论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201408068

不同剂量他汀治疗急性冠脉综合征患者急性期疗效观察

粟治洲,吕建峰,刘 波,迟路湘 (400038 重庆,第三军医大学西南医院心血管内科,重庆市介入心脏病学研究所)

[摘要] **目的** 观察不同剂量他汀治疗急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者急性期的疗效。**方法** 回顾性分析我科2012年1月至2014年6月住院治疗的ACS患者133例(男性110例,女性23例),分为4组:治疗应用瑞舒伐他汀10 mg/d 32例(A组),瑞舒伐他汀20 mg/d 37例(B组),阿托伐他汀20 mg/d 33例(C组),阿托伐他汀40 mg/d 31例(D组)。比较、分析治疗6~8周后各组总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)的变化以及不良反应。**结果** 治疗前各组患者基线指标差异无统计学意义($P>0.05$);治疗6~8周后,各组TC、LDL-C、non-HDL水平均较治疗前显著下降($P<0.01$),各组间治疗前后LDL-C改变量(△LDL-C)和non-HDL-C改变量(△non-HDL-C),B组和D组显著高于A组和C组($P<0.01$),但B组和D组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。B组在治疗期间发生1例谷丙转氨酶(ALT)明显升高,由33 U/L升高至1 120 U/L,其他3组均无不良反应报告。**结论** 对ACS患者急性期应用大剂量他汀(瑞舒伐他汀20 mg/d和阿托伐他汀40 mg/d)较常规剂量他汀(瑞舒伐他汀10 mg/d和阿托伐他汀20 mg/d)降脂疗效更佳,且均具有用药安全性。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;不同剂量;他汀类药物;胆固醇
[中图法分类号] R543.305; R969.4; R972.6 [文献标志码] A

Clinical efficacy of different doses of statins in acute coronary syndrome patients at acute phase

Su Zhizhou, Lyu Jianfeng, Liu Bo, Chi Luxiang (Department of Cardiovascular Diseases, Chongqing Institute of Interventional Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the efficacy of different doses of statin in acute coronary syndrome (ACS) patients at acute phase. **Methods** Clinical data of 133 ACS patients (110 males and 23 females) hospitalized in our department from January 2012 to June 2014 were collected and retrospectively analyzed. These patients were divided into 4 groups, that is, group A (treated with rosuvastatin of 10 mg/d, $n=32$), group B (20 mg/d rosuvastatin, $n=37$), group C (20 mg/d atorvastatin, $n=33$), and group D (40 mg/d atorvastatin, $n=31$). The serum levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), and the incidences of adverse reactions were compared in each group before and in 6 to 8 weeks after the treatment, and among different groups. **Results** Before the treatment, there was no significant difference in the baseline data among the 4 groups ($P>0.05$). After 6 to 8 weeks' treatment, the serum levels of TC, LDL-C and non-HDL-C were dropped significantly in all groups ($P<0.01$). After treatment, the level of △LDL-C and △non-HDL-C (the changes before and after the treatment) were significantly larger in groups B and D than groups A and C ($P<0.01$), but there was no significant difference in the 2 indexes between group B and group D ($P>0.05$). During the treatment, only 1 patient from group B had significant increase in ALT, from 33 to 1120 U/L. And there was no report of adverse reactions in other groups. **Conclusion** High-dose statin (rosuvastatin 20 mg/d and atorvastatin 40 mg/d) treatment is superior to conventional-dose statin (rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 20 mg/d) on the patients at acute phase of ACS, and has good

[通信作者] 迟路湘,E-mail:chi68754271@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141205.1530.076.html (2014-12-02)

safety at the same time.

