维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2005)02－0278－04

临床常用剂量下的舒降之、血脂康、美百乐镇对原发性高脂血症调脂作用的比较

李骊华，邓国兰，陈运贞

(重庆医科大学临床学院心内科,重庆 400016)

【摘 要】目的:验证舒降之、血脂康、美百乐镇的调脂作用并做比较研究。方法:60 例高脂血症患者随机分为 3 组,舒降之 20mg 每晚顿服;美百乐镇 10mg 每晚顿服;血脂康 0.6g 早晚各 1 次口服;服药前及服药后 4、8、12 周测定血脂。结果:舒降之组治疗后 4 周 TC、LDL－C 有下降($P<0.05$),12 周比 4 周下降更明显($P<0.05$)。美百乐镇组治疗后 4 周 TC、LDL－C 有下降($P<0.05$),12 周与 4 周无明显变化($P>0.05$)。两组的 TG、HDL－C 治疗前后均无明显变化($P>0.05$)。血脂康组治疗后 4 周 TC、LDL－C、TG 有下降($P<0.05$),TC、LDL－C 12 周比 4 周下降更明显($P<0.05$);HDL 治疗前后无明显变化($P>0.05$)。舒降之组治疗后 8 周、12 周 LDL－C 分别下降(40%,45%),明显大于血脂康组(31%与 36%)和美百乐镇组(31%与 35%)($P<0.05$)。血脂康组治疗后 8 周、12 周 TG 分别下降(33%,35%),明显大于舒降之组(25%,26%)和美百乐镇组(18%,19%)($P<0.05$)。3 组 TC、TG、HDL－C 总有效率无显著差异($P>0.05$)。结论:舒降之、血脂康、美百乐镇降脂疗效确切,但 3 种药疗效判断及调整治疗的时间窗不同。舒降之降 LDL－C 能力强,血脂康降 TG 能力强且较经济实用。

【关键词】高脂血症;舒降之;血脂康;美百乐镇

【中国图书分类法分类号】R589.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2004－11－23

Clinical comparative study of simvastatin, xuezhikang and pravastatin in common doses on primary hyperlipidemia

LI Lihua, et al

(*Department of Cardiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare the effects of simvastatin, xuezhikang and pravastatin in patients with primary hyperlipidemia. *Methods*: Sixty patients were randomly divided into three groups, simvastatin 20mg were taken once a day at night; provastatin 10mg were taken once a day at night; xuezhikang 0.6g were taken twice a day in the morning and at night. Blood samples were taken before and 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks after the treatment. *Results*: In simvastatin group: the serum levels of total cholesterol(TC), low－density lipoprotein cholesterol(LDL-C) decreased markedly at the end of 4 weeks compared with those of the baseline ($P<0.05$). Significant differences in TC, LDL-C were found between the end of 4 weeks and 12 weeks ($P<0.05$). In pravastatin group: there is a noticeable drop in TC, LDL-C at the end of 4 weeks, but no further obvious drop between 4 weeks and 12 weeks. Concentrations of TG and HDL-C were not changed obviously in both groups after 12 weeks of treatment compared with the baseline ($P>0.05$). In xuezhikang group: after 4 weeks of treatment, TC, TG, LDL-C reduced markedly($P<0.05$). Further significant lowering of TC, LDL-C were noted after 12 weeks as compared with 4 weeks ($P<0.05$). Only HDL-C was not changed after the treatment in contrast with the baseline ($P>0.05$). From the change rates, we can see after 8 weeks, 12 weeks of treatment the level of LDL-C drcreased more significantly in simvastatin group (40%, 45%) than in xuezhikang (31%, 36%) and provastatin (31%, 35%) ($P<0.05$); however, the level of TG lowered more obviously in xuezhikang group (33%, 35%) than in simvastatin (25%, 26%) and provastatin (18%, 19%)($P<0.05$). At the end of 12 weeks, the total effective rates of decreasing TC, TG, HDL-C have no significance among three groups ($P>0.05$). *Conclusion*: The clinical effects of simvastatin, xunzhikang, provastatin on primary hyperlipidemia were equal among the three groups, but the time is different about when they take great effects respectively. Next, LDL-C lowering effect of simvastatin was significant. Finally, xuezhikang was the best in reducing TG among the three groups and it has a relatively good economic effectiveness.

