

## 普罗布考联合阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者近期血脂达标率及预后的影响

严松彪, 高翔宇, 陈 晖

(首都医科大学附属北京友谊医院心内科, 北京市 100050)

[关键词] 内科学; 普罗布考; 阿托伐他汀; 急性冠状动脉综合征; 血脂达标率; 预后

[摘要] **目的** 比较急性冠状动脉综合征患者早期使用普罗布考联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀对近期血脂达标率及预后的影响。**方法** 入选 90 例急性冠状动脉综合征患者, 随机分为单独治疗组(阿托伐他汀 20 mg/d, 每晚睡前用药一次;  $n=49$ ) 和联合治疗组(普罗布考 0.5 g, 每天 2 次; 阿托伐他汀 20 mg/d, 每晚睡前用药一次;  $n=41$ )。分别测量两组患者入院和服药 1 月时血脂水平, 并比较两组患者的近期血脂达标率, 同时比较两组患者近期不良事件发生情况。**结果** 单独治疗组治疗后血清总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平较治疗前明显降低( $P < 0.01$ ), 高密度脂蛋白胆固醇水平无明显变化。联合治疗组治疗后血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平较治疗前明显降低( $P < 0.01$ )。两组患者血脂达标率分别为 18.4% 和 48.8% ( $P < 0.01$ )。两组患者的近期预后差异无显著性。**结论** 普罗布考联合阿托伐他汀与单用阿托伐他汀均可明显降低急性冠状动脉综合征患者近期总胆固醇、甘油三酯及低密度脂蛋白胆固醇水平, 联合治疗组同时降低高密度脂蛋白胆固醇水平。普罗布考联合阿托伐他汀较单用阿托伐他汀可明显提高急性冠状动脉综合征患者近期血脂达标率。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Effect of Probucol and Atorvastatin on Success Rate of Blood Lipids and Prognosis in Acute Coronary Syndrome Patients

YAN Song-Biao, GAO Xiang-Yu, and CHEN Hui

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] Probucol; Atorvastatin; Acute Coronary Syndrome; Success Rate of Lipids; Prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the influences of probucol combined with atorvastatin and solo atorvastatin on success rate of lipid and prognosis in acute coronary syndrome (ACS) patients at 1 month. **Methods** Ninety ACS patients were assigned to solo atorvastatin group (20 mg/d atorvastatin for 1 month,  $n=49$ ) or therapeutic alliance group (20 mg/d atorvastatin and 1.0 g/d probucol for 1 month  $n=41$ ) in a randomized block, controlled study. Serum levels of blood lipids were detected before and after treatment. Then prognosis was compared in the two groups. **Results** The success rate of blood lipids of therapeutic alliance group was higher than solo atorvastatin group, and the prognosis was insignificantly between the two groups. **Conclusion** Both atorvastatin and probucol may cut down blood lipids in the ACS patients, and atorvastatin combined with probucol can elevate the success rate of blood lipids.

研究显示, 急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者死亡等严重不良事件主要发生在发病后 30 天内, 因此完善 ACS 早期治疗尤为关键<sup>[1]</sup>。阿托伐他汀调节血脂的作用目前已得到较多临床试验证实。普罗布考是兼具调节血脂、抗氧化作用和稳定斑块的一种抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 药, 对冠状动脉内斑块的稳定甚至消退都有明显的作用。本研究观察阿托伐他汀联合普罗布

考与单用阿托伐他汀对血脂水平及血脂达标率的影响, 探讨如何进一步提高 ACS 患者血脂达标率。

### 1 对象和方法

#### 1.1 一般资料

选择 ACS 患者 90 例, 入院前 8 周均未服用调节血脂药物。纳入标准: 符合美国心脏病学会、心脏病协会制定的冠心病诊断标准, 或经冠状动脉造影证实左主干、左冠状动脉前降支、左冠状动脉回旋支或右冠状动脉至少有一支血管狭窄  $\geq 50\%$ ; ④有阵发性或持续性胸痛, 经心电图、心肌酶、肌钙蛋白 T (troponin T, TnT) 检查确诊为不稳定型心绞痛 (unstar

[收稿日期] 2008-03-05 [修回日期] 2008-07-02

[作者简介] 严松彪, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病及心力衰竭的诊治, E-mail 为 xiangyugao@126.com。高翔宇, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科临床。陈晖, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠心病的诊治及心血管介入治疗。

ble angina pectoris, UAP) 或急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。排除肝、肾及甲状腺疾病、近3个月内有重大手术或严重创伤史、妊娠以及心电图见QT间期延长者。根据临床症状、心电图和心肌坏死标志物检测结果分为UAP 37例和AMI 53例,其中男61例,女29例,年龄 $62.1 \pm 11.3$ 岁。AMI组发病时间在24h内(平均 $11.0 \pm 7.5$ h)。按随机区组法将入选患者分为单独治疗组(阿托伐他汀20mg/d,每晚睡前用药一次; $n=49$ )和联合治疗组(普罗布考0.5g,每天2次;阿托伐他汀20mg/d,每晚睡前用药一次; $n=41$ )。其中单独治疗组有38例、联合治疗组有36例行冠状动脉造影检查。

