

两种不同剂量辛伐他汀对冠心病患者血脂异常的疗效与安全性评价

肖观莲¹, 梁燕琼², 彭若宇²

(广州邮电医院 1. 药剂科, 2. 心内科; 广东省广州市 510630)

[关键词] 内科学; 辛伐他汀治疗冠心病血脂异常; 病例对照研究; 脂蛋白类; 他汀类; 调脂药物; 剂量; 随机对照

[摘要] 探讨两种剂量辛伐他汀治疗冠心病血脂异常患者的疗效与安全性。采用自身对照的方法, 选取总胆固醇 ≥ 4.68 mmol/L 和/或低密度脂蛋白胆固醇 ≥ 2.6 mmol/L 的冠心病患者, 按随机原则分别入选辛伐他汀 10 mg 剂量组与 20 mg 剂量组, 10 mg 组 52 例, 其中男性 34 例, 女 18 例, 平均年龄 67.9 岁; 20 mg 组 50 例, 男 31 例, 女 19 例, 平均年龄 67.2 岁。于服药后 90 d 和 180 d 后复查血脂、肝功能和肌酸激酶, 并记录随访期间不良反应。结果发现, 辛伐他汀 10 mg 组与 20 mg 组分别在 90 和 180 d 后总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$)。20 mg 组在 90 和 180 d 后总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇降低的幅度较 10 mg 组均有显著性增高 ($P < 0.05$)。10 mg 和 20 mg 组在治疗 180 d 后降低总胆固醇的达标率分别为 23% 和 34%; 降低低密度脂蛋白胆固醇的达标率分别为 25% 和 44%, 组间有显著性差异 ($P < 0.05$)。在随访期间高密度脂蛋白胆固醇有逐渐升高; 甘油三酯呈逐渐降低的趋势, 但无统计学上的显著性意义。治疗期间有少数患者肝酶和肌酸激酶轻度升高, 无严重不良反应。此结果提示, 辛伐他汀每日 10 mg 或 20 mg 均能有效降低冠心病血脂异常患者总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平而且安全, 20 mg 剂量组的效果优于 10 mg 组。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Lipid-Regulating Efficacy and Safety by Different Doses of Simvastatin in Patients with Coronary Heart Disease

XIAO Guan-Lian, LIANG Yan-Qiong, and PENG Ruo-Yu

(The Guangzhou Post and Telegraph Hospital, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Lipoproteins; Simvastatin; Lipid-Regulating; Random control trial

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the efficacy and Safety of simvastatin on patients with coronary heart disease.

Methods The study was a random, open, two-dose control trial to evaluate simvastatin administering (10, 20 mg/d) to 102 patients with myocardial infarction or angina, whose total cholesterol (TC) was over 2.68 mmol/L and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) was over 2.6 mmol/L. Lipid level was determined after 90 and 180 d. **Results** The blood concentrations of TC and LDLC were significantly decrease after treating with 10 and 20 mg simvastatin 90 d and 180 d ($P < 0.05$) and the curative effect of 20 mg group was more evident than that of 10 mg group ($P < 0.05$). The TC target rates of 10 mg and 20 mg after 180 d were 21% and 40% and the LDLC target rates of 10 mg and 20 mg after 180 d were 25% and 44% ($P < 0.05$). The level of high density lipoprotein cholesterol was gradually increased; the triglyceride was decreased during the following-up, but there were no significant different. The adverse reaction of simvastatin was mild and relatively rate. **Conclusion** The results suggested that 10 mg or 20 mg of simvastatin could markedly decrease TC and LDLC concentration and was safety and feasible; the effect of 20 mg-group is superior to 10 mg-group.

血脂异常在动脉粥样硬化的发生发展及其引起的心血管事件中起非常重要的作用。近年来, 我国人群血清胆固醇水平有升高的趋势, 冠心病发病率和死亡率也呈上升态势。大规模临床试验结果表

明, 他汀类调脂药在有或没有冠心病的人群中应用均可减少心血管事件的发病率和死亡率^[1,2]。2001 年国内报道, 在已接受药物治疗的高脂血症患者中, 冠心病调脂治疗的达标率竟只有 5.1%^[3]。显然, 全民的健康意识和医务人员的责任亟待提高。尤其是冠心病的一级预防和二级预防至关重要。本文旨在探讨辛伐他汀不同剂量的疗效与安全性, 以期使更多的患者从调脂治疗中获益。

1 对象与方法

[收稿日期] 2003-06-09

[修回日期] 2003-12-20

[作者简介] 肖观莲, 女, 1953 年出生, 湖南省郴州市人, 副教授, 副主任药师, 主要从事心血管药理研究, 联系电话: 020-38253613, E-mail: XGL2345@163.com。梁燕琼, 女, 1973 年出生, 广东省肇庆市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事心血管疾病研究。彭若宇, 男, 1950 年出生, 主任医师, 主要从事心血管疾病研究。