【Key words】Hyperlipidemia; Simvastatin; Xuezhikang; Provastatin

作者介绍:李骊华(1970－),女,主治医师,硕士,
主要研究方向:冠心病的诊断和治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

据流行病学调查,当前心血管病在全国范围的死亡原因中占据首位,特别是高血压、脑卒中和冠心病[1]。各种危险因子及生活方式和饮食习惯的改变等预示我国冠心病的发病在今后还会有急剧的升高。大量研究证明,血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)升高,特别是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的升高,是诱发动脉硬化和冠心病的重要因素,选择高效低毒的降脂药物对高脂血症进行治疗在冠心病一级、二级预防中起着重要作用[2]。本研究选择舒降之、血脂康和美百乐镇,比较其调脂作用及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

门诊或住院的高脂血症患者血脂满足以下标准者入选:①无冠心病危险因素者,TC>5.72mmol/L,LDL>3.64;②有冠心病危险因素者,TC≥5.2mmol/L,LDL≥3.12mmol/L;③冠心病患者,TC≥4.68mmol/L,LDL≥2.60mmol/L。3组 TG 均>1.70mmol/L。

排除下列情况:①3个月内曾患急性心肌梗死、脑血管意外、重大手术;②严重肝肾疾病;③未控制的糖尿病;④甲状腺机能减退;⑤药物引起的继发性高脂血症,如类固醇制剂、避孕药等;⑥妊娠、哺乳及过敏体质。

受试者共60例,随机分为3组,各20例,其中伴高血压病40例,冠心病11例,糖尿病4例。舒降之组:男12例,女8例,年龄60±8岁。血脂康组:男9例,女11例,年龄58±8岁。美百乐镇组:男11例,女9例,年龄63±12岁。3组血脂水平基本相似。

1.2 方法

服药方法分别为:舒降之(杭州默沙东制药有限公司)20mg每晚顿服[2,3];美百乐镇(上海三共制药有限公司)10mg每晚顿服[4];血脂康(北大维信生物科技有限公司研制)0.6g早、晚各1次口服[5];疗程均为12周。受试者饮食习惯及生活方式与治疗前保持基本一致,可继续服用某些不干扰血脂代谢的药物,但剂量及用法与治疗前保持一致。检查前1天禁止饮酒及高脂饮食,取空腹12h以上清晨静脉血送检。测定治疗前及治疗后4周、8周、12周血脂、血糖及肝肾功能、肌酸磷酸激酶(CK)等生化指标,并观察血压、心率变化及不良反应。用酶法测定 TC、甘油三酯(TG);用直接法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。血脂测定有统一质量控制。

1.3 疗效判定标准[6]

显效:达以下任一项者,TC 下降≥20%;TG 下降≥40%;HDL-C 上升≥0.26mmol/L。

有效:达以下任一项者,TC 下降 10%~19%;TG 下降 20%~39%;HDL-C 上升 0.104~0.25mmol/L。

无效:未达到有效标准者。

总有效:显效+有效

1.4 统计学处理

所有统计过程均用 SAS 6.12 软件处理,治疗前、后血脂水平比较用方差分析;治疗后组间变化百分率比较用秩和检验;个体疗效分析用卡方检验,$P<0.05$ 为显著性差异。

2 结 果

2.1 治疗前及治疗后各期血脂水平比较(见表1)

舒降之组:TC、LDL-C 治疗后4周比治疗前已有下降($P<0.05$),12周比4周下降更明显($P<0.05$)。TG、HDL 治疗前后无明显变化($P>0.05$)。