## 1.2 治疗方法

所有治疗患者在观察期间均按ACS治疗方案给予阿司匹林、低分子肝素、硝酸酯类、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)及 $\beta$ 受体阻滞剂等冠心病二级预防治疗,不使用其他降脂药物。入选患者均在采血后24h内服药,单独治疗组给予阿托伐他汀(商品名立普妥),联合治疗组在阿托伐他汀基础上加用普罗布考(商品名之乐),其他治疗两组相同。

## 1.3 指标检测

入选患者在入院第2天晨起空腹采集静脉血3mL,分离血清,采用Olympus AU5400全自动生化分析仪检测血脂项目,同时检测心肌酶、肝肾功能和心电图。在治疗后1月再次测量上述指标。

## 1.4 血脂达标率的判定

入选对象为2004年ATP<sup>①</sup>补充说明的极高危患者,治疗目标为低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC) $< 0.7$ g/L。据此,本研究将治疗后LDLC $< 0.7$ g/L定义为血脂达标。

## 1.5 再发心血管不良事件的定义

再发心绞痛、再发非致死性心肌梗死、心源性死亡,因胸痛再次入院或再次行血运重建治疗的患者。

## 1.6 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,甘油三酯(triglyceride, TG)为非正态分布,数据经对数转换后为正态分布资料。组间比较采用 $t$ 检验,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验。计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的一般情况和临床特征

两组患者在年龄、性别、冠心病家族史、吸烟、体

质指数、疾病构成、并发症或合并症、合并用药、冠状动脉病变程度及冠状动脉再通治疗等方面差异无统计学意义,具有可比性(表1)。

表1. 两组患者的一般情况和临床特征

指 标	单独治疗组	联合治疗组
男/女(例)	33/16	28/13
年龄(岁)	$62.31 \pm 10.62$	$61.93 \pm 12.14$
疾病构成(例)		0.623
AMI	30(61.2%)	23(56.1%)
UAP	19(38.8%)	18(43.9%)
吸烟(例)	33(67.3%)	28(68.3%)
体质指数( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.97 \pm 3.11$	$25.31 \pm 2.97$
高血压病(例)	34(69.4%)	29(70.7%)
糖尿病(例)	15(30.6%)	13(31.7%)
冠心病家族史(例)	12(24.5%)	12(24.5%)
合并用药(例)		
ACEI	35(71.4%)	29(70.7%)
$\beta$ 受体阻滞剂	48(98.0%)	38(92.7%)
阿司匹林	48(98.0%)	40(97.6%)
钙离子拮抗剂	7(14.3%)	5(12.2%)
硝酸酯类药物	42(85.7%)	33(80.5%)
血管病变例数(例)		
单支病变	8(21.1%)	7(19.4%)
双支病变	10(26.3%)	8(22.2%)
左主干和/或三支病变	20(52.6%)	21(58.4%)
血运重建(例)	31(62.3%)	30(73.2%)

### 2.2 两组患者治疗前后血脂水平比较

治疗前各项血脂水平比较差异无显著性。单独治疗组治疗后TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)及LDLC较治疗前明显降低,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)较治疗前无明显变化。联合治疗组在降低TG、TC及LDLC幅度方面较单独治疗组更为明显,联合治疗组同时降低血清HDLC水平。治疗后上述指标两组之间存在统计学差异(表2)。

### 2.3 两组患者血脂达标率的比较

联合治疗组血脂达标率明显高于单独治疗组(48.8%比18.4%, $P < 0.01$ ;表3)。

### 2.4 两组患者预后比较

单独治疗组再发心血管事件6例(12.2%),联合治疗组再发心血管事件3例(7.3%),两组比较差异无显著性。

表 2. 两组治疗前后血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分 组	TC	TG	LDLC	HDLC
单独治疗组				
治疗前	5.39 ± 0.75	2.08 ± 2.08	3.08 ± 0.47	1.00 ± 0.26
治疗后	3.83 ± 0.72 <sup>a</sup>	1.66 ± 1.84 <sup>a</sup>	2.16 ± 0.46 <sup>a</sup>	0.97 ± 0.23
联合治疗组				
治疗前	5.76 ± 1.28	2.19 ± 1.58	3.32 ± 0.73	1.01 ± 0.27
治疗后	3.14 ± 0.74 <sup>ab</sup>	1.28 ± 0.69 <sup>ab</sup>	1.81 ± 0.50 <sup>ab</sup>	0.73 ± 0.21 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与治疗前比较; b 为  $P < 0.01$ , 两组治疗后比较。