1.1 研究对象

选取我院 1999 年至 2002 年 3 月收治的冠心病患者 102 例,根据 1979 年国际心脏学会及 WHO 命名及诊断标准,41 例为心肌梗死,其中急性 31 例;心绞痛 61 例。按照美国国家胆固醇教育计划关于冠心病二级预防标准^[4],以空腹 12 h 静脉血总胆固醇(total cholesterol, TC) ≥ 4.68 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC) ≥ 2.6 mmol/L 为标准,按随机原则分别入选辛伐他汀 10 mg 剂量组和 20 mg 剂量组。10 mg 组 52 例,其中男性 34 例,女 18 例,平均年龄 67.9 岁;20 mg 组 50 例,男 31 例,女 19 例,平均年龄 67.2 岁。入选病例除外严重心、肝、肾功能不全。

1.2 方法

所有入选患者均在知情同意后,停用其他调脂药,避免使用说明书所警示的环孢素、大环内酯类抗生素、咪唑类抗真菌药和苯二氮卓类药物。只服用辛伐他汀(商品名:舒降之,杭州默沙东制药有限公司生产)10 mg 或 20 mg,每日睡前一次。90 d 和 180 d 后复查血脂、血胆红素、谷草转氨酶和肌酸激酶等。并记录患者血压及临床不良反应症状。

表 1. 辛伐他汀不同剂量组治疗期间血脂变化($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1. The comparison of TC and LDLC in different dosage and durations by simvastatin($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

指 标	治疗前		90 d		180 d	
	10 mg 组	20 mg 组	10 mg 组	20 mg 组	10 mg 组	20 mg 组
TC	6.13 $\pm$ 0.89	6.11 $\pm$ 0.87	5.73 $\pm$ 0.68 ^a	5.56 $\pm$ 1.01 ^a	5.54 $\pm$ 0.67 ^a	5.21 $\pm$ 0.88 ^b
LDLC	3.43 $\pm$ 0.74	3.48 $\pm$ 0.76	3.10 $\pm$ 0.71 ^a	3.12 $\pm$ 0.71 ^a	2.98 $\pm$ 0.68 ^b	2.84 $\pm$ 1.01 ^b
HDLC	1.03 $\pm$ 0.26	1.02 $\pm$ 0.23	1.05 $\pm$ 0.24	1.05 $\pm$ 0.21	1.07 $\pm$ 0.21	1.09 $\pm$ 0.24
TG	2.15 $\pm$ 1.36	2.14 $\pm$ 1.41	2.1 $\pm$ 1.05	2.09 $\pm$ 1.01	2.07 $\pm$ 0.53	2.02 $\pm$ 0.81

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

2.2 辛伐他汀两剂量组调脂作用的比较

治疗 180 d 后辛伐他汀两剂量组的调脂作用见表 2(Table 2)。可见 20 mg 辛伐他汀降 LDLC 和 TC 的作用优于 10 mg(P 均 < 0.05);虽然对 LDLC 的降脂强度较 TC 大,但无统计学意义。对 HDLC 和 TG 的调制作用未见显著性差异。

2.3 总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇达标率

辛伐他汀 20 mg 剂量组在治疗 90 d 和 180 d 后降低 TC 及 LDLC 的达标率均显著高于 10 mg 剂量组(P 均 < 0.05)。但两时间段之间的达标率无显著差别(表 3, Table 3)。

1.3 血脂测定及调脂治疗达标准

按照美国 NCEP^[4]和我国血脂的测定技术及其标准化的建议^[5]提出的标准实施。测试采用美国贝克曼 CX4 自动分析仪。

1.4 统计分析

资料应用 SPSS10 软件在微机上进行处理,计量资料采用 t 检验,计数资料用方差分析卡方检验,多个样本均数各组数据之间的显著性检验用 ANOVA。

2 结果

2.1 辛伐他汀两剂量组不同随访期血脂变化

辛伐他汀治疗 90 d 和 180 d 后两剂量组患者 TC 及 LDLC 水平均逐渐降低,与治疗前比较差别有显著意义(P 均 < 0.05);两个时间段 TC 及 LDL 糖尿病组间无显著性变化。随访期间两组高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)水平逐渐升高;甘油三酯(triglyceride, TG)水平呈逐渐降低的趋势。但在 6 个月的随访期间 HDLC 及 TG 的变化无统计学意义(表 1, Table 1)。

