

不同剂量阿托伐他汀治疗急性冠状动脉综合征合并基线低水平低密度脂蛋白的疗效分析

阳锐¹, 李绍龙²

(1. 文山州人民医院心血管内科, 云南省文山市 663000; 2. 昆明市延安医院心血管内科, 云南省昆明市 650051)

[关键词] 阿托伐他汀; 急性冠状动脉综合征; 基线低水平低密度脂蛋白; 主要不良心脑血管事件

[摘要] **目的** 探讨不同剂量阿托伐他汀治疗急性冠状动脉综合征(ACS)合并基线低水平低密度脂蛋白患者的疗效。**方法** 抽取本院于2016年1月—2017年12月收治的ACS合并基线低水平低密度脂蛋白患者共102例,以随机综合序贯法分为低剂量短期组、高剂量短期组及低剂量长期组,每组各34例。低剂量短期组和低剂量长期组患者每天口服阿托伐他汀10 mg,治疗时间分别为9个月和12个月;高剂量短期组患者每天口服阿托伐他汀40 mg,治疗时间为9个月。全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)血脂4项指标。比较三组患者治疗终点的血脂水平和主要不良心脑血管事件发生率。**结果** 治疗前三组患者基线资料、血脂4项指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗第3、9个月后高剂量短期组TC、LDL和TG水平比低剂量短期组、低剂量长期组低,HDL水平比低剂量短期组、低剂量长期组高(P 均 <0.05);低剂量长期组治疗12个月后血脂4项指标较低剂量短期组治疗9个月的疗效更佳,低剂量长期组治疗12个月后血脂4项指标与高剂量短期组治疗9个月后的疗效无明显差异($P>0.05$)。三组治疗终点均未出现死亡病例,高剂量短期组、低剂量长期组的主要不良心脑血管事件发生率均为11.76%,稍低于低剂量短期组17.65%,但各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 使用阿托伐他汀治疗ACS合并基线低水平低密度脂蛋白具有剂量和时间依赖性,因此,在治疗此类患者时建议适当加大用药剂量、延长治疗时间。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Efficacy of different doses of atorvastatin in the treatment of acute coronary syndrome complicated with baseline low-level low density lipoprotein

YANG Rui¹, LI Shaolong²

(1. Department of Cardiology, Wenshan People's Hospital of Yunnan, Wenshan, Yunnan 663000, China; 2. Department of Cardiology, Kunming Yan'an Hospital, Kunming, Yunnan 650051, China)

[KEY WORDS] atorvastatin; acute coronary syndrome; baseline low-level low density lipoprotein; major adverse cardiovascular and cerebrovascular events

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the efficacy of different doses of atorvastatin in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) patients with baseline low-level low density lipoprotein. **Methods** 102 patients with ACS associated with baseline low-level low density lipoprotein were selected from January 2016 to December 2017. The patients were randomly divided into three groups: low-dose short-term group, high-dose short-term group and low-dose long-term group, with 34 cases in each group. Low-dose short-term group and low-dose long-term group were treated with atorvastatin 10 mg/day for 9 months and 12 months respectively, high-dose short-term group was treated with atorvastatin 40 mg/day for 9 months. Automatic biochemical analyzer was used to detect triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL). The blood lipid levels and the incidence of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events of the three groups of patients were compared. **Results** Before treatment, there were no significant differences in baseline data and 4 indexes of blood lipid among the three groups ($P>0.05$). After 3 and 9 months of treatment, the levels of TC, LDL and TG in the high-dose short-term group were lower than those

[收稿日期] 2019-03-12

[修回日期] 2020-09-23

[作者简介] 阳锐,副主任医师,研究方向为冠心病、心力衰竭、心律失常与射频消融治疗,E-mail 为 o9v53v@163.com。通信作者李绍龙,硕士,副主任医师,研究方向为冠心病、心律失常,E-mail 为 doctoryn120@126.com。

in the low-dose short-term group and low-dose long-term group, and the levels of HDLC were higher than those in the low-dose short-term group and low-dose long-term group (all $P < 0.05$). After 12 months of treatment, the efficacy of 4 indexes of blood lipid in the low-dose long-term group was improved better than that in the low-dose short-term group after 9 months of treatment. There was no significant difference in 4 indexes of blood lipid in the low-dose long-term group after 12 months of treatment and high-dose short-term group after 9 months of treatment ($P > 0.05$). There was no death at the end of the treatment in the three groups. The incidence of major unconsciousness-related cerebrovascular events in the high-dose short-term group and low-dose long-term group was 11.76%, slightly lower than that in the low-dose short-term group (17.65%), but there was no statistical significance in the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The use of atorvastatin in the treatment of ACS with baseline low-level low density lipoprotein is dose-dependent and time-dependent, so it is recommended to increase the dose and prolong the treatment time.