血脂康组:TC、LDL-C、TG 治疗后4周比治疗前已有下降($P<0.05$),仅 TC、LDL-C12周比4周下降更明显($P<0.05$)。HDL 治疗前后无明显变化($P>0.05$)。

美百乐镇组:TC、LDL-C 治疗后4周比治疗前已有下降($P>0.05$),但12周与4周无明显变化($P>0.05$)。TG、HDL 治疗前后无明显变化($P>0.05$)。

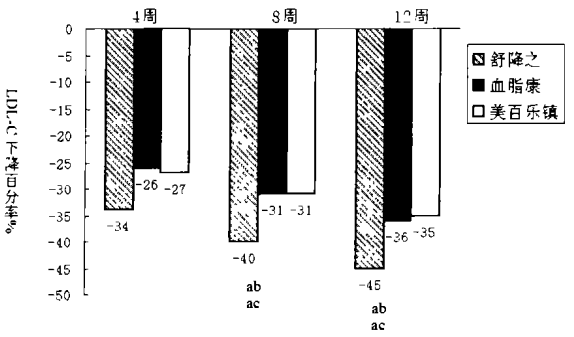


图1 3组用药后各期 LDL-C 水平的变化

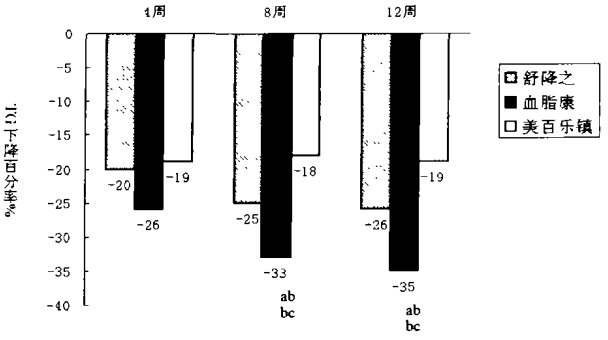


图2 3组用药后各期 TG 水平的变化

ab:$P<0.05$ 舒降之与血脂康

ac:$P<0.05$ 舒降之与美百乐镇

bc:$P<0.05$ 血脂康与美百乐镇

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 血脂水平在治疗前后的变化($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	指标	治疗前	治疗 4 周		治疗 8 周		治疗 12 周	
			血脂水平	变化百分率(%)	血脂水平	变化百分率(%)	血脂水平	变化百分率(%)
舒降之	TC	6.60±1.26	5.00±0.94*	−24±10	4.55±0.87*	−31±9	4.33±0.83*△	−34±13
	LDL−C	3.92±0.71	2.50±0.34*	−34±13	2.28±0.30*	−40±10ab,ac	2.13±0.35*△	−45±10ab,ac
	TG	2.32±1.02	1.86±0.61	−20±13	1.73±0.58	−25±11ab	1.70±0.55	−26±11ab
	HDL−C	1.23±0.19	1.30±0.16	7±9	1.37±0.15	13±12	1.36±0.18	11±10
血脂康	TC	6.26±0.73	4.89±0.56*	−21±8	4.56±0.59*	−27±8	4.27±0.58*△	−31±10
	LDL−C	3.53±0.62	2.61±0.37*	−26±12	2.39±0.34*	−31±11ab	2.26±0.33*△	−36±11ab
	TG	2.88±2.34	2.13±0.83*	−26±14	1.92±0.59*	−33±16ab,bc	1.87±0.58*	−35±16ab,bc
	HDL−C	1.36±0.23	1.44±0.24	6±5	1.56±0.26	15±11	1.49±0.24	10±5
美百乐镇	TC	5.97±0.90	4.72±0.64*	−21±12	4.43±0.57*	−25±11	4.18±0.70*	−29±11
	LDL−C	3.81±0.62	2.78±0.59*	−27±11	2.60±0.43*	−31±9ac	2.48±0.45*	−35±8ac
	TG	1.72±0.58	1.40±0.38	−19±11	1.41±0.41	−18±12bc	1.38±0.39	−19±7bc
	HDL−C	1.25±0.22	1.30±0.14	4±2	1.38±0.17	10±6	1.39±0.16	11±9

