

不同起始剂量阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的疗效与安全性

杨俊¹, 袁俊强¹, 宋亚辉¹, 李玉杰¹, 张存泰²

(1. 河南省信阳市中心医院心内科, 河南省信阳市 464000; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科, 湖北省武汉市 430030)

[关键词] 阿托伐他汀; 高胆固醇血症; 心血管病危险分层; 低密度脂蛋白胆固醇

[摘要] **目的** 观察不同起始剂量阿托伐他汀治疗高胆固醇血症的达标率与安全性。**方法** 入选2012年2月至7月在我院门诊就诊的高胆固醇血症患者122例作为实验组,患者按心血管病危险因素分为4组:低危组(29例)、中危组(33例)、高危组(32例)及极高危组(28例),根据心血管病危险分层及低密度脂蛋白胆固醇水平确定个体化阿托伐他汀起始剂量;另选同期39例高胆固醇血症患者作为对照组,常规给予阿托伐他汀治疗;6周后所有入选患者低密度脂蛋白胆固醇不达标者每天加阿托伐他汀10 mg;均观察12周,同时记录不良事件。**结果** 实验组的低危组、中危组、高危组、极高危组患者在6周时低密度脂蛋白胆固醇达标率分别为75.9%、72.7%、71.9%、57.1%,12周时各组的达标率增至89.7%、81.8%、78.1%、71.4%;实验组患者低密度脂蛋白胆固醇总的达标率在6周及12周分别为69.7%及81.1%。对照组患者6周及12周达标率分别为48.7%及66.7%。实验组6周及12周达标率均显著高于对照组(分别为 $P < 0.01$, $P < 0.05$)。所有患者均耐受治疗剂量。**结论** 根据心血管病危险分层及低密度脂蛋白胆固醇水平个体化确定阿托伐他汀治疗起始剂量,患者的达标率显著高于常规治疗的对照组,安全有效,值得推广。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Percentages of Achieving Lipid-lowering Targets and the Safety of Different Starting Doses of Atorvastatin in Hypercholesterol Patients of Different Cardiovascular Risk Stratifications

YANG Jun¹, YUAN Jun-Qiang¹, SONG Ya-Hui¹, LI Yu-Jie¹, and ZHANG Cun-Tai²

(1. Department of Cardiology, Center Hospital of Xinyang City, Xinyang, Henan 464000, China; 2. Department of Gerontology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Hypercholesterolemia; Cardiovascular Risk Stratification; Low Dense Lipoprotein Cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the percentages of achieving lipid-lowering targets and the safety of different doses of atorvastatin in hypercholesterol patients of different cardiovascular risk stratifications. **Methods** From February to July in 2012, we enrolled 122 patients who were diagnosed as hypercholesterolemia in outpatient of our hospital as experimental group, and they were 50~70 years old, 77 men and 45 female. All patients in experimental group were assigned in the low risk group ($n=29$), intermediate risk group ($n=33$), high risk group ($n=32$) and very high risk group ($n=28$) according to the stratifications of their cardiovascular risk factors. The patients in the above four groups were given different initial dosages of atorvastatin according to the low density lipoprotein cholesterol (LDLC) levels and their cardiovascular risk stratifications, and for those whose LDLC levels didn't achieve lipid-lowering targets after 6 weeks of treatment 10 mg atorvastatin would be added. There were 39 patients with hypercholesterolemia in that same period who were enrolled as control group, all of them were given routine dosage of atorvastatin every day, and for those whose LDLC didn't achieve lip-