表 2. 治疗 180 d 后两剂量组的调脂作用比较

Table 2. The intensity of lowering TC and LDLC in different dosage after 180 d

调脂作用	10 mg	20 mg
降 TC 强度	9.64%	14.73%
降 LDLC 强度	13.08%	18.39%
升 HDLC 强度	3.91%	6.86%
降 TG 强度	3.75%	5.61%

2.4 不良反应

辛伐他汀口服治疗的不良反应少见。20 mg 组 3 例在 6 个月复查时发现肌酸激酶升高近 2 倍,患

者主诉下肢肌无力。停药观察 1 月,症状控制,肌酸激酶恢复正常。5 例患者谷草转氨酶轻度升高,减量至 10 mg,加服护肝药,2 周后复查转氨酶恢复正常。

常。本研究入选冠心病 105 例,3 例未坚持服药而退出,2 例因肺部感染诱发心力衰竭死亡。102 例患者完成 6 个月随访。

表 3. 辛伐他汀两剂量组不同随访期达标率比较

Table 3. The rate of target level of TC and LDLC in different dosage and durations

目 标	90 d		180 d	
	10 mg 组	20 mg 组	10 mg 组	20 mg 组
TC $\leq$ 4.68 mmol/L	15.4% (8/52)	32.0% (16/50)*	21.2% (11/52)	40.0% (20/50)*
LDLC $\leq$ 2.60 mmol/L	17.3% (9/52)	36.0% (18/50)*	25.0% (13/52)	44.0% (22/50)*

a: $P < 0.05$, 与 10 mg 组比较。

3 讨论

近 10 年来,动脉粥样硬化和冠心病的病因及发病机制的研究取得实质性进展,LDLC 在动脉粥样硬化发展中起关键作用已被普遍接受。本研究表明,辛伐他汀能有效降低 TC 及 LDLC 水平,以 20 mg 剂量组优于 10 mg 剂量组。同时,对 HDLC 及 TG 也有一定的作用。但是,按照美国 NCEP 指南和我国血脂异常防治建议提出的标准衡量,降低 LDLC 的达标率 10 mg 组仅 25%;20 mg 组也只是 44%。从用药剂量看,美国 NCEP 指南介绍的辛伐他汀为每日 20~80 mg^[4]我国的则为每日 5~40 mg^[5],可见目前我国的剂量偏小。建议在保证安全的前提下,适当增加剂量,以获得理想效果。

本研究的结果表明,10 mg 组和 20 mg 组的辛伐他汀在半年随访中,冠心病患者发生不良反应很少,而且轻微。说明在冠心病患者中应用辛伐他汀是有效和安全的,与新近报道的临床试验结果一致^[6]。本研究除了用药剂量偏小之外,所观察病例均未联合贝特类等具有协同作用的药物有关。虽然在 HMG-COA 还原酶抑制剂中,拜斯停是他汀类药物中唯一的一个微克级药品,为他汀类药物中调脂作用最强者,终因发生了致死性横纹肌溶解症而撤出全球市场。究其原因,除了药物本身的作用之外,还与并用具有肌溶协同作用的贝特类等药物有关。因此,临床不可忽视药品使用说明书的警示,不可盲目追求疗效而加大剂量或联用贝特类药物。

具有里程碑意义的北欧辛伐他汀生存研究清楚地显示了积极地调脂治疗的重要性。晚近更多的研究则把注意力放到对他汀类药物的非调脂的有益作用,这可部分解释他汀类药物调脂的作用对心血管事件发生的影响^[7]。研究表明,他汀类药物具有显

著的动脉粥样硬化斑块稳定效应和改善内皮功能方面的作用^[8,9]。还有一些研究提出,他汀类药物具有潜在的抗炎及对凝血与纤溶方面的诸多效应。这些研究为他汀类药物在动脉粥样硬化防治提供了充分依据和前途。因此,根据患者的具体情况,尤其是危险因素的存在与否及分层,具体地应用他汀类药物剂量和时程,从而提高防治动脉粥样硬化疾病的效果。

[参考文献]

- [1] Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation*, 1998, 97 (15): 1453-460
- [2] Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, Moye LA, Davis BR, Rouleau JL, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34 (1): 106-112
- [3] 血脂防治现状调查协作组. 我国血脂异常治疗现状的调查. *中华心血管病杂志*, 2001, 29 (1): 15-17
- [4] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Evaluation Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol (Adults Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285 (19): 2486-497
- [5] 血脂异常治疗对策专题组. 血脂异常治疗建议. *中华心血管病杂志*, 1997, 25 (3): 169-175
- [6] Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2001, 104 (3): 249-252
- [7] Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 (3): 684-691
- [8] Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*, 2001, 103 (7): 926-933
- [9] Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation*, 1999, 99 (25): 3227-233

(此文编辑 胡必利)