 副作用

整个疗程中洛之达组和舒降之组各有1例患者服药后感上腹部不适,但不影响继续服药。无恶心、呕吐、肌肉酸痛等其他特殊不适。血尿素氮、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酸磷酸激酶和血糖水平亦无明显变化。

### 3 讨论

现已公认,血清 TC 水平升高是发生 CHD 的主要危险因素之一。为此在改善饮食结构和生活方式的基础上,降 TC 治疗已成为 CHD 的基础防治措施。洛之达是最早投入市场的国产 HMG-CoA 还原酶抑制剂,Ⅱ期临床试验已显示此药可显著降低血清 TC 和 LDLC 水平。据文献[5]报道,舒降之是目前在国外研制的 HMG-CoA 还原酶抑制剂中降血清 TC 作用较强的一种。1994年发表的北欧辛伐他丁生存研究也证明舒降之能降低 CHD 患者总死亡率及 CHD 病死率<sup>[6]</sup>。因此本研究选用舒降之作为评价洛之达改善血脂疗效强度的对照。考虑到老年人衰老过程中的病理生理性改变对药代动力学的影响,药物代谢减慢,易于出现副反应,特别是高胆固醇血症患者需长期服药,而长期大剂量服药又多有副作用,本研究选择小剂量洛之达治疗老年高胆固醇血症,观察调脂疗效,并与小剂量舒降之比较。研究中所采用的剂量是基于文献报道的洛伐他丁与辛伐他丁降胆固醇强度为1:2。结果表明,洛之达治疗8周可显著降低血清 TC、LDLC 和载脂蛋白 B 水平,以及改善 TC/HDL 比值。通过8周末个体疗效分析,洛之达降低 TC 的总有效率为83.9%,与舒降之的87.5%差别不大,说明洛之达是一个有效的以降 TC 为主的药物。但进一步比较,洛之达降低 TC 的幅度较舒降之为弱,降低 TC 的显效率也明显地低于舒降之。因此小剂量洛之达可能仅适用于轻中度高胆固醇血症患者,治疗 TC 水平重度升高者仍需增加洛之达

剂量。

洛之达和舒降之均可使 TG 水平较用药前降低,但统计学处理显示洛之达组用8周末 TG 水平的降低无统计学意义。其主要原因可能在于本研究选择的病例是仅有血清 TC 水平升高的Ⅱ<sub>a</sub>和以 TG 水平升高为主的Ⅱ<sub>b</sub>型高脂血症患者,有待今后在大样本中进一步观察。

本研究发现洛之达和舒降之均有升高 HDLC 的趋势,洛之达可使载脂蛋白 AI 水平显著升高,而载脂蛋白 AI 具有抗动脉粥样硬化的作用,这种作用值得进一步证实。

综上所述,小剂量洛之达和舒降之均有显著的调脂疗效,治疗老年Ⅱ型高脂血症安全有效,副作用极小。洛之达为一有效的国产调脂药,对脂质代谢有综合性调节作用,值得临床推广应用。

### 参考文献

- 1 Shepherd J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1995, **333**: 1 301
- 2 Mellies MJ, Devault AR, Taub KK, et al. Pravastatin experience in elderly and non-elderly patients. *Atherosclerosis*, 1993, **101**: 97
- 3 陆宗良,寇文溶,徐义枢,等. Simvastatin 治疗高脂血症的临床观察. *中华心血管病杂志*, 1993, **21**: 216
- 4 中华人民共和国卫生部. 心血管系统药物临床研究指导原则(试行), 1988: 26
- 5 Pietro DA, Mantell G. Simvastatin: new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev*, 1990, **8**: 220
- 6 The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, **334**: 1 383

(此文1998-11-16收到,1999-02-20修回)

(此文编辑 文玉珊)