[收稿日期] 2013-04-22

[作者简介] 杨俊,博士研究生,主治医师,研究方向为心血管病,E-mail为 yangjun9228@163.com。袁俊强,主任医师,研究方向为心血管病。通讯作者张存泰,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为老年心血管病,E-mail为 ctzhang0425@163.com。

id-lowing targets 10 mg atorvastatin would be added every day. The study period was 12 weeks. **Results** The total cholesterol and LDLC in four groups of experimental group decreased significantly in 6 weeks and 12 weeks. The percentage of achieving lipid-lowing targets were 75.9% vs 89.7% , 72.7% vs 81.8% , 71.9% vs 78.1% , 57.1% vs 71.4% in the low risk group, intermediate risk group, high risk group and very high risk group respectively after 6 weeks and 12 weeks of treatment. The total percentages of achieving lipid-lowing targets was 69.7% vs 81.1% after 6 weeks and 12 weeks of treatment in experimental group, while the percentages of achieving lipid-lowing targets were 48.7% vs 66.7% after 6 weeks and 12 weeks of treatment in control group. The percentage of achieving lipid-lowing target in experimental groups was higher significantly than that of the control group in 6 weeks and 12 weeks ($P < 0.01$, $P < 0.05$, respectively). **Conclusion** Different initial dosages of atorvastatin according to patients' cardiovascular risk stratifications and cholesterol levels can improve significantly the percentages of achieving lipid-lowing targets, also the dosages of atorvastatin are safe, so the regimes of patients-tailored lipid-lowing treatment should be popularized.

近 20 年来,我国心血管病危险因素持续增长,心血管病死亡仍占总死亡原因的首位^[1]。高胆固醇血症是心血管疾病重要的危险因素,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)或低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)升高是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素之一^[2,3],动脉粥样硬化与 LDLC 水平呈线性关系,降低 LDLC 水平可以逆转粥样硬化斑块,显著降低心血管事件发生^[4,5]。据 2002 年普查,我国的血脂异常患病率为 18.6%,按照《血脂异常防治建议》的标准血脂控制的达标率只有 26.5%,其中冠心病患者的达标率仅 16.6%^[6]。为此,对血脂异常的防治必须加强重视,提高血脂达标率^[7]。阿托伐他汀是羟甲基戊二酰单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,它是强有力的调脂药物。本研究根据高胆固醇血症患者心血管病危险分层和不同 LDLC 水平确定不同的阿托伐他汀起始剂量,旨在探索提高血脂达标率的方法,更好的控制心血管病危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选 2012 年 2 月至 7 月在我院门诊就诊的高胆固醇血症患者 122 例作为实验组,其中男性 77 例,女性 45 例,年龄 50~70 岁,平均 60.2 ± 6.1 岁,合并高血压 64 例,合并糖尿病 19 例。另选同期高胆固醇血症患者 39 例作为对照组,其中男性 23 例,女性 16 例,年龄 50~70 岁,平均 59.1 ± 5.3 岁。按《中国成人血脂异常防治指南》^[8] 诊断标准入选,经体检和实验室检查。排除标准:恶性肿瘤、活动性肝病、严重肾功能不全、对他汀类药物过敏或不能耐受者、近 1 个月内服用他汀类调脂药及近 6 个月内行血运重建术者。所有入选者均控制饮食和改善生活方式。所有入选病人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

入选患者(实验组)按心血管病危险分层分为 4 组:低危组(29 例)、中危组(33 例)、高危组(32 例)、极高危组(28 例);心血管病危险分层标准参照《中国成人血脂异常防治指南》^[8]。所有患者入院后常规行血常规、尿常规、粪便常规、血生物化学指标、心电图、24 h 心电图及心脏彩色超声等检查。药品:阿托伐他汀钙片(商品名立普妥,辉瑞制药有限公司提供,每片 10 mg,国药准字 H20070311;每片 20 mg,国药准字 H20070310)。实验组按患者心血管病危险分层及 LDLC 水平确定阿托伐他汀起始剂量(表 1):根据心血管病危险分层及 LDLC 水平分别给予 10、20、30 mg 阿托伐他汀,每天晚上睡前 1 次服用;6 周后复查血脂,LDLC 不达标者每天加服阿托伐他汀 10 mg。对照组患者常规给予阿托伐他汀 10 mg,每天晚上睡前服用;6 周后复查血脂,LDLC 不达标者每天加服阿托伐他汀 10 mg。观察 12 周。详细记录患者的血脂水平、达标率及不良反应,服药后第 6 周、第 12 周复查血常规、血生物化学指标、尿常规、心电图检查。