## 2.5 不良反应

在试验过程中, 单独治疗组有 8 例发生不良反应, 联合治疗组共有 7 例出现不良反应, 两组患者在不良反应方面差异无显著性。

## 3 讨论

美国胆固醇教育计划成人治疗组第三次指南明确指出 LDLC 水平增高是冠心病的主要危险因素, 在降脂干预中, 首要的靶目标是降低 LDLC 水平。根据治疗组第三次指南补充建议, ACS 属冠心病极高危组人群, LDLC 水平应达到 1.82 mmol/L (0.7 g/L) 以下。国际权威试验, 包括 MIRACAL、PROVE IT 及 IDEAL 等试验均支持强化降脂可进一步获益, 国内亦有相关报道<sup>[2,3]</sup>。目前高胆固醇患者血脂达标率仅为 13.6% ~ 28.8%<sup>[4,6]</sup>。国内有调查资料表明, 我国冠心病患者降脂达标率仅为 5% 左右<sup>[7]</sup>。目前他汀类药物已作为 ACS 患者首选调节血脂药物。国外多项大型研究显示, 单一他汀类药物降脂幅度有限, 但剂量增大 1 倍其降低 LDLC 的效果增加 6% ~ 7%, 不良反应增加 300% ~ 400%<sup>[8]</sup>。因此, 不同类调脂药物联合可能为一种选择方案。本研究显示, 单用阿托伐他汀 20 mg/d, 可使约 18.4% 的患者强化血脂达标, 与文献[9, 10]报道接近。而联合普罗布考 1.0 g/d 的治疗方案, 可使近 50% 的 ACS 患者达标, 近乎是单用阿托伐他汀的 3 倍。因此, 对于 ACS 患者而言, 使用阿托伐他汀与普罗布考的强化降脂方案可能是一种较好的选择。

研究显示, 低 HDLC 水平是冠心病的一个危险因素。本试验观察到普罗布考联合阿托伐他汀后, 血清 HDLC 水平明显降低。目前关于单用普罗布考降低血清 HDLC 水平已明确证实, 此效应一直是人们争论和担心的焦点。但是, 普罗布考降低血清

LDLC 和抗动脉粥样硬化甚至对脂肪瘤的消退作用亦得到多个基础和临床实验证实。研究显示, HDL 为一系列颗粒大小及组成不均一的脂蛋白, 它所携带的胆固醇量是可以变化, HDLC 是 HDL 中的胆固醇部分, 它的多少并不能准确反映 HDL 的水平变化。HDL 分为 HDL<sub>1</sub>、HDL<sub>2</sub>、及 HDL<sub>3</sub>, 正常人血浆中主要含 HDL<sub>2</sub>、HDL<sub>3</sub>。HDL<sub>3</sub> 密度较大、颗粒较小、活性较强, HDL<sub>2</sub> 密度较小、颗粒较大、活性较低。普罗布考可以降低血浆 HDL<sub>2</sub>、同时升高 HDL<sub>3</sub> 水平, 从而优化 HDL、提高其生物学活性<sup>[11,12]</sup>。

本研究中, 联合治疗组患者的近期不良事件较单独治疗组患者低, 但未达到统计学差异。分析可能原因, 考虑与试验时间较短或观察例数较少有关, 有待进一步研究明确。普罗布考与阿托伐他汀短期联合应用在药物不良反应方面无统计学差异, 提示这种联合方案可能是安全的。

## [参考文献]

- [1] 徐泽昌, 裴保香. 急性冠状动脉综合征早期使用他汀类调脂药物必要性[J]. 中国急救医学, 2003, 23 (7): 476-478.
- [2] 王锦纹, 胡大一, 仝其广. 急性冠状动脉综合征早期辛伐他汀强化降脂安全性及有效性观察[J]. 中国医药导刊, 2005, 7 (2): 109-112.
- [3] 尤艳. 早期强化降脂治疗急性冠状动脉综合征疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 4 (12): 2827-828.
- [4] 王振杰, 田秀芝, 李贤, 等. 药物治疗的高胆固醇血症患者膳食治疗状况与血脂控制达标率[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33 (4): 372-374.
- [5] 全国高胆固醇血症控制状况多中心研究协作组. 高胆固醇血症临床控制状况多中心协作研究一达标率及影响因素[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30 (2): 109-114.
- [6] 血脂治疗现状调查协作组. 我国血脂异常治疗现状的调查[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29 (1): 15-17.
- [7] 赵水平, 胡大一. 心血管病诊疗指南解读[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2006; 10.
- [8] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践 2006[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006; 378-385.
- [9] 胡大一, 马长生. 心脏病学实践 2006[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006; 663-669.
- [10] 董少红, 温隽珉, 罗林杰, 等. 大剂量阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征的调脂及抗炎作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14 (7): 613-616.
- [11] Matsuzawa Y, Yamashita S, Funahashi T, et al. Selective reduction of cholesterol in HDL<sub>2</sub> fraction by probucol in familial hypercholesterolemia and hyper HDL<sub>2</sub> cholesterolemia with abnormal cholesteryl ester transfer [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62 (3): 66B-72B.
- [12] Johansson J, Olsson AG, Bergstrand L, et al. Lowering of HDL<sub>2</sub> by probucol partly explains the failure of the drug to affect femoral atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia. A Probucol Quantitative Regression Swedish Trial (PQRSF) Report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 (8): 1049-056.

(此文编辑 文玉珊)