注:血脂水平:治疗后与治疗前比 * $P<0.05$,12 周与 4 周比△ $P<0.05$。

组间变化百分率比较:"−"表示下降。

舒降之与血脂康 ab $P<0.05$

舒降之与美百乐镇 ac $P<0.05$

血脂康与美百乐镇 bc $P<0.05$

表 2 个体疗效分析

	组别	时间/周	总例数	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率(%)	P 值
TC	舒降之	12	20	13	5	2	90	
	血脂康	12	20	12	5	3	85	NS
	美百乐镇	12	20	8	9	4	85	
TG	舒降之	12	20	0	8	12	40	
	血脂康	12	20	1	8	11	45	NS
	美百乐镇	12	20	0	7	13	35	
HDL−C	舒降之	12	20	0	7	13	35	
	血脂康	12	20	0	6	14	30	NS
	美百乐镇	12	20	0	6	14	30	

2.2 3 组间治疗后各期变化百分率的比较(见表 1,图 1、2)

TC、HDL−C 治疗后 4 周、8 周、12 周,各组间变化百分率无显著差异($P>0.05$)。LDL−C 治疗后 8 周、12 周,舒降之比血脂康和美百乐镇组下降明显($P<0.05$)。TG 治疗后 8 周、12 周,血脂康比舒降之和美百乐镇组下降明显($P<0.05$)。

2.3 个体疗效分析(见表 2)

3 组 12 周 TC、TG、HDL−C 总有效率无显著差异($P>0.05$)。

2.4 副作用

舒降之组,1 例 CK 轻度升高为 293U/L(正常高限 200U/L),无肌肉疼痛,继续用药 1 周后复查恢复正常。美百乐镇组,1 例肝功酶轻度升高 57U/L(正常高限 40U/L),无症状,继续用药 1 周后复查恢复正常。血脂康组无明显副作用。

3 讨 论

高水平的血清胆固醇是冠状动脉粥样硬化的主要危险因素,低脂饮食与药物治疗可有效降低血清总胆固醇水平及冠心病的发生。

他汀类药物是 HMG−CoA(3 羟基−3 甲基戊二酰辅酶 A)还原酶抑制剂。其活性型结构中的开环羟酸部份与 HMG−CoA 的结构十分相似,在反应中能竞争性抑制胆固醇生物合成系统的限速酶 HMG−CoA 还原酶,从而阻断内源性(肝脏)胆固醇的合成。肝细胞内游离的胆固醇减少,可使肝细胞

维普资讯 http://www.cqvip.com

表面 LDL 受体合成和表达增加,结果从血中摄取 LDL 和 VLDL 残粒增加,从而可降低血中 LDL 和 VLDL 浓度,并在抑制胆固醇的同时使过高的 TG 降低。

辛伐他汀(舒降之)是从红曲霉菌和土曲霉菌培养液中提出的洛伐他汀经甲基化衍生出的一种半合成化合物,为内酯式前体药物,需经口服后转变为活性二羟基开环酸式结构才有活性。4S(The Scandinavian Simvastatin Survival Study)研究证明,动脉粥样硬化斑块主要由 LDL-C 组成,降低 LDL-C 是降脂治疗的主要目标。舒降之降脂效果显著,降 LDL-C 效果最突出。应用舒降之能减少冠心病死亡率及总体死亡率,提高冠心病生存率,显著延长患者寿命[2]。本文示服舒降之 4 周 TC、LDL-C 已有明显下降,12 周比 4 周下降更显著,且在 8 周、12 周时,舒降之组降 LDL-C 的效果比血脂康和美百乐镇组更明显。因此冠心病伴高胆固醇及 LDL-C 者,可选舒降之,治疗后 12 周可作为疗效判断及调整治疗的时间窗。