表 1. 实验组不同心血管病危险分层及 LDLC 水平的患者不同的阿托伐他汀起始剂量

Table 1. Different starting dose of atorvastatin in patients with different cardiovascular risk stratifications and LDLC level in experimental groups

LDLC 基线水平 (mmol/L)	阿托伐他汀起始剂量(mg)			
	低危组	中危组	高危组	极高危组
2.07~2.56	-	-	-	10
2.59~3.34	-	-	10	20
3.37~4.12	-	-	10	20
4.14~4.90	-	10	20	30
4.92~5.71	10	20	20	30

1.3 达标标准

根据患者心血管病危险分层所要达到的调脂目标统计达标率。低危、中危、高危、极高危患者LDLC分别低于4.14、3.37、2.59、2.07 mmol/L为达标。

1.4 观察指标

观察指标主要包括血脂[TC、LDLC、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯(triglyceride, TG)]水平、各实验组LDLC达标率及实验组和对照组总的LDLC达标率、肝肾功能损害及肌病等不良反应。

1.5 随访

定期复查,所有患者入选后均可随时与医师联系,不适时立即就诊。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用LSD-*t*检验,计数资料比较用 χ^2 检验。检验标准 $\alpha < 0.05$ 。

2 结果

2.1 患者一般资料

实验组各组患者年龄、性别、吸烟、糖尿病、高血压、心血管病家族史,各组间差异无统计学意义(表2)。对照组患者入选时也分为4组:低危组(9例)、中危组(11例)、高危组(9例)、极高危组(10例);吸烟15例,低HDLC 10例,肥胖13例,早发心血管病家族史9例,糖尿病15例,高血压22例。各组LDLC达标率均按《中国成人血脂异常防治指南》^[8]规定确定达标值。

2.2 实验组各组LDLC达标率比较

实验组中低危组、中危组、高危组和极高危组患者在6周、12周LDLC达标率见表3。实验组患者在6周总的达标率为69.7%,在12周总的达标率是81.1%;各组LDLC在6周及12周水平与治疗前比较有显著差异(均 $P < 0.01$),而12周水平与6周水平比较也有差异($P < 0.05$)。

表2. 实验组各组患者一般资料

Table 2. The general indicators of patients in experimental groups

项 目	低危组(<i>n</i> = 29)	中危组(<i>n</i> = 33)	高危组(<i>n</i> = 32)	极高危组(<i>n</i> = 28)
年龄(岁)	56.3 ± 3.5	60.2 ± 4.2	59.5 ± 3.8	61.5 ± 4.9
男/女(例)	19/10	18/15	20/12	17/11
吸烟(例)	2(6.9%)	10(30.3%)	10(31.3%)	7(25.0%)
低 HDLC(例)	3(10.3%)	8(24.2%)	9(28.1%)	6(21.4%)
肥胖(例)	6(20.7%)	7(21.2%)	5(15.6%)	3(10.7%)
早发心血管病家族史(例)	7(24.1%)	6(18.2%)	6(18.8%)	4(14.3%)
男 > 45 岁、女 > 55 岁(例)	25(86.2%)	27(81.8%)	27(84.4%)	25(89.3%)
糖尿病(例)	0(0)	0(0)	10(31.3%)	9(32.1%)
高血压(例)	8(27.6%)	18(54.5%)	20(62.5%)	18(64.3%)
基线 TC(mmol/L)	6.42 ± 0.35	5.73 ± 0.36	4.81 ± 0.53	4.65 ± 0.85
基线 LDLC(mmol/L)	5.13 ± 0.19	4.52 ± 0.38	3.65 ± 0.62	3.72 ± 0.91