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)合并基线低水平低密度脂蛋白属冠心病中较严重的类型,该病会由于动脉粥样斑块不稳定,而进一步出现不完全或完全闭塞性血栓。该病患者经常会发生心绞痛、心律不齐、心力衰竭、死亡等主要不良心脑血管事件^[1-3]。因此,在临床上寻求一种针对该病症的有效治疗方法便显得尤为重要。既往研究证明,阿托伐他汀在治疗 ACS 中有显著疗效,但其最佳治疗强度(包括用药剂量和用药周期)目前尚无定论^[4]。本研究以本院收治的 102 例 ACS 合并基线低水平低密度脂蛋白患者为研究对象,观察阿托伐他汀不同用药剂量及用药周期对患者治疗效果的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院于 2016 年 1 月—2017 年 12 月收治的 ACS 合并基线低水平低密度脂蛋白患者共 102 例。纳入标准:血清肌酸激酶、丙氨酸氨基转移酶、血糖及尿酸等浓度均在常范围之内;接受阿托伐他汀治疗前 20 天均未曾服用过其他降脂类药物。排除标准:存在阿托伐他汀过敏史;入组前 20 天有钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂、阿司匹林等药物治疗史;合并严重心律失常、活动性出血、甲状腺功能衰退等疾病。以随机综合序贯法将 102 例患者分为低剂量短期组、高剂量短期组和低剂量长期组,每组 34 例。

1.2 治疗方法

三组患者均给予抗血小板、溶栓、抗凝等常规治疗。在此基础上,低剂量短期组、低剂量长期组患者口服阿托伐他汀(北京嘉林制药有限公司),每天 10 mg,分别治疗 9 个月和 12 个月;高剂量短期组患者口服阿托伐他汀,每天 40 mg,治疗 9 个月。

1.3 观察指标

低剂量短期组、高剂量短期组分别于治疗前、治疗后第 1、3、9 个月,低剂量长期组于治疗前、治疗后第 1、3、9、12 个月为时间点,取患者早晨空腹静脉血,运用全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。同时,观察三组患者治疗终点时的主要不良心脑血管事件发生率。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征比较

三组患者性别、年龄、吸烟史、冠心病 2 级用药史、早发心血管病家族史、置入支架数目以及慢性肾脏疾病史等基线特征比较差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

2.2 治疗前后血脂水平比较

治疗前、治疗后第 1 个月,三组血脂 4 项指标水平无明显差异($P > 0.05$);治疗第 3、9 个月,高剂量短期组 TC、LDLC、TG 水平比低剂量短期组、低剂量长期组低,HDLC 水平比低剂量短期组、低剂量长期组高(P 均 < 0.05),而低剂量短期组与低剂量长期组血脂 4 项指标比较无显著差异($P > 0.05$);低剂量长期组治疗 12 个月血脂 4 项指标较低剂量短期组治疗 9 个月的疗效改善更佳,低剂量长期组治疗 12 个月与高剂量短期组治疗 9 个月的血脂 4 项指标比较无明显差异($P > 0.05$;图 1)。

表 1. 三组间基线特征比较

Table 1. Comparison of baseline characteristic data among the three groups

分组	男/女/例	年龄/岁	吸烟史/ [例(%)]	冠心病 2 级用药史/ [例(%)]	早发心血管病 家族史/[例(%)]	支架数目/ 个	慢性肾脏 疾病史/[例(%)]
低剂量短期组	20/14	44.6±5.44	11(32.35)	22(64.71)	7(20.59)	1.1±0.24	7(20.59)
高剂量短期组	18/16	47.6±5.37	8(23.53)	27(79.41)	10(29.41)	1.0±0.18	5(14.71)
低剂量长期组	21/13	46.3±5.68	14(41.18)	25(73.53)	11(32.35)	1.1±0.22	9(26.47)
F/Z	0.563	2.546	2.419	1.871	1.280	2.457	1.439
P	0.755	0.084	0.298	0.392	0.527	0.091	0.487