[**Key words**] acute coronary syndrome; different dosage; statins; cholesterol

Corresponding author: Chi Luxiang, E-mail: chi68754271@126.com

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉内粥样硬化性斑块不稳定或破裂合并急性血栓形成,引起冠状动脉重度狭窄或急性闭塞,从而出现急性心肌缺血的临床综合征。血脂异常与冠状动脉内粥样硬化性斑块形成密切相关,他汀类药物具有很强的降低血脂的作用,在ACS患者治疗中处于基石地位。有研究表明,血脂中的LDL-C每降低1 mmol/L,冠状动脉事件发生的相对风险可降低23%[1]。2013年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)发布《治疗胆固醇降低成人动脉粥样硬化心血管疾病风险指南》(以下简称新指南)[2],建议对于≤75岁ACS患者,除非有禁忌证,均应该开始或连续使用大剂量他汀类药物,并明确指出了大剂量他汀为20 mg/d瑞舒伐他汀、40 mg/d阿托伐他汀。在欧美国家已有大量随机临床试验(RCT)证据,由于目前尚缺乏亚裔人群中大剂量、高强度他汀的大规模RCT,因此,中国专家对使用大剂量他汀的必要性、安全性和可行性存在很大的争议[3-4]。本研究旨在观察不同剂量他汀治疗ACS患者急性期的疗效和安全性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年1月至2014年6月在我科住院、诊断为ACS患者133例,男性110例,女性23例。年龄为35~75(59.41±8.66)岁,其中不稳定心绞痛(unstable angina, UA)100例,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)33例。入选标准:年龄≤75岁,诊断符合ACC/AHA联合制定的ACS诊断标准。排除标准:①入院前2个月内服用调脂药物;②严重肝肾功能不全;③患有其他危及生命的疾病(恶性肿瘤);④感染性疾病;⑤合并瓣膜性心脏病,心肌病;⑥不明原因的血清转氨酶升高的患者;⑦应用引起血脂升高或降低的药物(孕激素、类固醇及合成类固醇)及免疫抑制剂的患者;⑧滥用酒精和(或)药物史。

1.2 分组

将入选的ACS患者根据使用不同剂量他汀,分为4组,A组:使用瑞舒伐他汀10 mg/d治疗,B组:使用瑞舒伐他汀20 mg/d治疗,C组:使用阿托伐他汀20 mg/d治疗,D组:使用阿托伐他汀40 mg/d治疗。选取患者所用药物分别为阿斯利康公司生产的瑞舒伐他汀钙片(可定)和辉瑞公司生产的阿托伐他汀钙片(立普妥)。

1.3 评价指标

总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C),TC的改变量(△TC)、TG的改变量(△TG)、LDL-C的改变量(△LDL-C)、HDL-C的改变量(△HDL-C)、non-HDL-C的改变量(△non-HDL-C)及不良反应。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,计数资料以率表示,采用χ^2检验。计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,组内比较采用独立样本t检验,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。

2 结果

2.1 患者一般资料的比较

4组患者在高血压、糖尿病、吸烟史、UA、AMI及用药情况等方面差异均无统计学意义($P>0.05$);TC、TG、LDL-C、HDL-C、non-HDL-C等指标基线水平差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

表1 4组急性冠脉综合征患者的基线资料

组别	n	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	吸烟[例(%)]	UA[例(%)]	AMI[例(%)]	ACEI[例(%)]
A组	32	21(65.5)	7(21.9)	18(56.3)	26(81.3)	6(18.8)	6(18.8)
B组	37	24(68.9)	10(27.0)	28(75.7)	26(70.3)	11(29.7)	11(29.7)
C组	33	17(51.5)	5(15.2)	22(66.7)	27(81.8)	6(18.2)	6(18.2)
D组	31	19(61.3)	12(38.7)	23(74.2)	21(67.7)	10(32.3)	10(32.3)

组别	n	β受体阻滞剂[例(%)]	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	non-HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)
A组	32	13(40.6)	4.49±0.87	15.70±0.74	2.56±0.55	1.11±0.31	3.39±0.74
B组	37	22(59.5)	4.89±0.87	1.97±1.17	2.84±0.60	1.11±0.26	3.78±0.87
C组	33	24(72.7)	4.36±1.04	1.82±1.19	2.53±0.74	1.05±0.23	3.31±1.03
D组	31	18(58.1)	4.74±1.13	2.35±1.32	2.81±0.70	1.13±0.38	3.61±1.14