表3. 实验组各组患者LDLC基线水平和6周、12周水平及达标率比较

Table 3. The baseline level of LDLC in experimental groups and the levels and percentages of achieving lipid-lowering goals of LDLC in 6 weeks and 12 weeks in experimental groups

项 目	低危组(<i>n</i> = 29)	中危组(<i>n</i> = 33)	高危组(<i>n</i> = 32)	极高危组(<i>n</i> = 28)	实验组合计(<i>n</i> = 122)
基线 LDLC 值(mmol/L)	5.13 ± 0.19	4.52 ± 0.38	3.65 ± 0.62	3.72 ± 0.91	3.93 ± 0.59
6周 LDLC 值(mmol/L)	3.69 ± 0.50 ^a	3.05 ± 0.33 ^a	2.39 ± 0.33 ^a	2.11 ± 0.36 ^a	2.61 ± 0.32 ^a
12周 LDLC 值(mmol/L)	3.59 ± 0.33 ^{ab}	2.99 ± 0.32 ^{ab}	2.33 ± 0.25 ^{ab}	2.29 ± 0.22 ^{ab}	2.62 ± 0.28 ^{ab}
6周 LDLC 达标率	75.9%	72.7%	71.9%	57.1%	69.7%
12周 LDLC 达标率	89.7% ^c	81.8% ^c	78.1% ^c	71.4% ^c	81.1% ^c

a 为 $P < 0.01$, 与基线 LDLC 值比较; b 为 $P < 0.05$, 与 6 周 LDLC 值比较; c 为 $P < 0.05$, 与 6 周 LDLC 达标率比较。

2.3 实验组与对照组 LDLC 达标率比较

对照组患者 6 周、12 周 LDLC 总达标率分别为 48.7%、66.7%。与对照组比较,实验组 6 周及 12

周时 LDLC 达标率显著提高(分别 $P < 0.01$, $P < 0.05$;表 4)。

表 4. 实验组与对照组 LDLC 达标率比较

Table 4. Comparisons of the percentage of achieving lipid-lowering goals in 6 weeks and 12 weeks between experimental group and control group

项 目	对照组 ($n = 39$)	实验组 ($n = 122$)	χ^2 值	P 值
6 周 LDLC 达标率	48.7% (19/39)	69.7% (85/122) ^a	7.092	0.008
12 周 LDLC 达标率	66.7% (26/39)	81.1% (99/122) ^b	6.302	0.012

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.4 不良反应

观察期间所有患者无严重肝功能损害、肌病等不良反应。所有患者均能耐受治疗。

2.5 随访情况

所有患者在随访期间无急性心肌梗死、脑出血、脑梗死等发生。

3 讨 论

据预测,2010 ~ 2030 年,我国心肌梗死、卒中、糖尿病和慢性阻塞性肺病的负担预计将增长近 50%,心血管病(包括心肌梗死和卒中)比重随超过 50%^[9]。缺血性心血管病是由多种危险因素协同作用所致,血脂异常是其中最重要的因素之一。随着生活水平提高,血脂异常患病人数不断增加,目前估计我国患病人数在 2 亿^[11]。相比之下,血脂异常的治疗率和达标率却依然很低,尤其是高危患者仅为 16.6%^[5]。因此,强化个体化调脂治疗,提高达标率显得尤为迫切^[10,11]。

他汀类药物是目前应用最广泛的调脂药,阿托伐他汀钙是羟甲基戊二酰单酰辅酶 A (hydroxy methylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂,是目前全球处方量最大的他汀类药物,主要通过抑制 HMG-CoA 还原酶的合成,降低血中的 TC、LDLC 等,还具有抗炎、保护血管内皮等调脂治疗以外的作用^[12,13]。大量研究证实,他汀类药物调脂后患者的心血管事件明显减少^[10,11]。