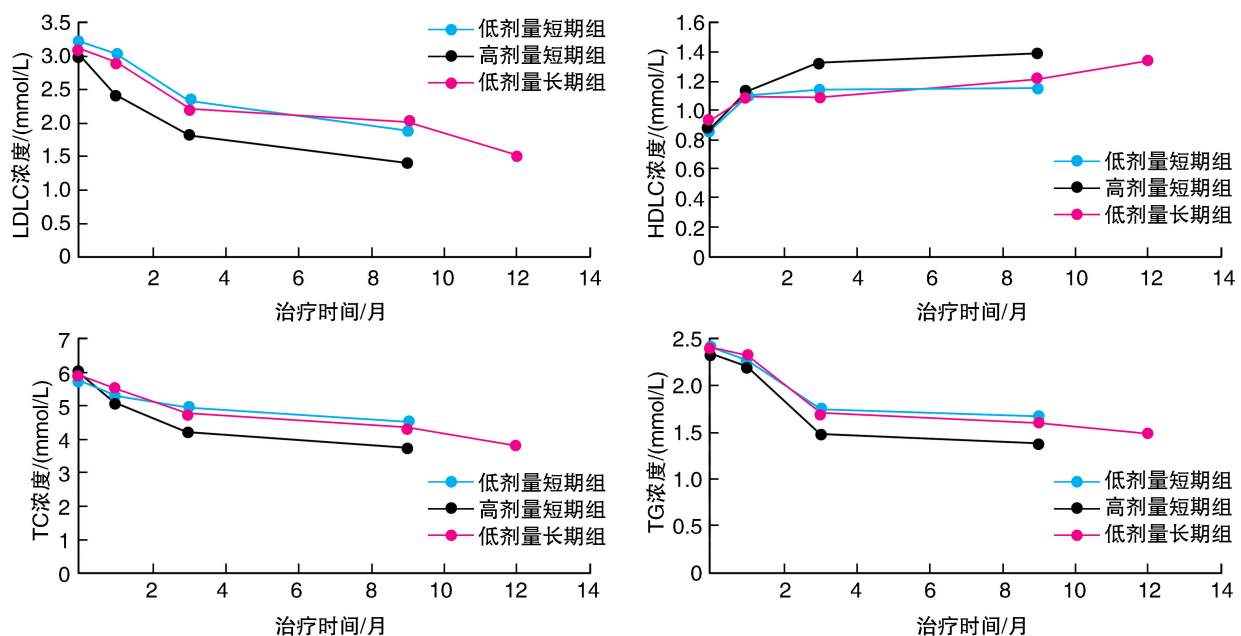


图 1. 三组不同治疗时间血脂水平比较

Figure 1. Comparison of blood lipid levels in three groups at different treatment times

2.3 治疗终点主要不良心脑血管事件发生率比较

三组治疗终点均未出现死亡病例,高剂量短期组、低剂量长期组的主要不良心脑血管事件发生率

稍低于低剂量短期组,但各组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$;表 2)。

表 2. 三组患者治疗终点主要不良心脑血管事件发生率比较

Table 2. Comparison of the incidence of major unconsciousness-related cerebrovascular events at the end of treatment in three groups

分组	复发性心绞痛/ 例	心率失常/例	心力衰竭/例	再发非致死 心肌梗死/例	脑卒中/例	总发生率/%
低剂量短期组($n=34$)	2	2	1	0	1	17.65
高剂量短期组($n=34$)	2	1	1	0	0	11.76
低剂量长期组($n=34$)	1	2	0	1	0	11.76
F/Z	—	—	—	—	—	0.662
P	—	—	—	—	—	0.718

3 讨论

ACS 合并基线低水平低密度脂蛋白患者属高

危患者人群,死亡率较高,无论此类患者血清中 TC、LDLC、HDL-C 及 TG 的水平如何,均需第一时间接受他汀类药物治

他汀类药物中的一种,同时也是治疗 ACS 的特效药^[5-6]。既往研究显示,ACS 患者服用阿托伐他汀治疗,可显著改善血清 TC、LDLC 水平,降低主要不良心脑血管事件,提高生存质量^[7]。但也发现阿托伐他汀在升高血清 HDLC 水平及降低 TG 水平的效果并不是十分显著^[8]。在既往的临床实践中,关于阿托伐他汀药物使用强度的选择也存在争议,刘丹丹等^[9]、毛萍等^[10]研究证明,采用不同强度(包括使用剂量和治疗周期)的阿托伐他汀对 ACS 患者的临床疗效也会不同,并且研究结论似乎指向所使用的阿托伐他汀强度越大(在一定范围内增加药物使用强度),其临床治疗效果越好。