表2 4组急性冠脉综合征患者治疗前后血脂水平的比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C	non-HDL-C
A组	32					
治疗前		4.49±0.87	1.30±0.48	2.56±0.55	1.11±0.31	3.39±0.74
治疗后		3.79±0.98[a]	1.57±0.74	2.07±0.66[a]	1.23±0.34	2.56±0.95[a]
B组	37					
治疗前		4.89±0.87	1.97±1.17	2.84±0.60	1.11±0.26	3.78±0.87
治疗后		3.42±0.55[a]	1.44±0.82[a]	1.84±0.42[a]	1.07±0.21	2.34±0.56[a]
C组	33					
治疗前		4.36±1.04	1.82±1.19	2.53±0.74	1.05±0.23	3.31±1.03
治疗后		3.58±0.73[a]	1.32±0.61[a]	1.95±0.51[a]	1.16±0.28	2.42±0.72[a]
D组	32					
治疗前		4.75±1.11	2.33±1.30	2.81±0.69	1.13±0.37	3.63±1.12
治疗后		3.34±0.60[a]	1.36±0.60[a]	1.90±0.44[a]	1.10±0.27	2.24±0.59[a]

a:$P<0.01$,与治疗前比较

表3 4组急性冠脉综合征患者治疗前后血脂改变量的比较(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	△TC	△TG	△LDL-C	△HDL-C	△non-HDL-C
A组	32	0.70±0.98	0.27±0.77	0.49±0.58	0.13±0.30	0.83±0.89
B组	37	1.48±0.89	0.53±0.98	1.00±0.72[ab]	0.04±0.19	1.44±0.88[ab]
C组	33	0.78±0.89	0.50±1.05	0.57±0.65	0.11±0.20	0.89±0.84
D组	31	1.40±1.01	0.99±1.09	0.90±0.62[ab]	0.03±0.34	1.37±1.05[ab]

a:$P<0.01$,与A组比较;b:$P<0.01$,与C组比较

2.2 治疗后血脂指标比较

治疗6~8周后,各组TC、LDL-C、non-HDL-C水平均较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.01$,表2)。治疗前后△LDL-C和△non-HDL-C,B组和D组显著高于A组和C组($P<0.01$),但B组和D组之间差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.3 治疗后不良反应

B组(瑞舒伐他汀20 mg/d治疗组)在治疗期间发生1例ALT明显升高,由33 U/L升高至1 120 U/L,及时给予停药处理,2周后复查肝功能恢复正常。其他3组均无不良反应报告,所有入组患者均无再入院、再心肌梗死、死亡等临床心血管事件发生。

3 讨论

随着我国经济的发展,人民生活水平的提高,饮食结构的改变,ACS的发病率不断上升,其高致死率严重危害人类的健康和生命,其主要病理表现为冠状动脉粥样硬化。动脉粥样硬化的形成以及动脉粥样硬化性心脏病(ASCVD)的发生主要是由于体内LDL-C水平的增高[5]。在致动脉粥样硬化的脂蛋白中,LDL-C占75%以上。他汀类药物通过阻断胆固醇合成以及增加LDL-C受体数目,能有效清除血液循环中的LDL-C达25%~55%。本研究结果显示各组患者使用不同剂量他汀类药物治疗后,TC、LDL-C、non-HDL-C水平均较治疗前显著下降($P<0.01$),说明他汀类药物降脂效果显著。

大量随机对照试验表明,在冠心病一级预防和二级预防中,应用他汀类药物均可显著降低冠心病风险[6],且冠心病风险降低程度与LDL-C降低程度成正比。在SEARCH研究[7]中,大剂量他汀治疗组比普通剂量治疗组LDL-C平均多降低0.35 mmol/L,主要心血管事件进一步减少6%。一项包括51项随机对照临床试验的荟萃分析[8],表明他汀降低LDL-C的绝对值与主要心血管事件减少的幅度密切相关。2012年CTT的荟萃分析[9],共纳入27项随机对照研究,174 149名受试者,分析计算出对于所有风险人群,LDL-C每降低1 mmol/L,主要心血管事件风险均降低21%,主要血管死亡风险降低12%。本研究显示,B组和D组△LDL-C显著高于A组和C组($P<0.01$),但B组和D组之间差异无统计学意义($P>0.05$),此结果表明,大剂量他汀对ACS患者急性期的降脂疗效显著优于常规剂量他汀。