本研究根据患者心血管病危险分层及 LDLC 达标值确定他汀类药物起始剂量。入选患者既有高危患者也有低危患者,这与以前大多数研究主要入选者是冠心病及其等危症等高危患者且多观察降脂药的降脂效果不同^[14,15],本观察入选病例包括心

血管病危险分层的低危、中危、高危及极高危患者,主要观察不同起始剂量阿托伐他汀治疗的达标率与安全性。

本研究入选 122 例高胆固醇血症患者作为实验组,按心血管病危险分层分为低危组、中危组、高危组、极高危组,根据患者不同心血管病危险分层和 LDLC 基线水平给予不同起始剂量阿托伐他汀钙片,结果表明这种给药方法使低危、中危、高危和极高危 4 组患者 6 周时 LDLC 达标率分别为 75.9%、72.7%、71.9% 及 67.9%,6 周时血脂不达标的增加阿托伐他汀钙剂量后 12 周的达标率分别增至 89.7%、81.8%、78.1%、71.4%。6 周时实验组患者总的达标率为 69.7%,12 周时总的达标率增至 81.1%。另选同期 39 例患者作为对照组,按常规阶梯治疗方法逐步加量给药,患者 6 周、12 周 LDLC 达标率分别为 48.7%、66.7%;实验组 6 周、12 周 LDLC 达标率均显著高于对照组。因此,这种根据患者血脂水平及心血管病危险分层确定他汀类药物起始剂量的方法是优化的调脂治疗策略。

在临床实践中,他汀类药物治疗通常以小剂量起始然后逐渐加量,然而这种方法常不能达标,尤其是对于那些需要大幅降低 LDLC 水平的高危患者达标率更低,多次调整剂量将可能降低患者的依从性。我们的研究表明,根据患者心血管病危险分层及 LDLC 基线水平不同,个体化的确定他汀类药物起始剂量能使 69.7% 的患者不需加量就能达标,大多数(81.1%)患者无需调整剂量或仅需增加 1 次他汀类药物剂量就能使 LDLC 达标。因此,这种方法能使患者血脂快速达标,并提高达标率,从而缩小临床实践与诊疗指南的差距,大大改善患者的依从性。本研究显示,阿托伐他汀钙在合适的起始剂量及增加剂量后(最高剂量每天 40 mg)有效且

安全。

总之,根据患者心血管病危险分层和 LDLC 水平个体化确定患者的他汀类药物起始剂量,可以使患者达标率提高,缩短血脂达标时间,而且安全有效,值得推广应用。

[参考文献]

- [1] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国心血管病报告 2011[R]. 北京: 人民卫生出版社, 2012; 1-6.
- [2] Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5): 453-463.
- [3] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(21): 2 015-026.
- [4] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 143-152.
- [5] Huang Y, Li W, Dong L, et al. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness--an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1): 108-121.
- [6] 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——达标率及影响因素[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(2): 109-114.
- [7] Farkouh ME, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(15): 1 607-615.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制定联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007,

35(5): 390-409.

- [9] Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3): 243-252.
- [10] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guide-lines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(14): 1 769-818.
- [11] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753): 1 670-681.
- [12] 王敬祥, 张月兰, 田文, 等. 阿托伐他汀在大鼠颈总动脉球囊损伤模型中对 NF- κ B 及其相关炎性因子的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(2): 135-139.
- [13] 郭玉松, 任艺虹, 王琦, 等. 普罗布考联合阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者血清 PON1 和 ox-LDL 水平的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(2): 128-130.
- [14] Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, et al. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(12): 1 700-704.
- [15] Agouridis AP, Kostapanos MS, Tsimihodimos V, et al. Effect of rosuvastatin monotherapy or in combination with fenofibrate or ω -3 fatty acids on lipoprotein subfraction profile in patients with mixed dyslipidaemia and metabolic syndrome[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(9): 843-853.

(此文编辑 曾学清)