本研究设置了 3 个相互对照组,即低剂量短期组、高剂量短期组及低剂量长期组,其中高剂量短期组与低剂量短期组相比,增加了阿托伐他汀药物的剂量(由每天 10 mg 增加到每天 40 mg),低剂量长期组与低剂量短期组相比,延长了连续治疗时间(由 9 个月延长到了 12 个月)。本研究结果显示,在治疗第 1、3、9 个月后,高剂量短期组患者血清 TC、LDLC 及 TG 水平均显著低于低剂量短期组及低剂量长期组。提示适当增加阿托伐他汀的剂量,可以在相同的时间周期内更快地降低血清 TC、LDLC 及 TG 水平,使患者在更短周期内血脂水平达标。低剂量长期组治疗第 12 个月、高剂量短期组治疗 9 个月血脂 4 项指标改善效果优于低剂量短期组治疗 9 个月。提示增加阿托伐他汀的剂量和延长阿托伐他汀治疗时间均可以显著改善患者血清 TC、LDLC、HDLC 及 TG 水平,促使血脂水平尽快恢复正常。

治疗终点时,高剂量短期组与低剂量长期组的主要不良心脑血管事件发生率低于低剂量短期组,可见增加阿托伐他汀用药剂量及延长药物治疗时间,可以一定程度地降低主要不良心脑血管事件发生率。阿托伐他汀够抑制人体中胆固醇物质的合成,起到显著降脂作用^[11-12]。黄永康等^[13]研究发现,阿托伐他汀可显著改善人体血管内皮功能,并抑制血小板聚集及血管平滑肌细胞迁移,缓解内皮炎症反应。且阿托伐他汀作用效果也会受到其使用强度的影响,因为服用的阿托伐他汀会被人体细胞分解,因此适当地增加阿托伐他汀使用剂量或延长其治疗时间,可以在一定程度上缓解人体对药物的分解作用,使得药物对 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶活性的抑制作用更加稳定和持久,从而提高药物的治疗效果^[14-15]。这也在一定程度上解释了大剂量、长时间应用阿托伐他汀对患者主要不良心脑血管事件的缓解更为明显。但本次纳入样本量较少,尚未见各组间主要不良心脑血管事件发生率有明显

差异,期待后期纳入更多样本量进行多中心、大样本比较,以进一步明确阿托伐他汀高剂量、长期应用的安全性合理性。

综上所述,在使用阿托伐他汀治疗 ACS 合并基线低水平低密度脂蛋白患者时,可以适当加大阿托伐他汀的剂量或延长其治疗时间,以提高治疗效果改善预后。

[参考文献]

- [1] 何小玲, 刘天尧, 潘一龙, 等. LDL-C 降脂治疗在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征中对 MACE 事件影响的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017(5): 550-556.
- [2] 章春艳, 曹政. 氧化型低密度脂蛋白对急性冠状动脉综合征患者血小板聚集率的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 485-489.
- [3] 周明刚, 邓学军, 罗贵全, 等. 血脂及血管内皮指标与冠心病患者疾病程度的相关性分析[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 611-613.
- [4] LIU Z, XU Y, HAO H, et al. Efficacy of high intensity atorvastatin versus moderate intensity atorvastatin for acute coronary syndrome patients with diabetes mellitus[J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 22-26.
- [5] BRIDGES KH, WILSON SH. Acute coronary artery thrombus after tranexamic acid during total shoulder arthroplasty in a patient with coronary stents: a case report[J]. A A Pract, 2018, 10(8): 212-214.
- [6] LIANG S, YAN R, SUN C, et al. Effects of atorvastatin on chronic subdural hematoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(26): e7290.
- [7] 吴学华, 曹光恒, 杨剑, 等. 阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者血管内皮功能和心肌损伤及心功能指标的影响[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(10): 974-977.
- [8] 丁胜华, 仵淑娟, 郑立娇. 不同剂量阿托伐他汀预处理对经皮冠状动脉介入治疗患者的保护作用[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 4987-4989.
- [9] 刘丹丹, 孙晓薇, 李亚平, 等. 强化阿托伐他汀治疗对 ACS 患者血脂水平的短期影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(29): 5773-5775.
- [10] 毛萍, 周小琼, 周李涛, 等. 高强度他汀对急性冠状动脉综合征患者血小板聚集率的影响[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(6): 443-445.
- [11] 杨焱. 不同剂量阿托伐他汀对老年血脂正常冠心病患者炎症、心功能及心血管事件的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(17): 4208-4210.
- [12] KIYICI M, GULTEN M, GUREL S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Can J Gastroenterol, 2003, 17(12): 713-718.
- [13] 黄永康, 陆青. 通心络胶囊联合阿托伐他汀对高脂血症患者调脂及抑制动脉炎性反应的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(28): 15-16.
- [14] 不同剂量阿托伐他汀对心肌梗死患者 PCI 后相关指标及主要不良心脑血管事件的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(15): 2045-2048.
- [15] TANG F. Patterns of statin initiation, intensification, and maximization among patients hospitalized with an acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2014, 129(12): 1303-1309.

(此文编辑 文玉珊)