另外,多数血脂异常防治指南将LDL-C作为干预的主要靶点[10-11]。但也有充分的证据表明non-HDL-C是心血管风险评估及急性冠心病事件预测更为有效的指标。non-HDL-C是指除高密度脂蛋白以外的其他脂

蛋白胆固醇含量的总和。2013 年国际动脉粥样硬化学会(IAS)的《IAS 意见书:血脂异常管理的全球推荐》[12]提出 non-HDL-C 为致动脉粥样硬化胆固醇的主要形式,较 LDL-C 更好地反映致动脉粥样硬化脂蛋白。本研究显示,B 组和 D 组△non-HDL-C 显著高于 A 组和 C 组($P<0.01$),但 B 组和 D 组之间差异无统计学意义($P>0.05$),这说明如果以 non-HDL-C 作为治疗目标,大剂量他汀对 ACS 患者在急性期的降脂疗效同样是优于常规剂量他汀。

针对亚洲患者,最新的回顾性分析显示阿托伐他汀 10~80 mg/d 均具有良好的安全性[13]。在本研究中,只有瑞舒伐他汀 20 mg/d 组发现 1 例患者谷丙转氨酶由 33 U/L 升高至 1 120 U/L,停药 2 周后复查肝功能恢复正常。单纯肝酶升高不代表肝损伤,已有研究证实他汀类药物所致的严重肝损害罕有发生[14]。本研究证实,ACS 患者急性期应用大剂量他汀的安全性等同于常规剂量他汀,与国内外研究相一致[15-17]。

综上所述,不同剂量的瑞舒伐他汀和阿托伐他汀均可降低 ACS 患者血脂水平,但对 ACS 患者急性期给予大剂量他汀强化治疗不仅降脂疗效更显著,且安全性等同于常规剂量组。但本研究纳入样本有限,观察时间较短,未设定临床终点指标,可能对研究结果有一定影响,尚需进一步的大规模随机试验研究验证。

参考文献:

[1] Delahoy P J, Magliano D J, Webb K, *et al*. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis[J]. Clin Ther, 2009, 31(2): 236-244.

[2] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.

[3] 赵水平, 胡大一. 大剂量他汀类药物临床应用的理性思考[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(5): 353-356.

[4] 霍勇, 葛均波, 韩雅玲, 等. 急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(1): 4-6.

[5] 赵水平. 国际动脉粥样硬化协会关于血脂异常管理的推荐要点[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(10): 888-889.

[6] Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, *et al*. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering[J]. J Clin Lipidol, 2012, 6(4): 303-309.

[7] Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, *et al*. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12, 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial[J]. Lancet, 2010, 376(9753): 1658-1669.

[8] Huang F, Huang J P, Yin R X, *et al*. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the early diagnosis of acute myocardial infarction: promises and challenges[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 4510-4511.

[9] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, *et al*. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 380(9841): 581-590.

[10] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, *et al*. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4): 427-436.

[11] Catapano A L, Chapman J, Wiklund O, *et al*. The new joint EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(1): 1.

[12] Expert Dyslipidemia Panel, Grundy S M. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia[J]. J Clin Lipidol, 2013, 7(6): 561-565.

[13] Juliana C, Weihang B, Rana F, *et al*. Analysis of Safety of Atorvastatin in Asian Patients Clinical Trialin[J]. Heart, 2012, 98(S2): E316.

[14] Reuben A, Koch D G, Lee W M, *et al*. Drug-induced acute liver failure: results of a U. S. multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2010, 52(6): 2065-2076.

[15] Yan Y L, Qiu B, Hu L J, *et al*. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(12): 2001-2009.

[16] Lv H L, Jin D M, Liu M, *et al*. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up[J]. Pharmacol Res, 2014, 81(3): 64-73.

[17] LaRosa J C, Pedersen T R, Somaratne R, *et al*. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(8): 1221-1229.

(**收稿**:2014-09-09;**修回**:2014-10-09)

(编辑 栾 嘉)