另示服舒降之后 TG 仅轻度降低,HDL-C 有升高的趋势,但均无显著性。有报道,舒降之的用药剂量为 20~80mg/d,可显著升高 HDL-C[2,7]。他汀类药物降低性甘油三酯的效果与使用的剂量有关[8]。因此针对中国人群选择合适剂量的舒降之降 TG、升 HDL-C 有待进一步研究。

目前大多数观点认为,当 LDL-C 超过正常水平时,TG 增高是冠心病的危险因子[9],故混合型高脂血症患者首选他汀类药降 TC、LDL-C 为主要目标,同时积极降 TG,只有当 TG 没有达标时,再选用对 TG 更有效的其他药物。

血脂康胶囊是由特制红曲精制而成,具有多种有效成分:洛伐他汀(Lovastatin)、不饱和脂肪酸、甾醇等物质,其中 8% 的脂肪酸中以不饱和脂肪酸亚油酸为主,对高甘油三酯血症患者有良好的血脂澄清作用。血脂康中甾醇可与胆固醇竞争吸收部位,使外源性胆固醇吸收减少。有证据支持富含甘油三酯脂蛋白(乳糜微粒与 VLDL)及其残粒具有直接的致动脉粥样硬化作用[10,11]。血脂康能有效降低冠心病患者空腹血脂及餐后高甘油三酯浓度[12]。本文示血脂康降 TC、LDL-C、TG 4 周后即有效($P<0.05$),在 12 周时 TC、LDL-C 有进一步下降。在 8 周、12 周时,血脂康降 TG 的幅度明显大于舒降之及美百乐镇组。因此建议对混合型高脂血症以 TG 增高更为突出者可选血脂康,治疗后 12 周可作为疗效判断及调整治疗的时间窗。

美百乐镇(普伐他汀)是从青霉菌属中提出的第一个 HMG-CoA 还原酶抑制剂美伐他汀的活性代谢产物。本文示美百乐镇降 TC、LDL-C 4 周时有效,但 12 周与 4 周比无差异,因此治疗后 4 周可作为美百乐镇疗效判断及调整治疗的时间窗。值得提出的是本文美百乐镇临床常用 10mg 的剂量与舒降之 20mg 的相应剂量是明显为低,对疗效比较是有影响的。

本文三组患者均无明显的不良反应。许多研究已证实他汀类药物有很好的耐受性和安全性。最常见的不良反应为胃肠功能紊乱,最严重的副作用是肝脏和肌肉毒性,因此在服药期间,应定期监测相关的生化指标。

参 考 文 献

[1] 陶寿淇. 积极开展中国心血管病人群防治[C]. 第 12 届心血管病流行病学及人群防治暨中美学术交流会议文集,南京,1997.

[2] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol 10 lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study(4S)[J]. Lancet,1994;344:1383-1389.

[3] 祁 哲,陈纪林,刘雪梅,等. 辛伐他汀 20mg 治疗冠心病合并中度原发性高胆同醇血症疗效分析[J]. 中国实用内科杂志,2002;22(4):229-230.

[4] 美百乐镇临床研究协作组. 国产与进口美百乐镇治疗高胆同醇血症效果比较[J]. 中国循环杂志,1994;9(11). 648-651.

[5] 陆宗良,徐 琛,寇 文. 不同剂量血脂康治疗原发性高脂血症[J]. 中国新药杂志,1997;6(5):354-357.

[6] 中华人民共和国卫生部. 心血管系统药物临床研究指导原则(试行),1988;26.

[7] Course JR 3rd, Frohlich J, Ose L, et al. Effects of high doses of simvastatin and atrovastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A_1[J]. AM J Cardiol,1999;83:1476-1477.

[8] Stein EA, Lane M, Laskarzew ski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia[J]. Am J Cardiol, 1998; 81(4A):66B.

[9] Brunzell JD, Sehrott HG, Motulsky AG, et al. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia[J]. Metabolism,1996;25:313-320.

(下转第 284 页)